

**L'ULIÈGE À VERVIERS**

Saison 2022-2023



Lundi 17 octobre 2022

# Tout ce que vous devez connaître sur vos médicaments

André Scheen, Professeur ordinaire honoraire

En introduction du module de l'Espace universitaire :  
« Le trajet du médicament : de la découverte à l'utilisation »



## Module 1

### Le trajet du médicament : de la découverte à l'utilisation

Module de cours introduit par la grande conférence du 17 octobre 2022 : **Tout ce que vous devez connaître sur vos médicaments**  
par André Scheen, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine, ULiège

21 novembre 2022

#### > La découverte

par **Alain Charlot**, Directeur de recherches F.N.R.S.-GIGA à la Faculté de Médecine, ULiège

28 novembre 2022

#### > La composition des médicaments influence leur mode d'action : mais qu'y a-t-il dans nos médicaments ?

par **Anna Lechanteur**, Assistante et Professeure associée à la Faculté de Médecine, ULiège

5 décembre 2022

#### > Les faux médicaments, une triste réalité au niveau mondial

par **Éric Ziemons**, Agrégé et Professeur associé à la Faculté de Médecine, ULiège

12 décembre 2022

#### > Essais cliniques (y compris les aspects éthiques)

par **Régis Radermecker**, Chargé de cours à la Faculté de Médecine, ULiège

19 décembre 2022

#### > Pharmacovigilance (balance bénéfices/risques)

par **André Scheen**, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine, ULiège

9 janvier 2023

#### > Aspects réglementaires : de l'agence européenne du médicament à la commission de remboursement des médicaments en Belgique

par **André Scheen**, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine, ULiège

23 janvier 2023

#### > Mithra : Croissance d'une spin-off de 4 personnes de l'Université de Liège à une société de 300 personnes, cotée en bourse

par **Jean-Michel Foldart**, Professeur extraordinaire émérite à la Faculté de Médecine, ULiège

30 janvier 2023

#### > Les clés du succès : l'innovation contraceptive, ophtalmologique, immunitaire ou exosomiale

par **Jean-Michel Foldart**, Professeur extraordinaire émérite à la Faculté de Médecine, ULiège

6 février 2023

#### > Le pharmacien d'officine au plus proche de ses patients : quels services attendre de son pharmacien en 2023 ?

par **Geneviève Philippe**, Chargée de cours à la Faculté de Médecine, ULiège



# **André Scheen : ses relations avec les médicaments**

- **Investigateur clinicien de nouveaux médicaments depuis 1976**
- **Professeur de pharmacologie clinique et de pharmacothérapie à la Faculté de Médecine de Liège Université (2000-2016)**
- **Directeur scientifique et clinique d'une unité de recherche de pharmacologie clinique (phases 1-3) au CHU Liège (2000-2016)**
- **Investigateur dans des études internationales de phase 3-4 avec des médicaments en phase finale de développement**
- **Initiateur et responsable des rubriques « Comment je traite » et « Le médicament du mois » dans la Revue Médicale de Liège**
- **Plusieurs centaines de publications nationales et internationales dans le domaine du médicament**
- **Membre effectif de la Commission de Remboursement des Médicaments (CRM) en Belgique**



# Définition du médicament

- "On entend par médicament toute substance ou composition : - possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard *des maladies humaines ou animales* - pouvant être utilisée *chez l'homme ou chez l'animal* ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.« (CSP).

LE MÉDICAMENT  
N'EST PAS UN  
**PRODUIT**  
COMME LES AUTRES.



**1 - Recherche fondamentale**  
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique

**2 - Évaluation préclinique**  
Les premiers pas du développement d'un médicament

Études conduites *in vivo* sur des modèles animaux, *in vitro* sur des modèles cellulaires et *in silico* sur des modèles informatiques

**3 - Évaluation clinique**  
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme

Un essai clinique ne peut démarrer qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)

Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans

**3.1 - Évaluer la toxicité du médicament**

Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains

**3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets indésirables**

Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires

**3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)**

Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)

Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans

**4 - Autorisation de mise sur le marché (AMM) :**  
obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament

L'agence du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament

**5 - Prix du médicament et taux de remboursement**

Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.

**6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché**

Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**
- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage) ?**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

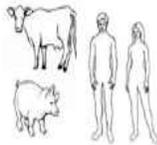
## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**



Végétale

Minérale



Animale

Synthétique



Biotechnologie

□ Les premiers médicaments de nos ancêtres ont été la salive, la terre et l'eau.

□ Puis durant des siècles, leur origine:

- végétale +++

- animale et minérale

1890 : les 1ères **synthèses chimiques** ont été réalisées

1980 : début des **biotechnologies** : le principe actif vient d'une cellule humaine et ce sont des micro-organismes qui vont le fabriquer.

1990 : thérapie **génique**: correction du gène défaillant

: thérapie **cellulaire**: apport des cellules produisant la molécule manquante (ex. insuline)

## Origine des médicaments

- **Végétale** : les alcaloïdes (quinine, morphine, strychnine, réserpine,...)
- **Animale** : produits sanguins (fibrinogène, prothrombine), Enzymes (trypsine), Kinases (urokinases).
- **Synthétique** : synthèse totale ou hémi synthèse (pénicilline).
- **Biogénétique** : protéines recombinantes (à partir de cellules vivantes) hormones (insuline, leptine, hormone de croissance), cytokines (interférons), facteurs de coagulation (facteur VIII):

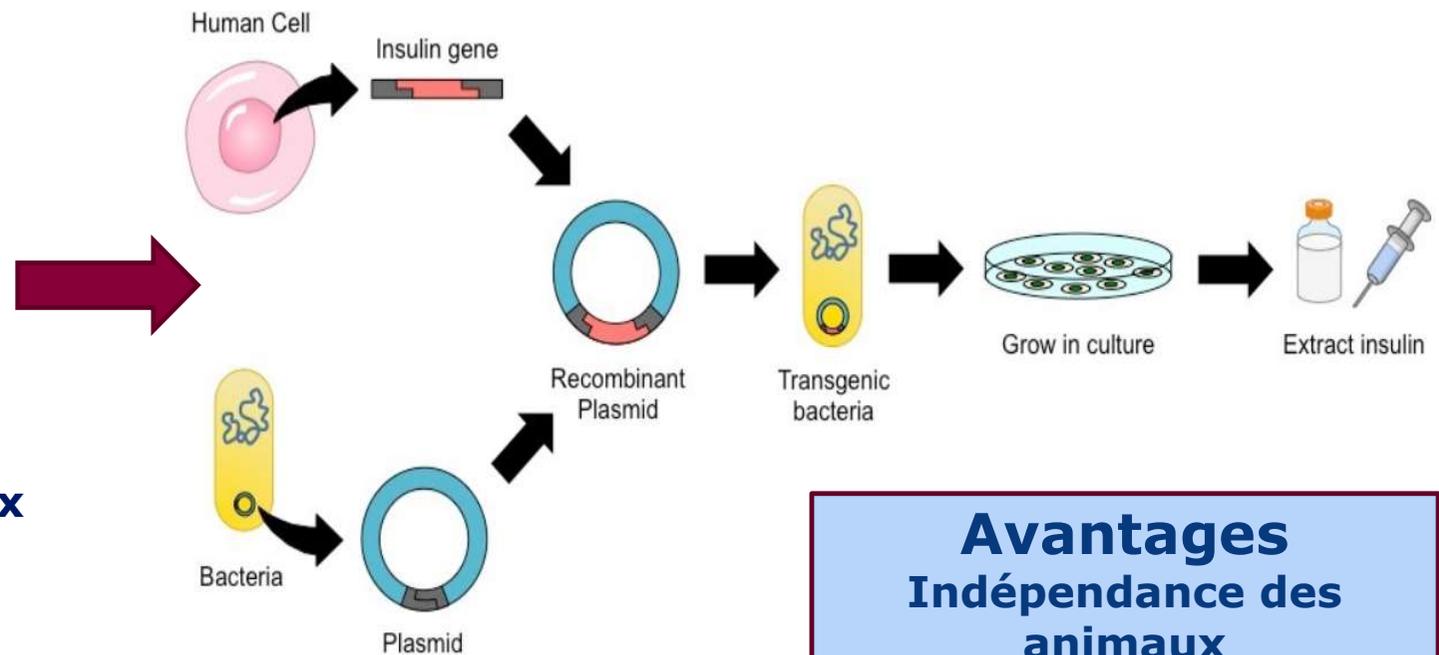
## Insuline : de l'insuline animale à l'insuline humaine



### Extraite de pancréas animaux

- Insuline bovine : 3 acides aminés différents sur 53
- Insuline porcine : 1 seul acide aminé différent sur 53
- Insuline humaine semi-synthétique = remplacement de l'acide aminé différent

### Genetic Modification: Bacteria Producing Human Insulin



**Génie génétique  
Biotechnologie  
Insuline humaine biosynthétique**

**Avantages**  
**Indépendance des animaux**  
**Quantité illimitée**  
**Insuline très pure**

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**

# De la maladie ... au médicament

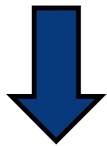
Compréhension des mécanismes conduisant à la maladie



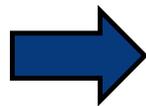
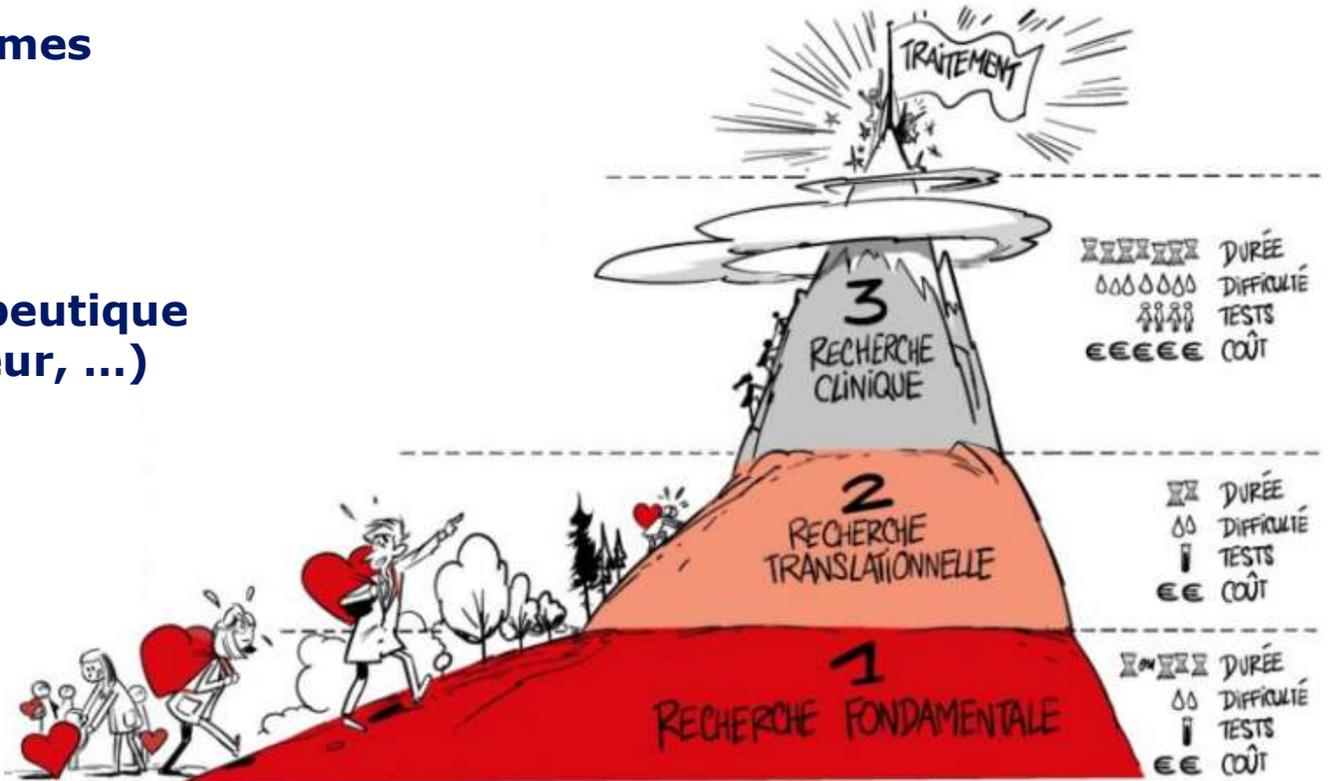
Recherche d'une cible thérapeutique potentielle (enzyme, récepteur, ...)



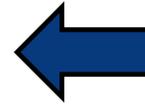
Tester des molécules ciblant l'anomalie responsable



Sélectionner la molécule « leader »

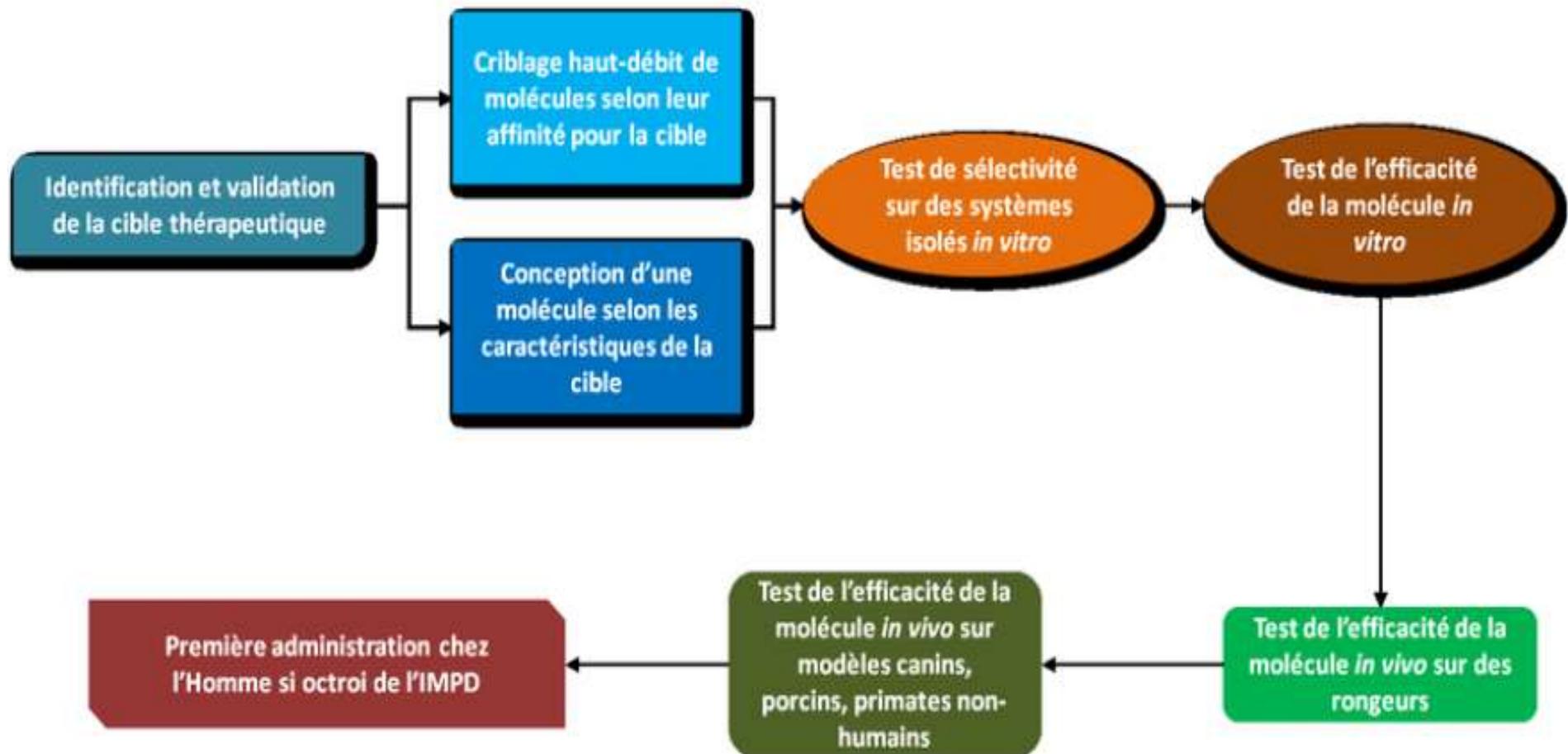


Médicament potentiel



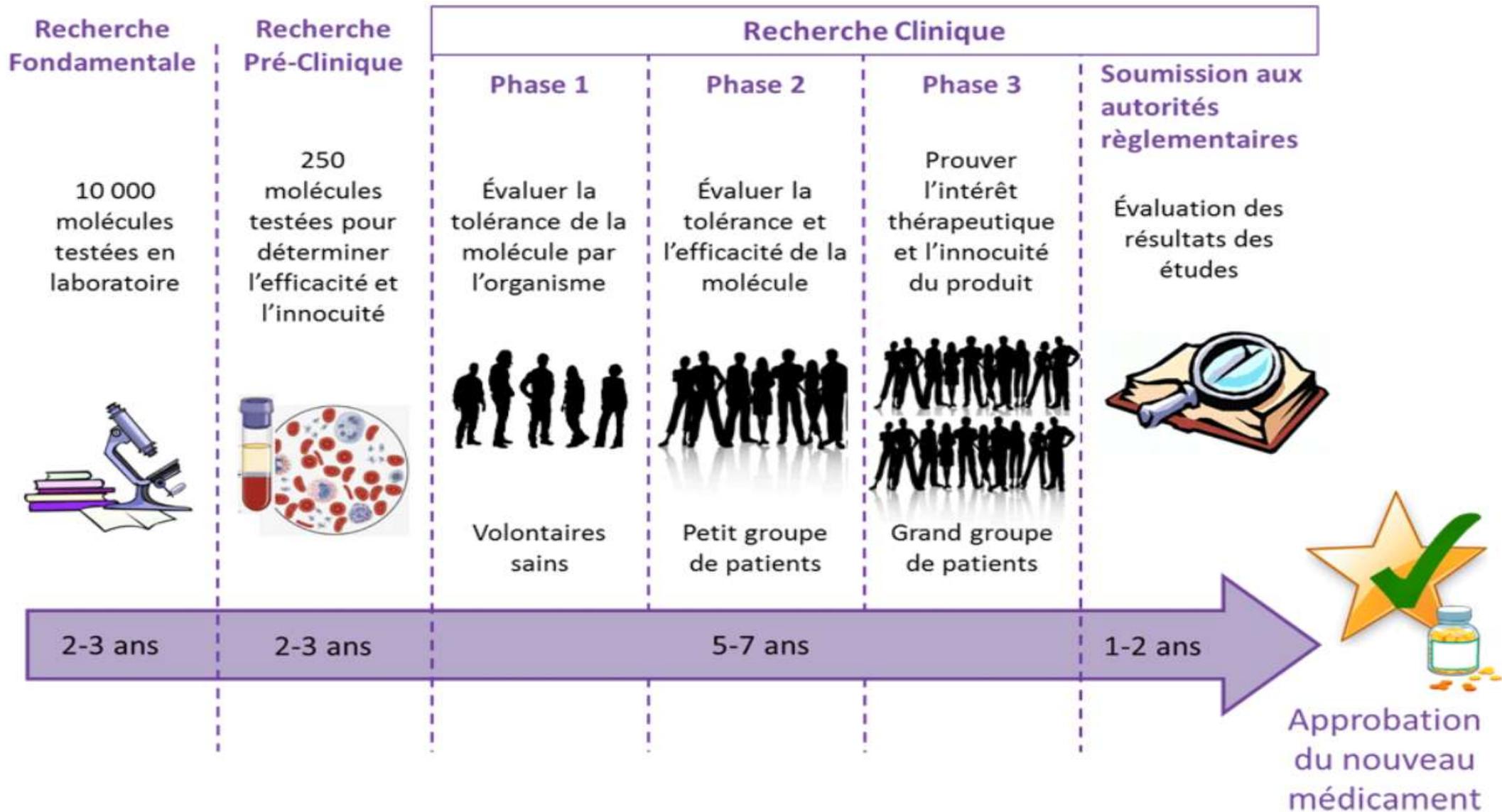
Besoin médical (actuel/futur)  
Production à grande échelle  
Coût raisonnable/acceptable

# Étapes de développement pré-clinique d'un médicament



## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**



Les différentes étapes du développement d'un médicament.

## LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

DE 100 000 À 1 000 000  
DE MOLÉCULES

250 MOLÉCULES  
INTÉRESSANTES

10 MOLÉCULES  
EN TEST CLINIQUE

1 MÉDICAMENT

- Environ 10 ans de travail
- 1 chance sur 1 000 de réussir
- Des centaines de chercheurs impliqués
- 1,5 Md€ pour un succès



DE 2 À 5 ANS  
de recherches pour  
découvrir une façon  
d'attaquer la maladie



DE 2 À 5 ANS  
pour développer  
des candidats  
médicaments



DE 4 À 7 ANS  
pour prouver  
l'efficacité d'un  
candidat médicament



## LE CIRCUIT DU MÉDICAMENT



## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**

Traitement par un médicament (substance active) =  
interaction avec l'organisme

**Bénéfice**  
(effet thérapeutique  
recherché)



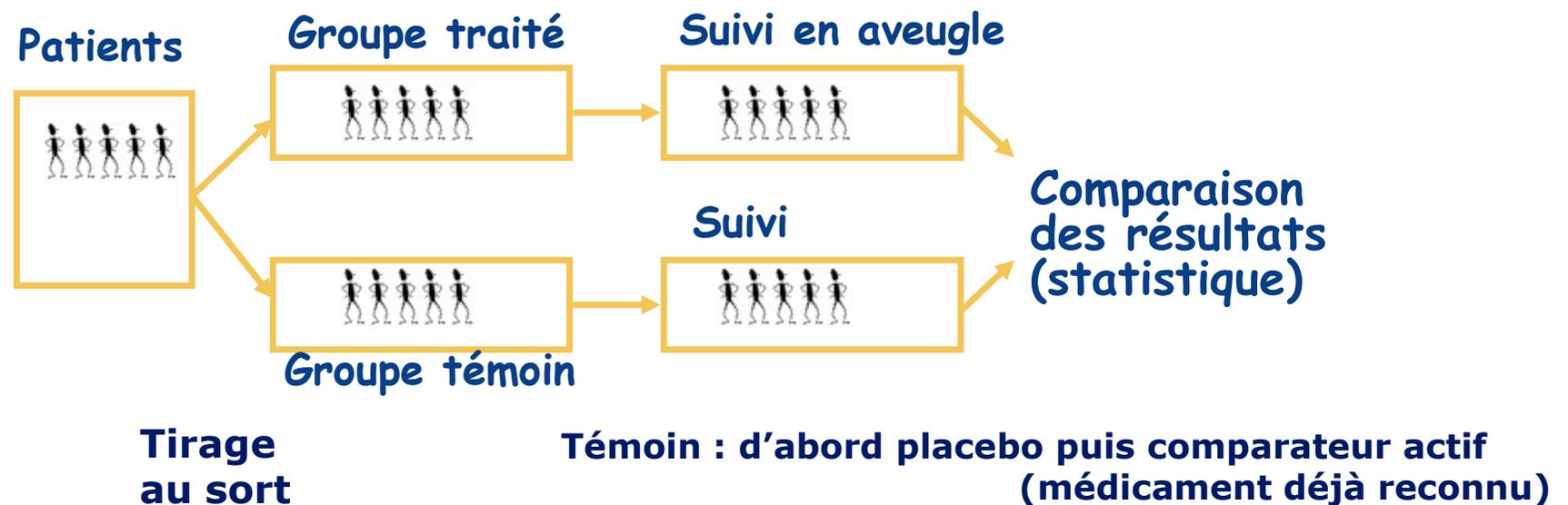
**Risque**  
(effet délétère  
non souhaité)

⇒ **Balance bénéfice/risque**

# Essai contrôlé randomisé (RCT = « Randomised Clinical Trial »)

## Étude expérimentale

- Sélection de patients éligibles pour une intervention thérapeutique (critères d'inclusion et d'exclusion)
- Répartition aléatoire (random = hasard) en 2 groupes



## Niveau de preuve : sommet de la pyramide

Etudes contrôlées randomisées en double aveugle



## **Essais cliniques**

**Patients sélectionnés**

**Investigateurs formés**

**Surveillance stricte**

**Nombre limité**

**Durée limitée**

## **Vie réelle**

**Patients « tout venant »**

**Médecins traitants**

**Surveillance moins stricte**

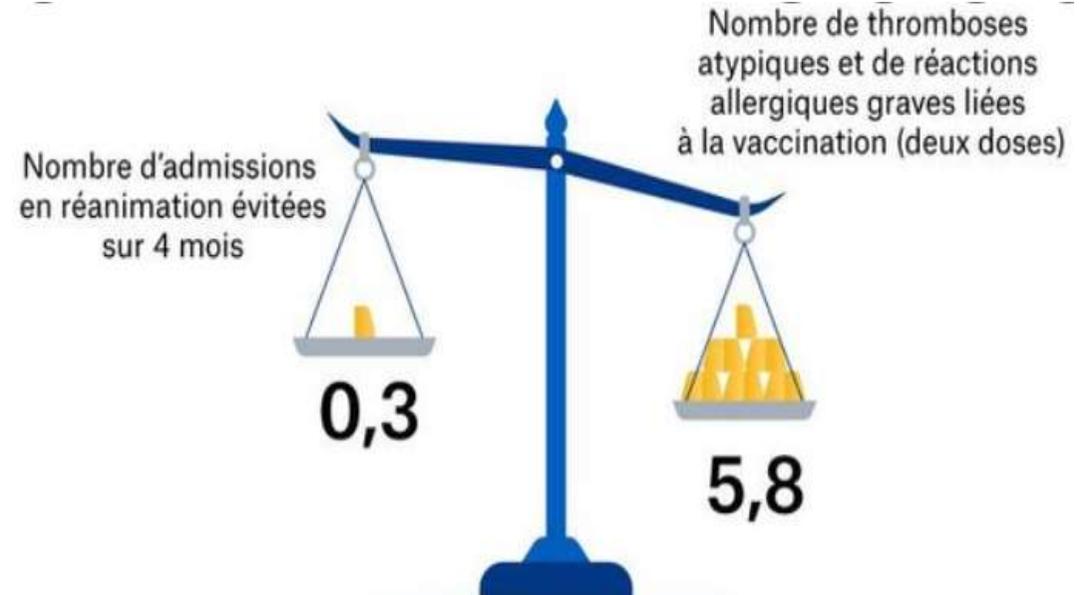
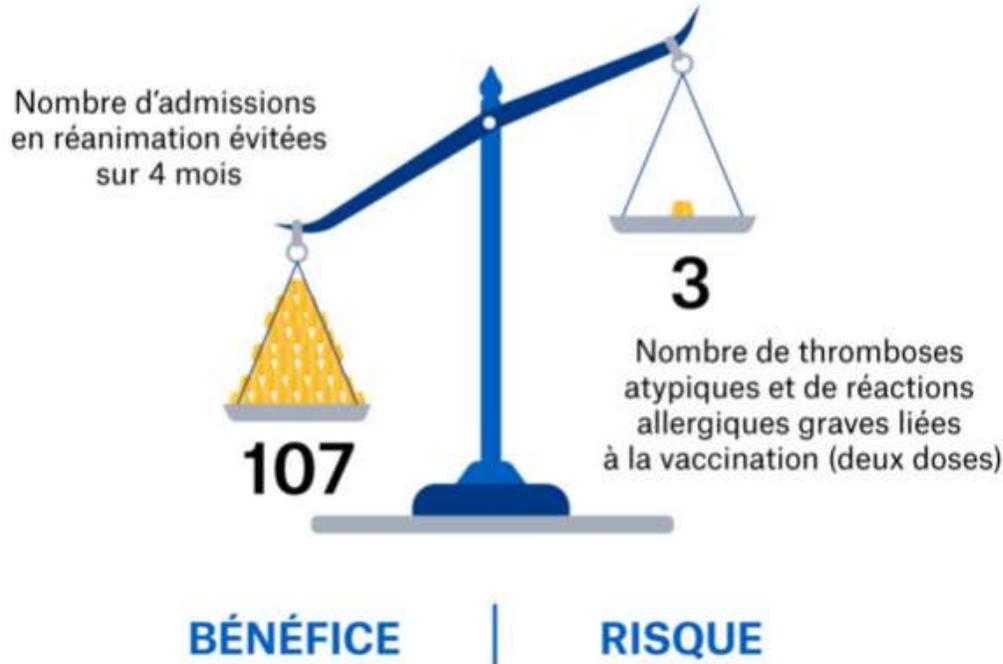
**Nombre très élevé**

**Durée prolongée**

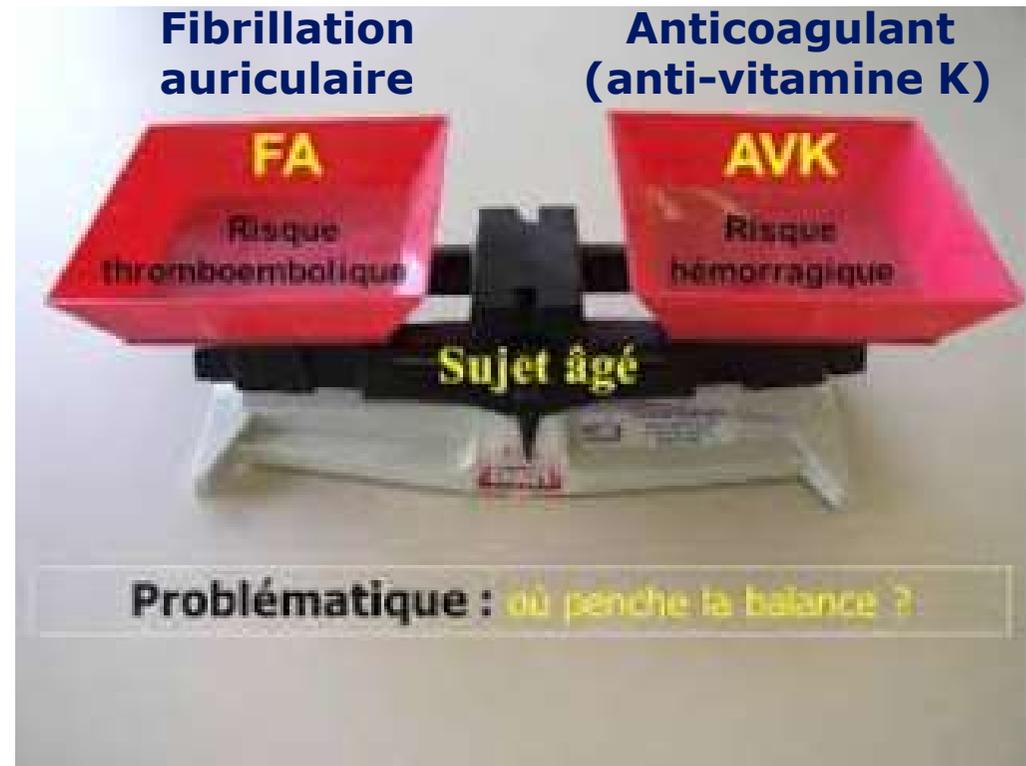
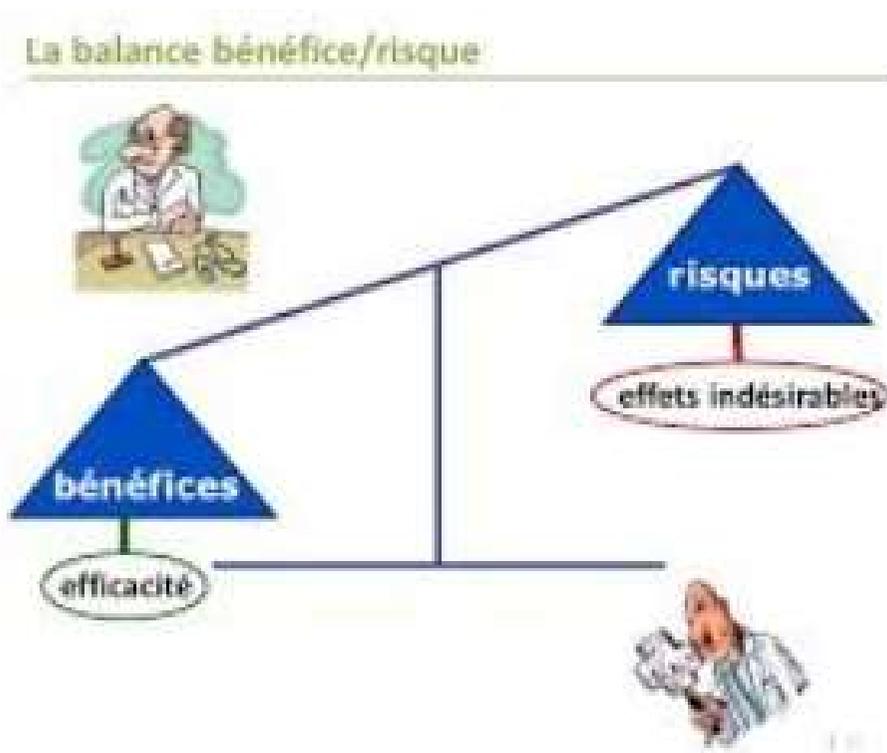
**Tous les cas de figure ne peuvent être testés dans les essais cliniques !  
Si pas d'essais, pas de preuve, normalement pas d'indication !**

**Les manifestations indésirables rares ne peuvent pas être détectées dans les essais cliniques (vraie vie : importance de la pharmacovigilance)**

# AstraZeneca : la balance bénéfice-risque pour 100 000 hommes de 60 à 69 ans en Île-de-France



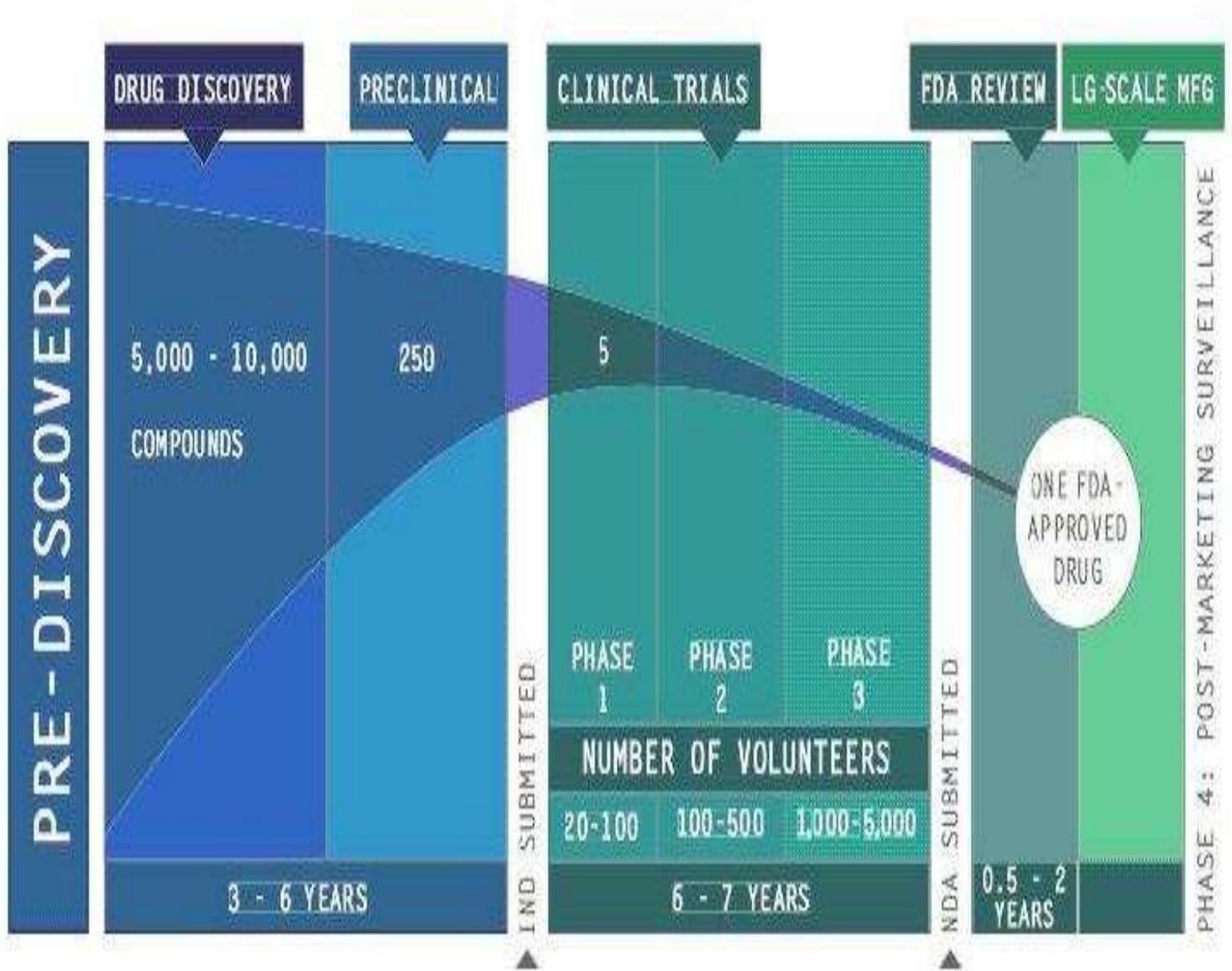
# La balance bénéfices/risques dépend du médicament lui-même .... mais aussi du profil du patient (caractéristiques individuelles)



**Mettre en balance le risque d'embolie et le risque hémorragique**

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**

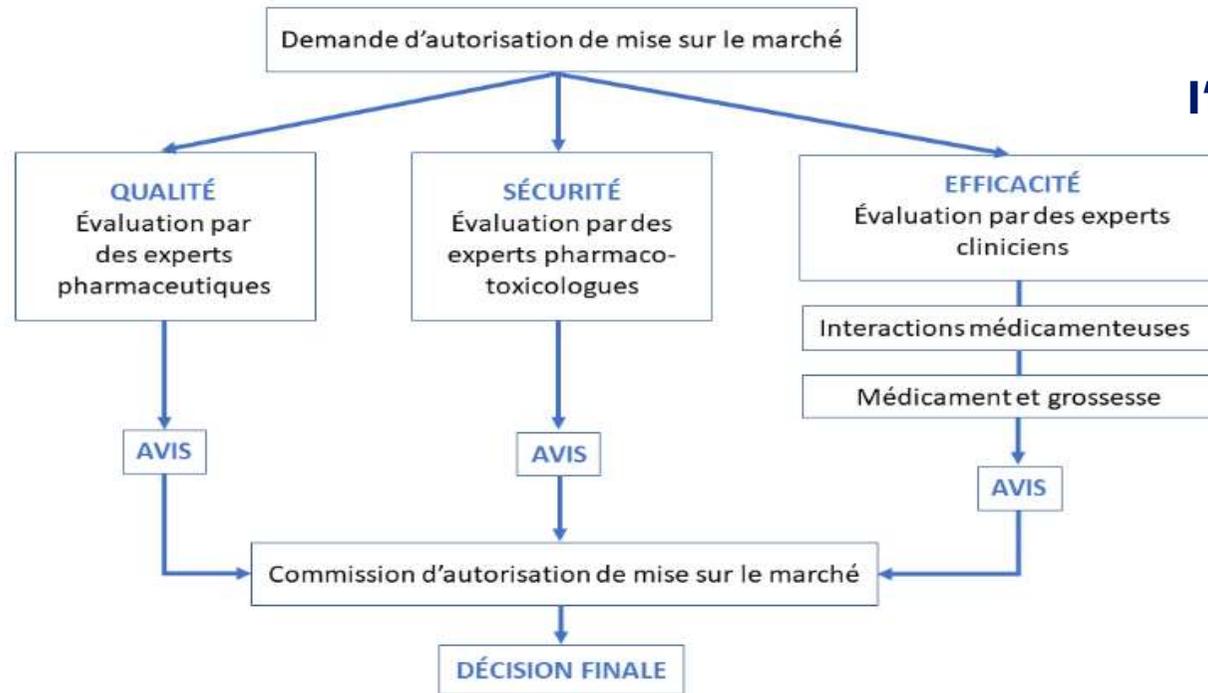


**1° Obtention de de l'AMM (niveau européen)**

**2° Obtention du remboursement (niveau national)**



## Critères de l'EMA pour octroyer l'autorisation de mise sur le marché (AMM)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

### Qualité

Aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

### Sécurité

Etudes conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament: pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement. Suivi de l'inocuité tout le long du cycle du médicament et pharmacovigilance.

### Efficacité

Ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et/ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

## Autorisation de mise sur le marché (AMM)



L'autorisation de mettre un médicament sur le marché peut être demandée après clôture des essais cliniques. Les études doivent démontrer que le traitement est efficace et que ses bénéfices pour le patient excèdent ses risques potentiels et ses effets secondaires.

### **Evaluation du rapport bénéfices/risques Pas de notion de coût**

Cette autorisation peut être demandée soit à l'échelon central auprès de l'Agence européenne des Médicaments (EMA), auquel cas elle sera valable dans tous les pays membres de l'UE, soit à l'échelon belge via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS). Le dossier complet est toujours soigneusement évalué avant que les autorités compétentes ne délivrent une autorisation de mise sur le marché. À l'échelon européen, la firme est en outre tenue de mettre sur pied un plan de gestion des risques (« Risk Management Plan » ou RMP) qui comporte un certain nombre d'obligations touchant au suivi minutieux de l'efficacité et de la sécurité du produit, auxquelles l'enregistrement du médicament doit satisfaire dans certaines circonstances. Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) se charge de surveiller le respect de ces conditions.

L'AMM est une condition sine qua non à la commercialisation du médicament sur le marché belge et à l'introduction d'une demande de remboursement.

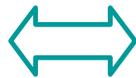


# Critères pour l'évaluation et le jugement

## Europe (EMA)

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

1. Centralisée Européenne
2. Evaluation basée sur
  - Qualité
  - Sécurité
  - EfficacitéPharmaceutique
3. Balance Bénéfice/risque du médicament **lui-même**



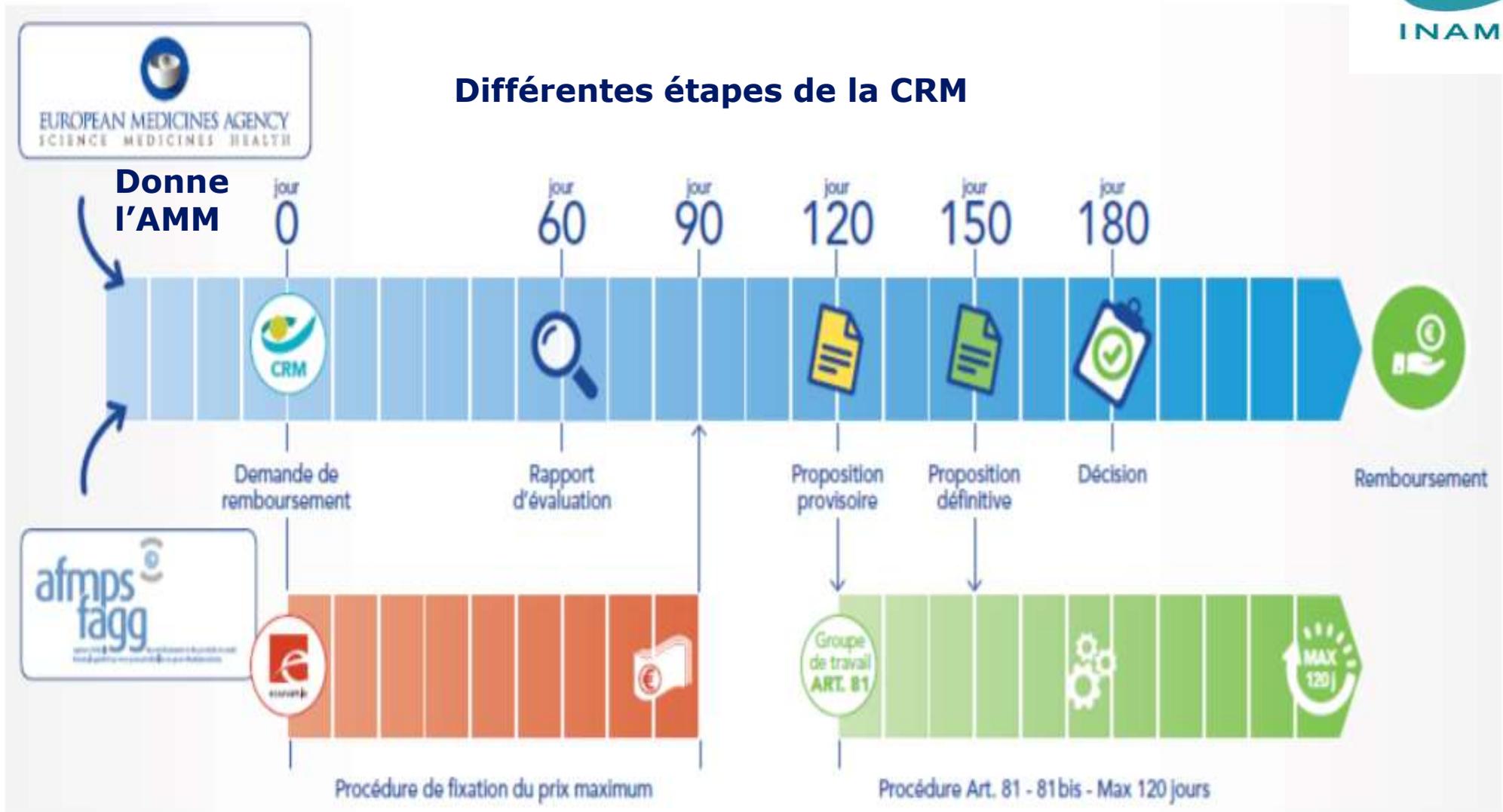
## Belgique (CRM)

Décision de Remboursement (CRM)

1. Par état membre
2. Evaluation va **AU DELA** des éléments de l'autorisation de mise sur le marché :
  - + Efficacité relative
  - + Confort
  - + autres
3. Valeur thérapeutique **relative** en comparaison aux alternatives
4. Valeur économique **relative** par rapport aux alternatives  $\Delta C / \Delta E$



Figure 1 – Les étapes du remboursement



# **Chapitre de remboursement des médicaments (concerne le médecin prescripteur)**

**Chapitre 1 : pas de restrictions pour le remboursement**

**Chapitre 2 : restrictions aux indications reconnues par l'EMA et la CRM  
avec contrôle possible a posteriori**

**(le médecin doit garder les preuves dans le dossier médical du patient)**

**Chapitre 4 : restrictions à des indications bien précises :**

- soit en termes de catégories de patients**
  - soit en termes de catégories de prescripteurs (spécialistes)**
- avec contrôle obligatoire a priori**

**(document à remplir par le médecin et à transmettre à la mutuelle par le patient,  
accord transmis au pharmacien, prolongation conditionnelle)**

## Catégories de remboursement des médicaments (concerne le patient)

- **Catégorie A** : spécialités d'importance vitale. Par exemple, médicaments destinés au traitement du diabète ou du cancer.
- **Catégorie B** : spécialités pharmaceutiques importantes sur le plan thérapeutique. Par exemple, antihypertenseurs.
- **Catégorie C** : médicaments destinés au traitement symptomatique. Par exemple, substances pour liquéfier le mucus (bronchite chronique)
- **Catégorie D** : médicaments (de confort) pour lesquels aucun remboursement n'est prévu. Par exemple, tranquillisants ou somnifères.

Remboursement  
total

Remboursement  
partiel (2/3)

Remboursement  
partiel (1/3)

Remboursement  
nul

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 1) Quels sont les multiples sources possibles de vos médicaments ?**
- 2) Comment passer de la connaissance de la maladie au médicament potentiel ?**
- 3) Quel est le long parcours de développement d'un médicament ?**
- 4) Comment évaluer le rapport bénéfice-risque d'un nouveau médicament ?**
- 5) Comment décider qu'un médicament est remboursé et à quel niveau de prix ?**
- 6) Comment surveiller la sécurité après la commercialisation (pharmacovigilance) ?**

# PHARMACOVIGILANCE



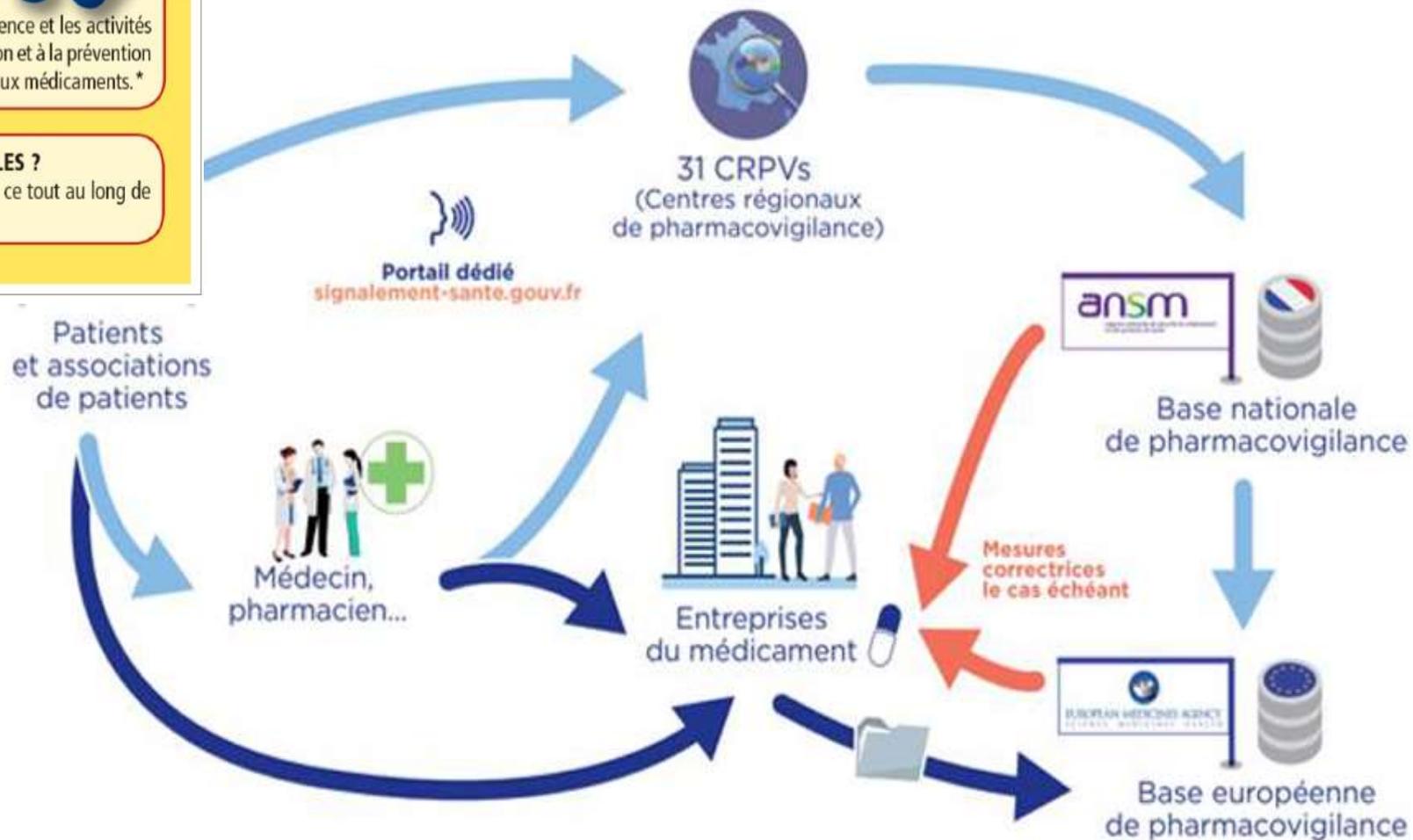
## QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments.\*

## UTILITÉ DE RAPPORTER DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Permettre l'évaluation de la balance bénéfice-risque et ce tout au long de la vie d'un médicament.

# La notification des effets indésirables



# Pharmacovigilance au quotidien

## PHARMACOVIGILANCE



Effet indésirable suspecté

En cas de : (critères de gravité)

- A cas grave
- B Hospitalisation ou prolongation de celle-ci
- C Mise en jeu du pronostic vital
- D Décès
- E Incapacité ou invalidité importante ou durable
- F Anomalie/malformation congénitale
- X Autre événement médicalement significatif y compris réaction de sevrage

Notification d'effets/  
réactions indésirables  
et / ou d'incidents

Par

- Fiche jaune postale
- Site Internet
- Par mail

Transmission de

- Données personnelles du patient
- Effet indésirable
- Médicament(s)
- Informations supplémentaires

Agence Européenne des Médicaments



<http://eudravigilance.ema.europa.eu/>

Agence Fédérale Belge des Médicaments et des Produits de Santé



<http://www.fagg-afmps.be/>

VigiBase

Programme OMS de surveillance des médicaments



<https://www.umc-products.com>

avec échelle d'évaluation  
OMS

- code 1 certain
- code 2 probable
- code 3 possible
- code 4 improbable
- code 5 non classifié
- code 6 non classifiable

Rapport d'évaluation très détaillé (par mail)

Analyse par le team du CBPH

Rapport à Vigibase

Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH)

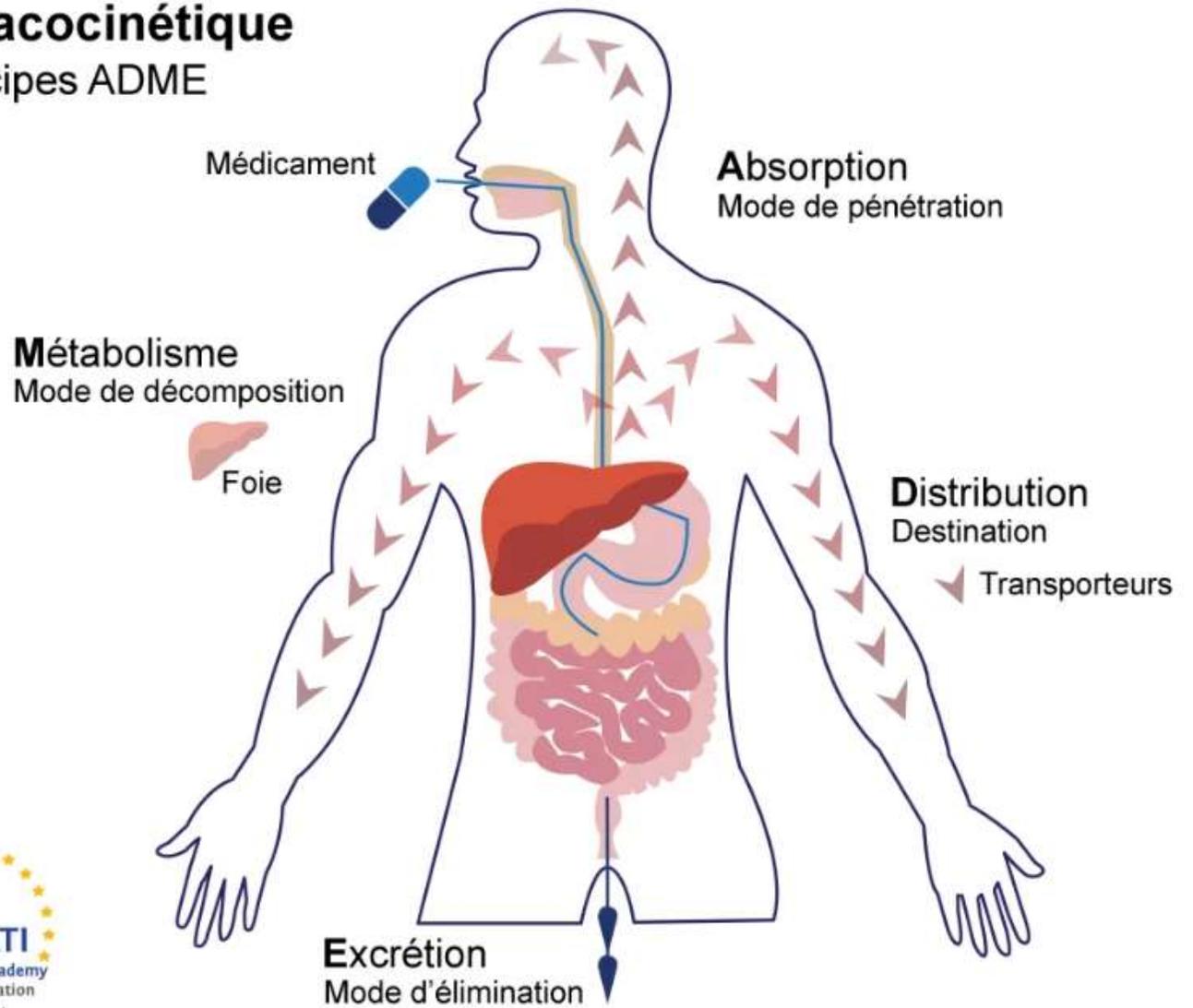
## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

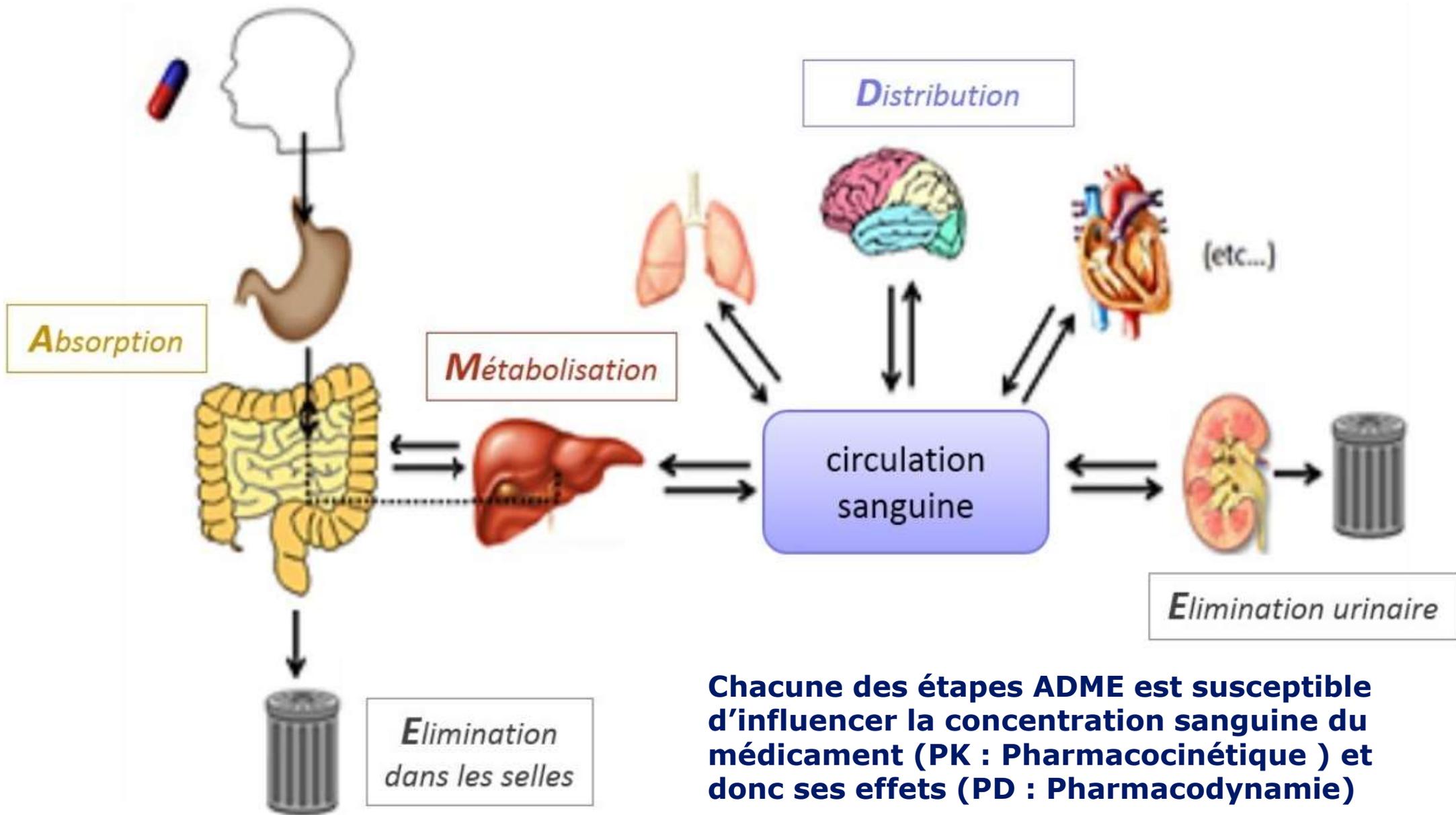
- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

# Pharmacocinétique

Les principes ADME





**Chacune des étapes ADME est susceptible d'influencer la concentration sanguine du médicament (PK : Pharmacocinétique ) et donc ses effets (PD : Pharmacodynamie)**

# Éléments influençant l'ADME

---

## ABSORPTION

- Altération de la barrière: pathologies digestives, plaies, peau sèche, inflammations
- pH de l'estomac
- Vitesse de la vidange gastrique
- L'alimentation
- Médicament (IPP, antacide etc.)

## DISTRIBUTION

- Insuffisance cardiaque chronique (œdème)
- Baisse des protéines plasmatiques due à l'âge,
- Dénutrition
- Obésité, état inflammatoire

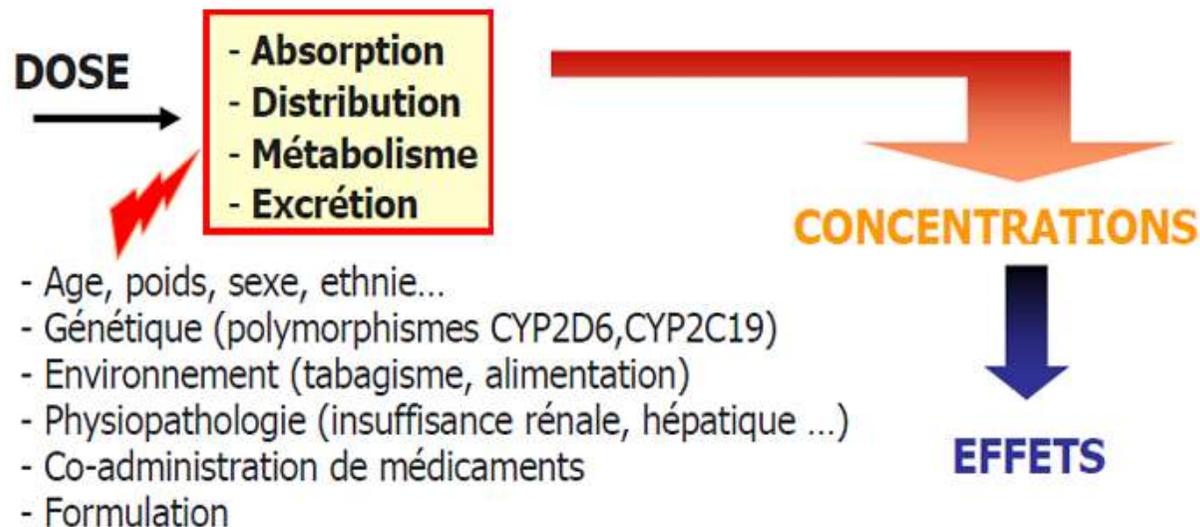
## METABOLISATION

Interaction entre les médicaments au niveau des cytochrome P450 (va baisser ou augmenter les concentrations plasmatiques)

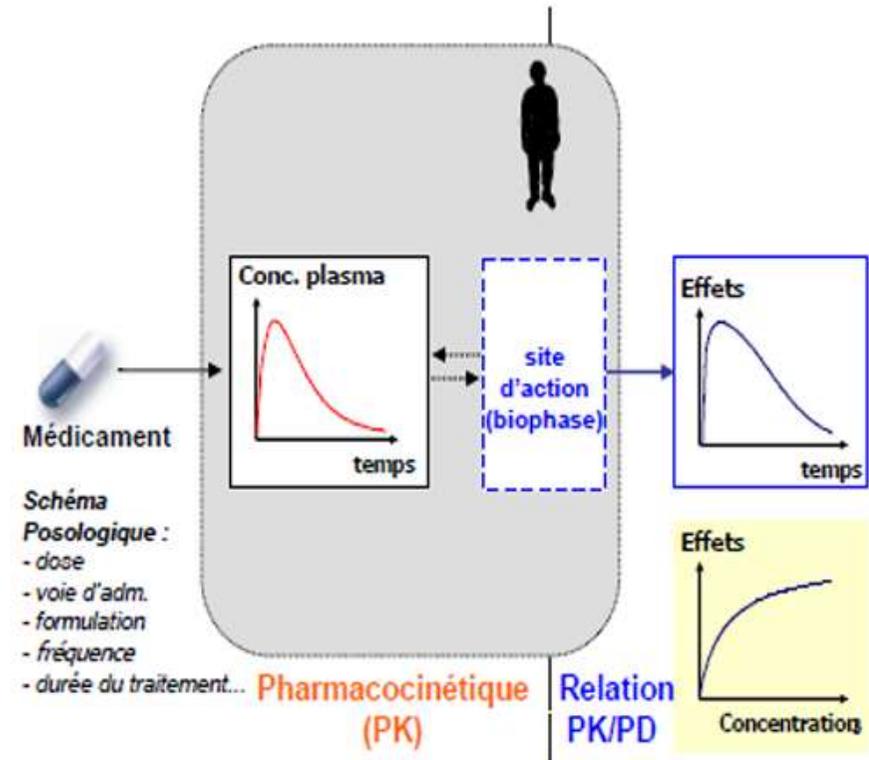
## ELIMINATION

- Altération de la fonction rénale
- Altération de la fonction hépatique et biliaire

# Etapes de la pharmacocinétique: ADME



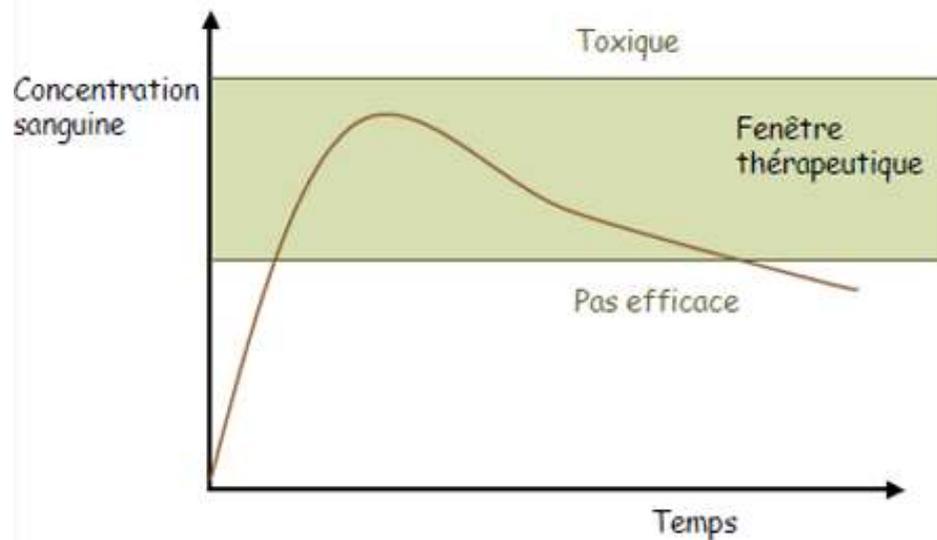
Source de variabilité inter- et intra-individuelle  
car influencées par de nombreux facteurs



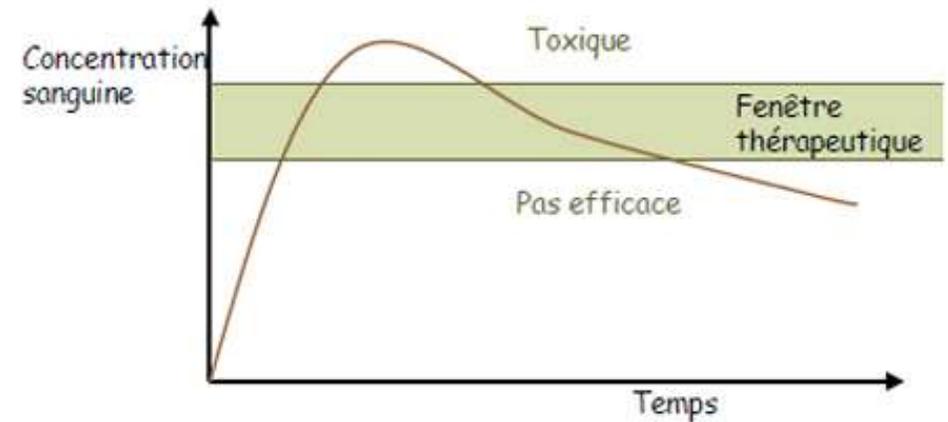
# Concept de marge ou fenêtre thérapeutique

## Marge thérapeutique :

- dose minimale pour avoir l'effet pharmacologique
- dose où apparaissent les effets indésirables



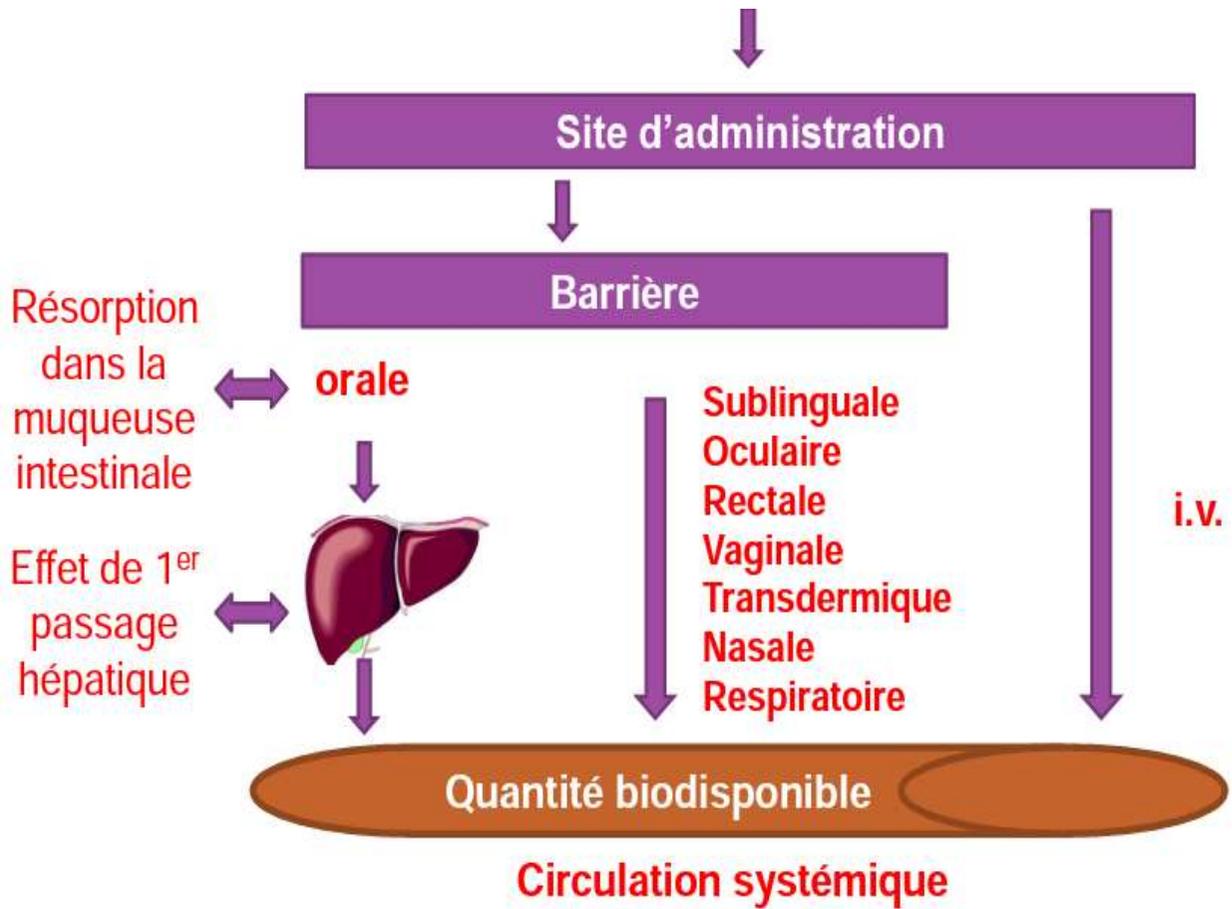
## Médicaments à marge thérapeutique étroite:



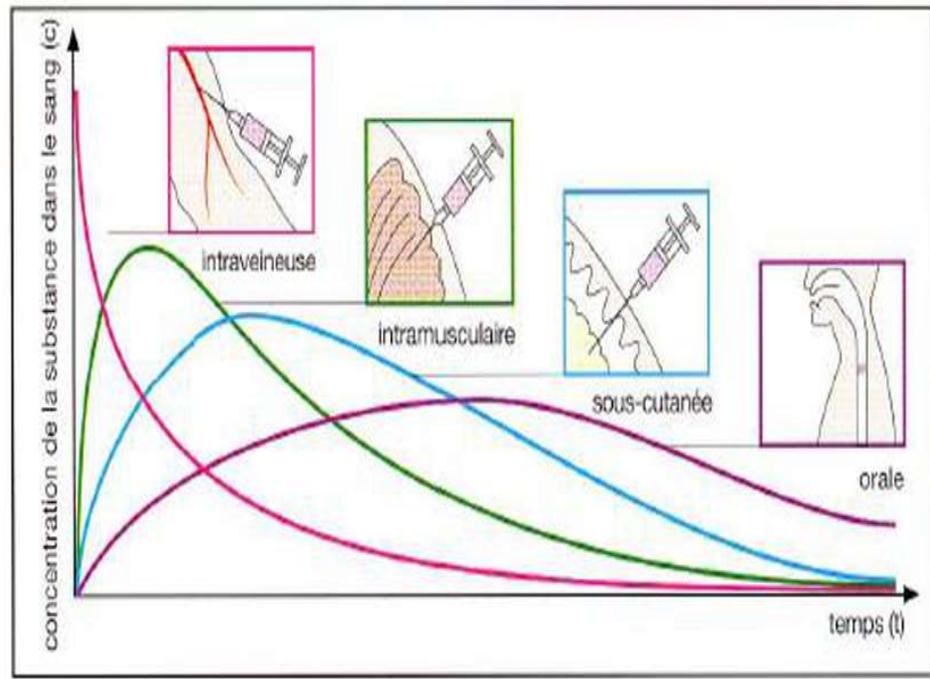
Cardiotoniques,  
antiépileptiques,  
barbituriques,  
lithium, théophyllines  
anticoagulants (AVK)  
immunosuppresseurs...



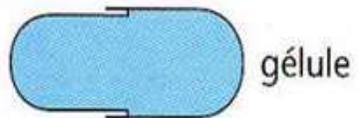
Dosages sanguins



**i.v.**



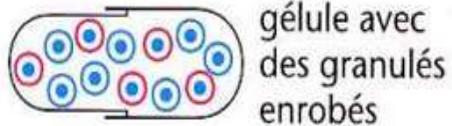
# Forme galénique du médicament



gélule



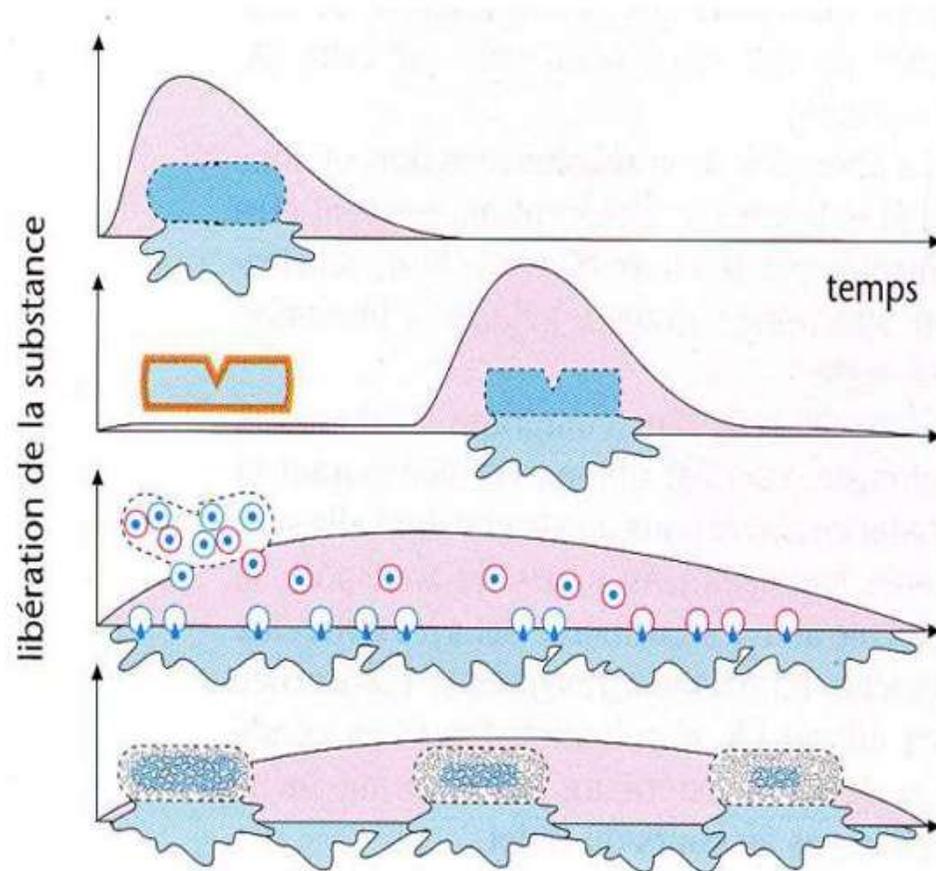
comprimé  
enrobé



gélule avec  
des granulés  
enrobés



gélule  
à libération  
prolongée



## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

## Risque d'interactions médicamenteuses

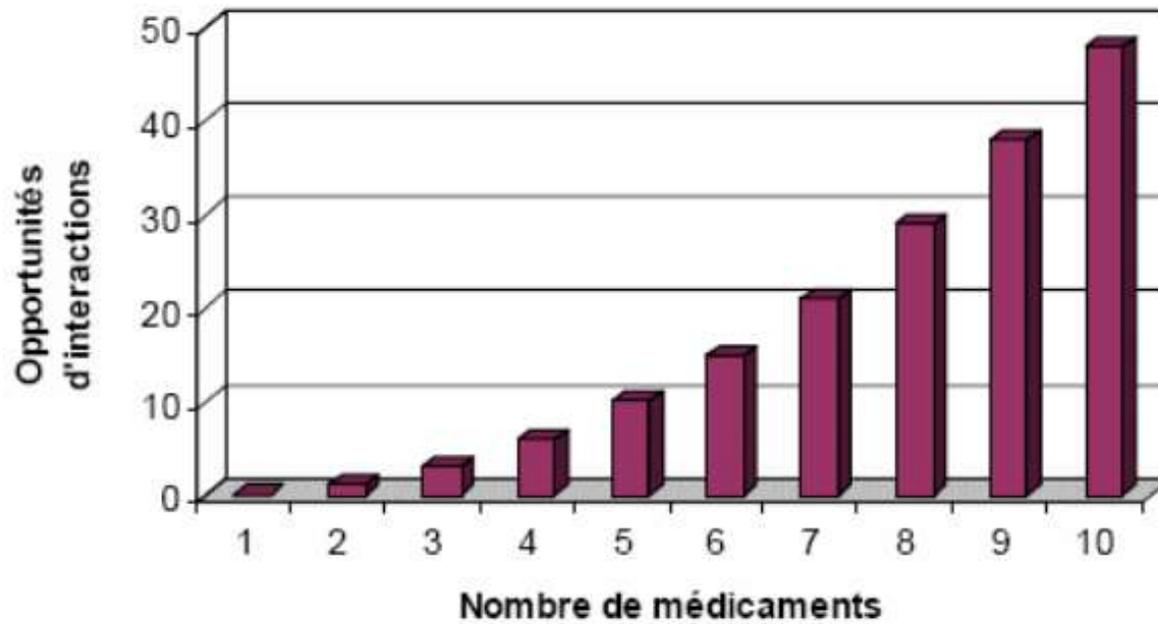


Figure 1. Occurrences des interactions médicamenteuses en fonction du nombre de médicaments pris

# **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :** **de la théorie à la pratique**

A.J. SCHEEN      Rev Med Liege 2006; 61 : 5-6 : 471-482

## **TABLEAU II : PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

- 1)            Pharmacodynamiques**
  - a. Agonisme : actions différentes synergiques
  - b. Antagonisme : actions différentes neutralisantes
  
- 2)            Pharmacocinétiques**
  - a. Absorption digestive : chélation, pH
  - b. Distribution : liaison aux protéines plasmatiques
  - c. Transport cellulaire : P-glycoprotéine
  - d. Métabolisme : induction ou inhibition des enzymes hépatiques CYP450
  - e. Excrétion urinaire : filtration glomérulaire, absorption ou sécrétion tubulaire

# Risques liés aux interactions médicamenteuses

<i>Contre-indication</i>	Le risque lié à l'association des deux médicaments (ou substances) est trop important. La contre-indication implique l'arrêt d'un des traitements.
<i>Association déconseillée</i>	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée sauf si bénéfice reste supérieur au risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
<i>Précaution d'emploi</i>	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible si des précautions simples sont appliquées (espacement des prises, adaptation de la posologie, renforcement de la surveillance...).
<i>A prendre en compte</i>	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Cette interaction n'impose pas l'arrêt ni la modification des traitements, une simple surveillance médicale peut suffire.

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

## **Médicaments et populations à risque accru**

- **Enfants** (immaturité, petit poids, moins d'études)
- **Personnes âgées** (comorbidités, polymédication)
- **Femmes enceintes** (ou allaitantes) (risque fœtal/bébé)
- **Patients avec insuffisance rénale** (moins bonne élimination)
- **Patients avec insuffisance hépatique** (moins bonne métabolisation)

# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : de la théorie à la pratique

A.J. SCHEEN      Rev Med Liege 2006; 61 : 5-6 : 471-482

## TABLEAU I : PRINCIPALES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DES MÉDICAMENTS, EN PARTICULIER CHEZ LE SUJET ÂGÉ.

### 1)      **Choix judicieux des médicaments**

- évitement de l'automédication
- limitation de la polymédication
- attention aux erreurs de prise
- attention aux interactions médicamenteuses

### 2)      **Ajustements de la posologie**

- en fonction du poids corporel
- en cas d'insuffisance rénale
- en cas d'insuffisance hépatique
- en fonction du monitoring thérapeutique
- en fonction d'éventuelles interactions connues

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

## Pourquoi choisir les médicaments génériques ?

Efficacité et qualité identiques à moindre prix.



### Avantages :

- réduction des coûts
- évite rupture de stock

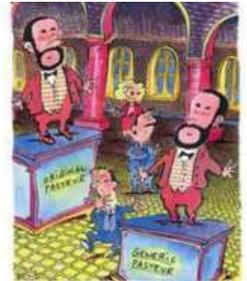
### Désavantages :

- erreur d'administration
- confusion des noms (boîtes, couleur)
- risque de double emploi

- Médicament **générique** = copie d'un médicament original (princeps) dont le brevet est tombé.
- Un laboratoire qui découvre une molécule la fait breveter pour **environ 20 ans**.
- Environ 10 ans pour mettre au point un médicament depuis sa découverte jusqu'à sa commercialisation,
- Environ 10 ans en moyenne pour rentabiliser son médicament.
- Une fois les 20 ans passés d'autres laboratoires peuvent **copier** le médicament original
- On parle alors médicament générique

### ○ Méd générique :

- Brevet d'un méd original arrivé à son terme
- Méd équivalents (PA, forme galénique..)
- Interchangeable : générique / princeps
- Moindre cout

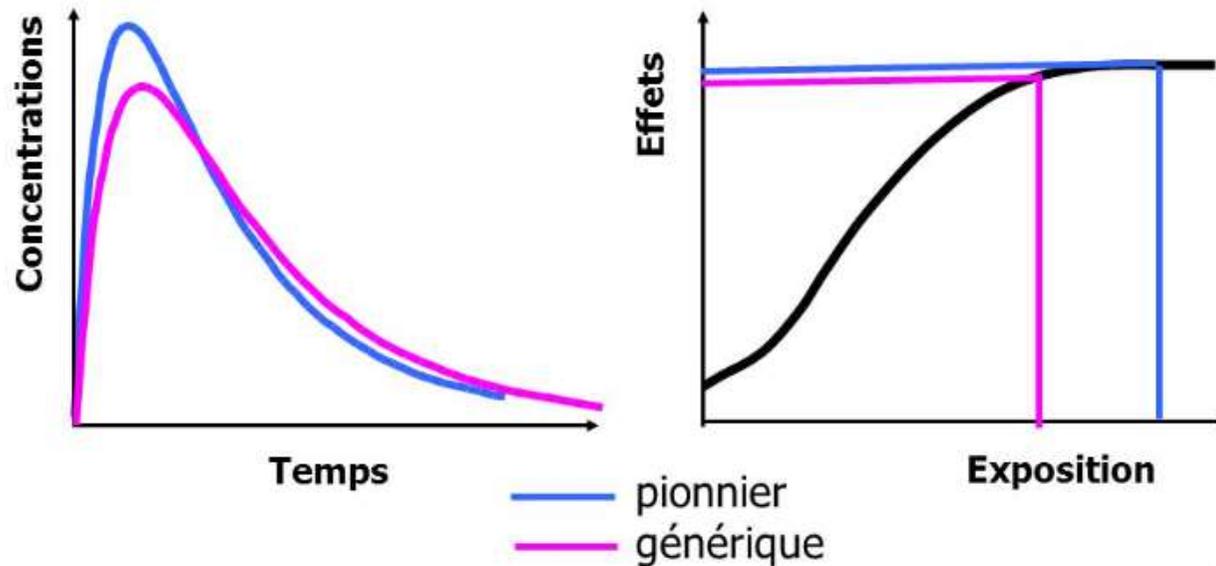


- Qualité, sécurité et efficacité sont « scientifiquement » démontrées et contrôlées comme équivalentes au médicament de référence dit princeps, aux différentes étapes de sa vie de médicament.

- Les médicaments génériques ne sont pas des médicaments rabais. Ils sont surveillés de la même façon que les médicaments de marque.

## Le concept de bioéquivalence

Profils de concentration similaires → Effets similaires



**Postulat : s'il s'agit de la même molécule et que la bioéquivalence est démontrée, les effets (bénéfiques ou toxiques) seront les mêmes avec le générique qu'avec le médicament original.**  
**Possibilité de substitution par le pharmacien**  
**Questionnement et risque de confusion chez le patient**

## // Risques de ruptures de stock et ruptures de stock des MITM\* //

### POURQUOI ET QUAND Y A-T-IL UN RISQUE ?

#### LES CAUSES DÉCLARÉES



**DÉFAUT DES  
OUTILS DE  
PRODUCTION**  
[± 15%]

exemples : retards de  
fabrication, panne  
d'équipement...



**MANQUE DE  
MATIÈRES 1<sup>ÈRES</sup>  
ET D'ARTICLES DE  
CONDITIONNEMENT**  
[± 15%]



**CAPACITÉ DE  
PRODUCTION  
INSUFFISANTE  
[± 15%] ET  
AUGMENTATION  
DU VOLUME DE  
VENTE [± 20%]**



**CONTRÔLES  
DES MÉDICAMENTS  
NON CONFORMES**  
[± 9%]

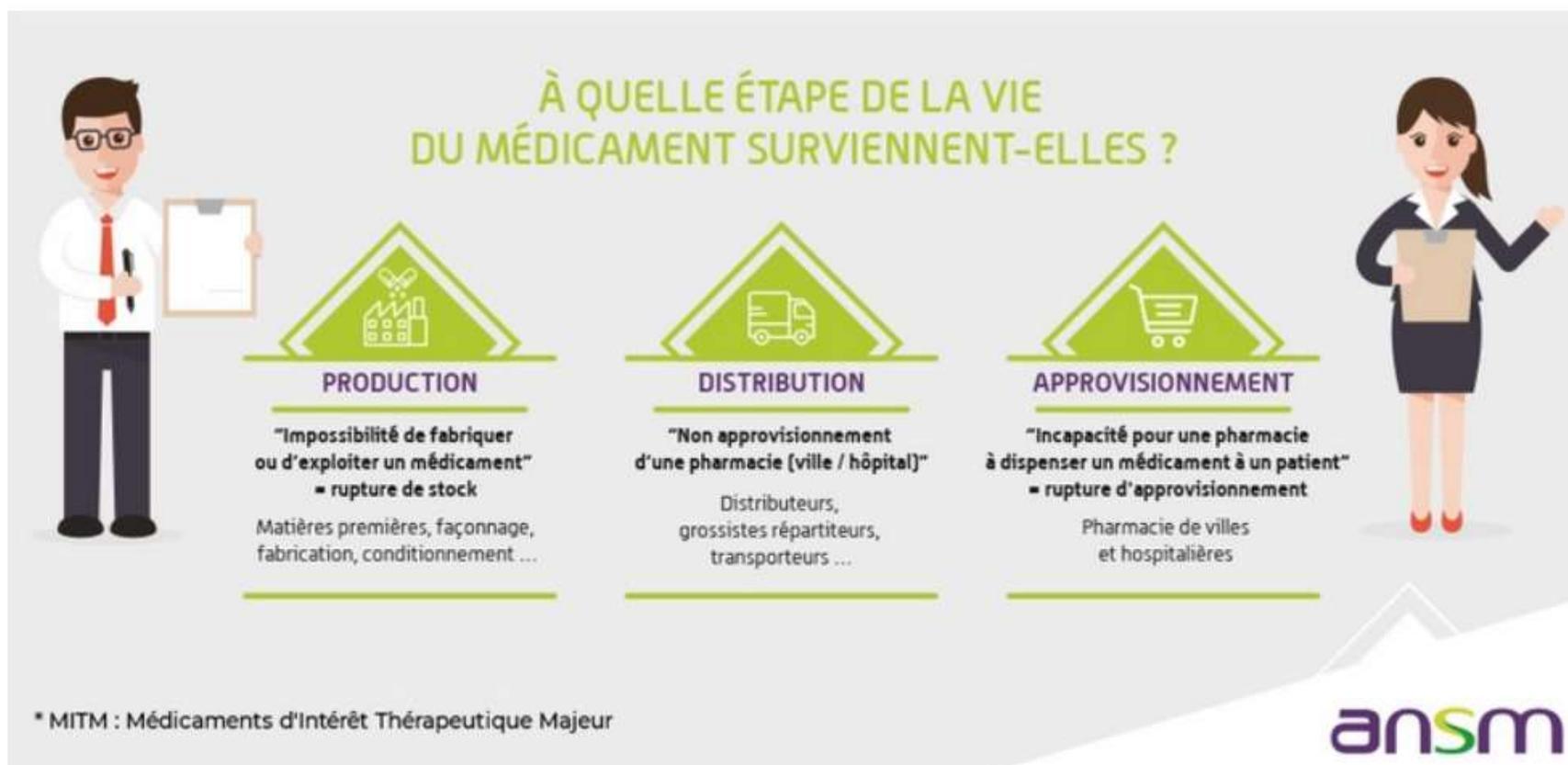


**AUTRES :**  
Modifications d'AMM  
Arrêts de  
commercialisation  
Logistique  
[± 25%]

\* MITM : Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

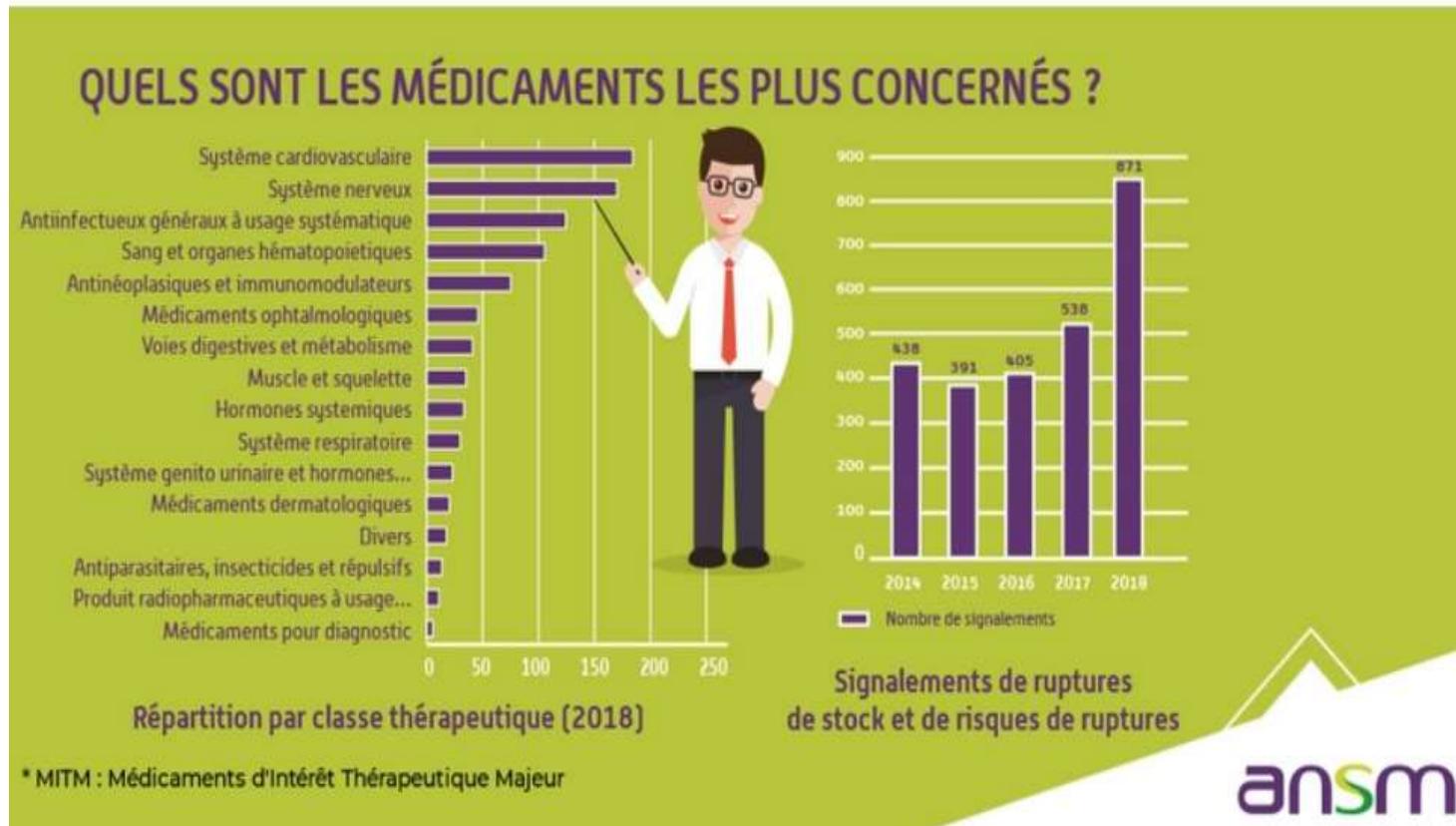
**ansm**

## // Risques de ruptures de stock et ruptures de stock des MITM\* //

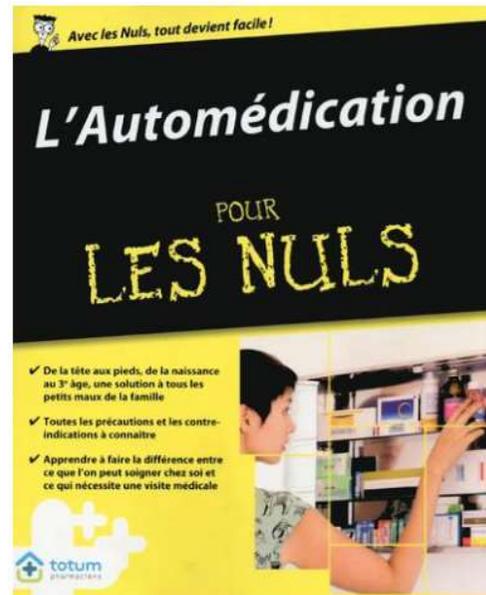


## // Risques de ruptures de stock et ruptures de stock des MITM\* //

Concerne  
toutes les  
classes  
thérapeutiques



Problématique  
en nette  
augmentation  
récemment



## L'AUTOMÉDICATION EN PRATIQUE



**59%** des Français déclarent **utiliser** de temps en temps des **médicaments sans ordonnance**



**37%** des Français **utilisent principalement des médicaments disponibles dans leur armoire à pharmacie** pour soigner leurs petits maux du quotidien



**29%** des Français demandent **conseil à leur pharmacien**

### Avant de prendre un médicament de son armoire à pharmacie :



**69%** des Français **lisent la notice**



**53%** des Français déclarent **savoir utiliser les médicaments** de leur armoire à pharmacie



**34%** des Français ont écrit la **pathologie concernée sur la boîte** du médicament

## LES PATHOLOGIES POUR LESQUELLES LES FRANÇAIS S'AUTOMÉDIQUENT



Source : Afipa 2018

- Les médicaments d'automédication sont des médicaments disponibles sans ordonnance pour des pathologies par nature bénignes et facilement diagnosticables par soi-même, comme des maux de tête, des boutons de fièvre, des brûlures d'estomac, une toux, etc.

**Selon l’OMS, un patient a 90 % de risque d’être « trompé » en achetant des médicaments sur Internet dont environ 50 % de risque de tomber sur un médicament falsifié.**

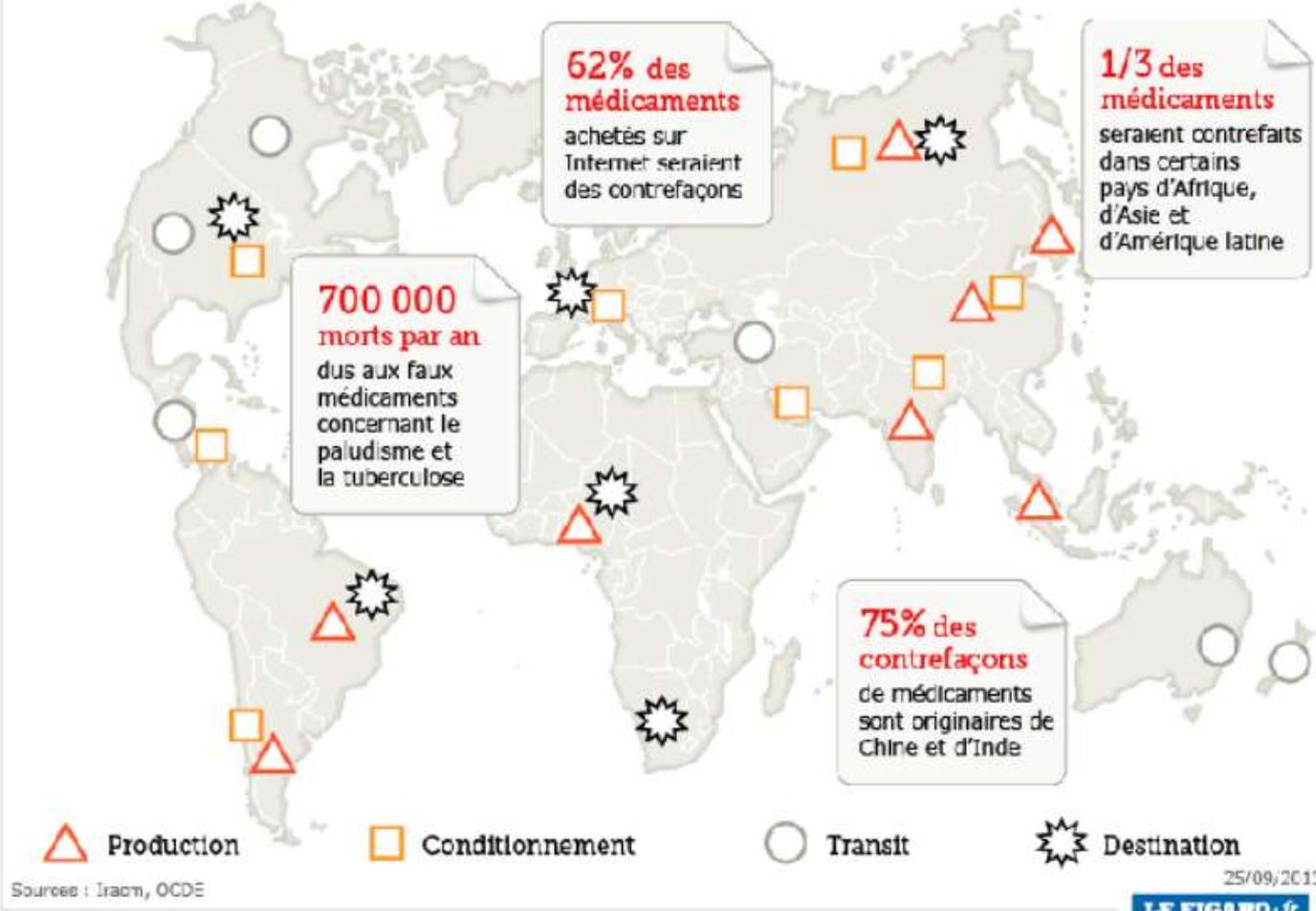


### **Internet et le trafic de faux médicaments :**

Internet a considérablement amplifié le phénomène de falsification des médicaments. Selon l’OMS, un patient a 90 % de risque d’être « trompé » en achetant des médicaments sur Internet dont environ 50 % de risque de tomber sur un médicament falsifié. Le web offre en effet aux fabricants la possibilité d’écouler à grande échelle, directement auprès des patients, leurs marchandises falsifiées hors de toutes filières de distribution sécurisées.

# De la production à la distribution, l'organisation d'un trafic mondial

## LES ÉTAPES DE LA CONTREFAÇON DE MÉDICAMENTS



### VENTES MONDIALES DE FAUX MÉDICAMENTS

- une industrie de **75 milliards \$**
- hausse de 90 %** entre 2005 et 2012
- 10 à 25 fois plus rentable** que le trafic de drogue

ALINE PLANÇON



## Faux médicaments

un crime silencieux



cerf

# Le marché des faux médicaments

## Estimation du marché

10,5 milliards d'euros en Europe par an

1 milliard d'euros en France par an

## Nombre d'acheteurs de médicaments sur internet

77 millions de personnes en Europe

6,9 millions de personnes en France

## Motivations d'achat en ligne de médicaments

32% Gain de temps et de commodité

32% Souci d'économies

27% Obtenir un médicament de prescription sans ordonnance

## La peur du risque ?

35% ne connaissent pas les risques

85% n'auraient pas fait l'achat s'ils avaient su qu'il s'agissait d'une contrefaçon

Enquête "Cracking Counterfeit Europe" réalisée par Pfizer dans 14 pays européens.



# Les types de contrefaçons



Source : IRACM & OMS

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

## Défaut d'observance, un problème majeur en pratique clinique



Le problème de l'observance thérapeutique est sans doute aussi vieux que la pratique de la médecine. Hippocrate ne disait-il pas déjà : *«Les malades mentent souvent lorsqu'ils disent qu'ils prennent leurs médicaments»* (cité dans 1). De nos jours, le problème reste entier. Dans un de ses rapports, l'Organisation Mondiale de la Santé a conclu que *«améliorer l'adhésion du patient à un traitement chronique devrait s'avérer plus bénéfique que n'importe quelle découverte biomédicale»* (2).

<sup>1</sup>*Les cinq dimensions de la non-adhésion, adaptée de l'OMS 2003*

# NON-OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE :

## causes, conséquences, solutions

A.J. SCHEEN (1), D. GIET (2) Rev Med Liège 2010; 65 : 5-6 : 239-245

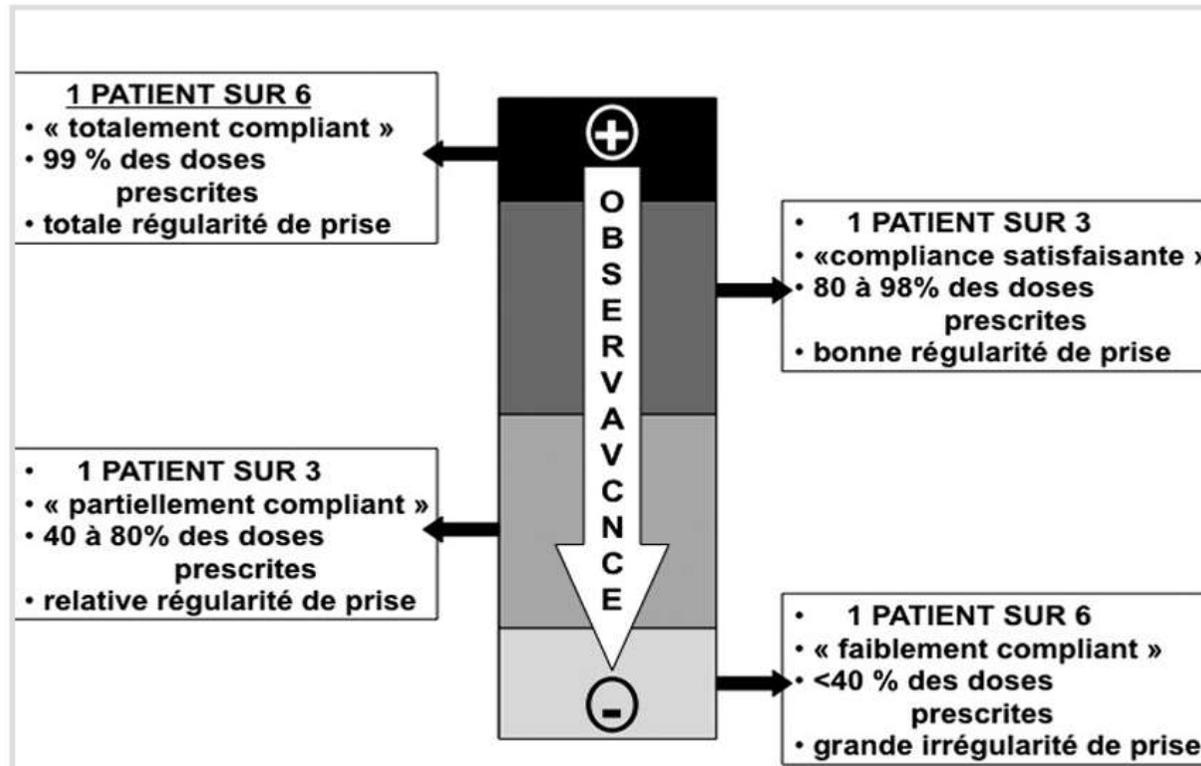


Figure 1. Répartition des patients en fonction d'une échelle d'observance thérapeutique évaluée à l'aide d'un pilulier électronique (selon Urquhart 1994, 12).

# NON-OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE : causes, conséquences, solutions

A.J. SCHEEN (1), D. GIET (2) Rev Med Liège 2010; 65 : 5-6 : 239-245

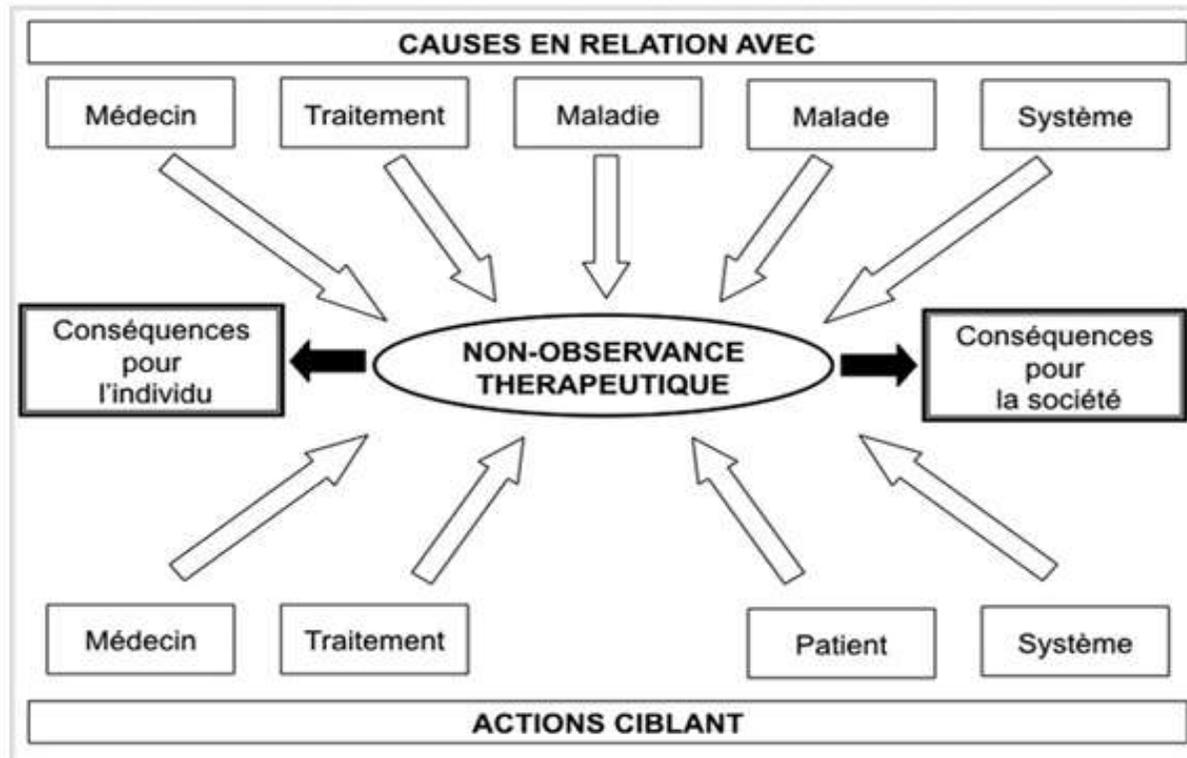


Figure 2. Causes, conséquences et solutions relatives à la non-observance thérapeutique. Système = système de soins.

## PRINCIPAUX FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

### \* Patient

- âge
- contraintes socio-professionnelles
- connaissances et croyances (y compris entourage)
- niveau d'anxiété et statut émotionnel (dépression)

### \* Maladie

- intensité des symptômes
- gravité, pronostic (?)
- durée (maladies chroniques)
- nature (maladies psychiatriques)

### \* Traitement

- efficacité
- tolérance (manifestations indésirables)
- galénique (taille du comprimé, ...)
- nombre de prises journalières
- durée
- comédications
- coût

### \* Médecin

- relation de confiance
- motivation, force de conviction
- communication (intérêt pour l'observance)

### \* Système de soins

- isolement relatif du médecin
- coordination entre les soignants
- dossiers médicaux électroniques («Dossier Médical Global»)
- financement en fonction des performances

## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

## La médecine personnalisée : une évidence ...



**Est-il crédible que le même médicament agisse de la même façon chez ces différentes personnes apparemment atteintes de la même maladie ?**



# Médecine personnalisée : Traitements sur mesure

**Médecine actuelle:**  
Approche « *one-size fits all* »



Traitement identique

**Médecine du futur:**  
Traitement personnalisé



Caractérisation moléculaire  
des maladies



Répondant au  
médicament A



Traitement A



Répondant au  
médicament B



Traitement B



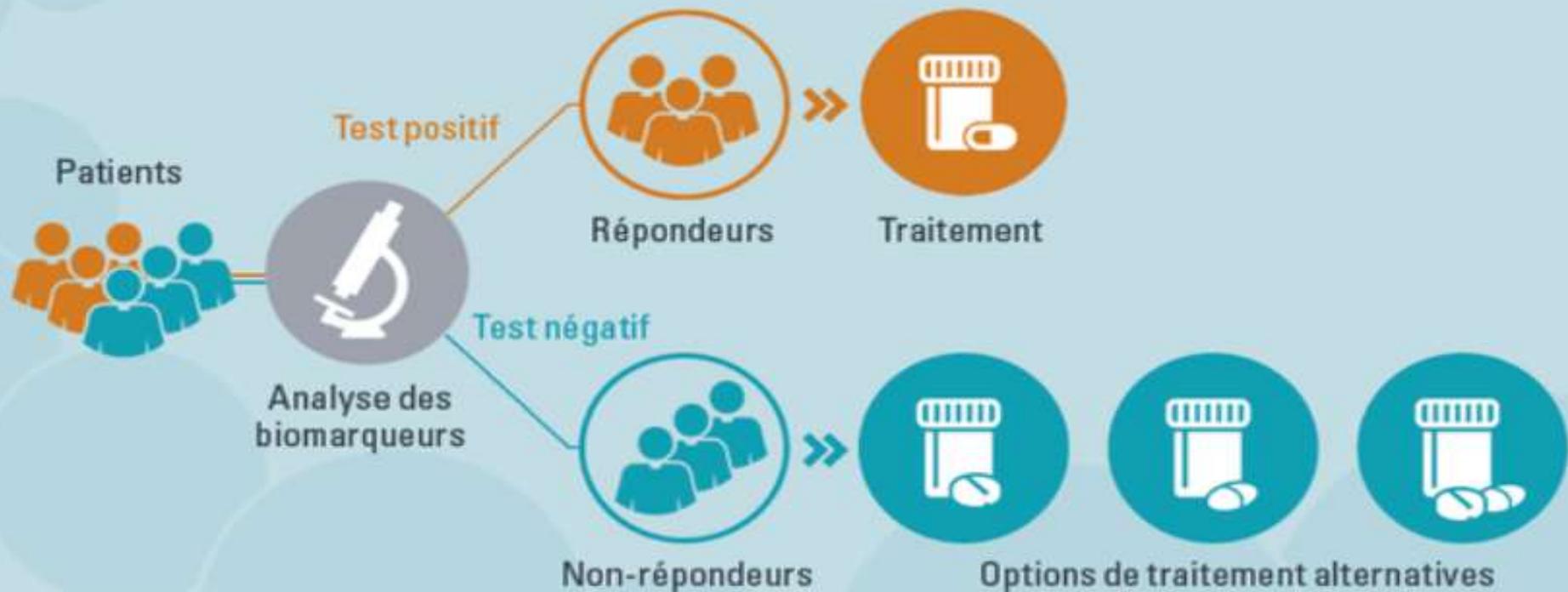
Répondant au  
médicament C



Traitement C

**Réponse souvent mitigée**  
**Bons vs mauvais répondeurs**

## VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE<sup>3</sup>

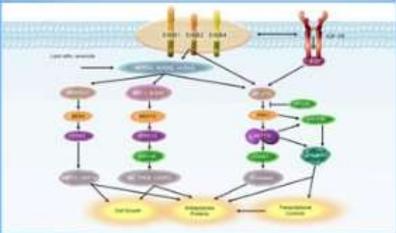


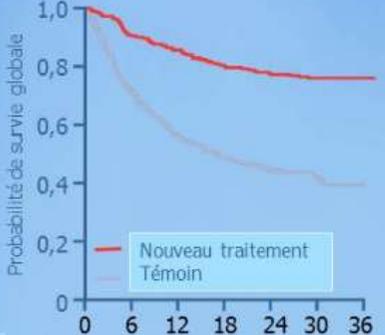
Les biomarqueurs sont des éléments importants de la médecine personnalisée. Ils aident à identifier les patients les plus susceptibles de répondre à un traitement et à éviter de donner un traitement inutile aux patients qui n'y répondront vraisemblablement pas.<sup>3</sup>

## Détection de l'amplification d'*HER2* dans le cancer du sein: Implications thérapeutiques

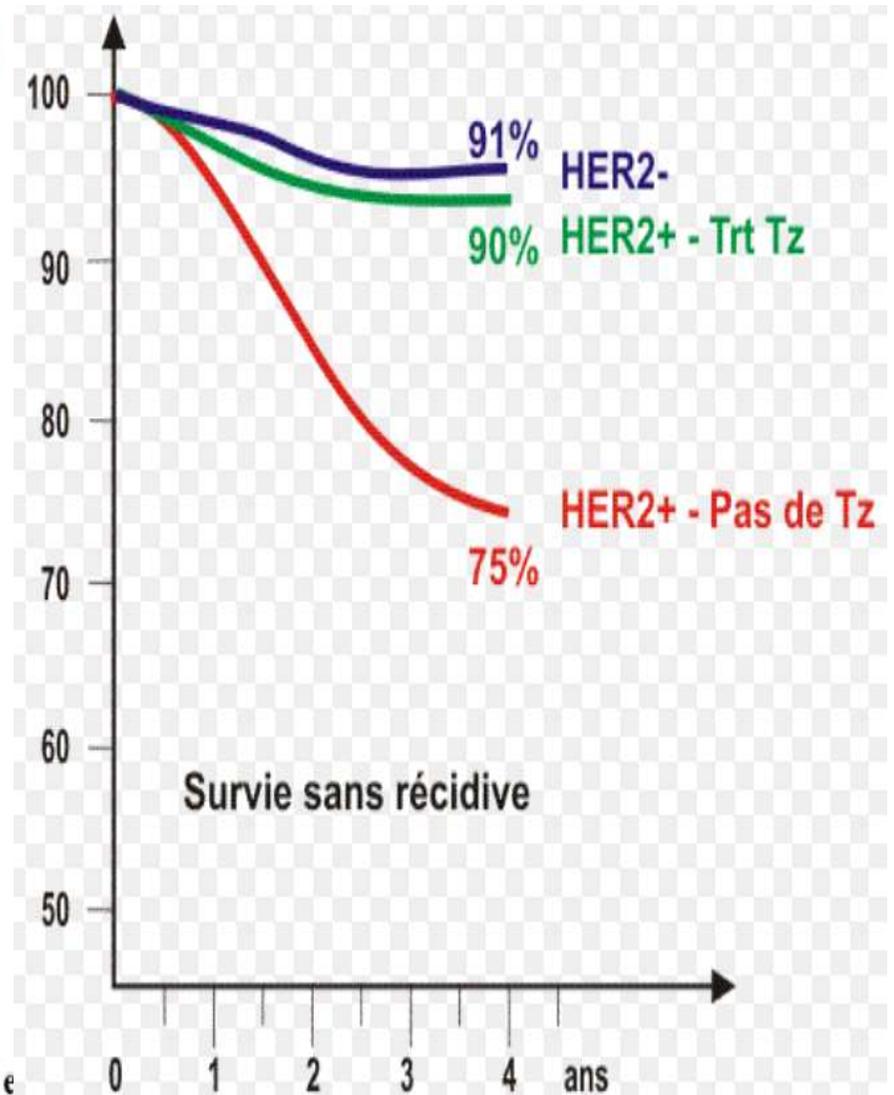
### Médecine personnalisée dans le traitement du cancer du poumon

- Le CPNPC n'est pas une maladie unidimensionnelle.
- La médecine personnalisée peut offrir des résultats améliorés en ciblant des facteurs oncogènes propres à la tumeur.
- Tous les patients atteints d'un CPNPC devraient faire l'objet d'évaluations destinées à recenser l'ensemble des caractéristiques moléculaires de leur tumeur.



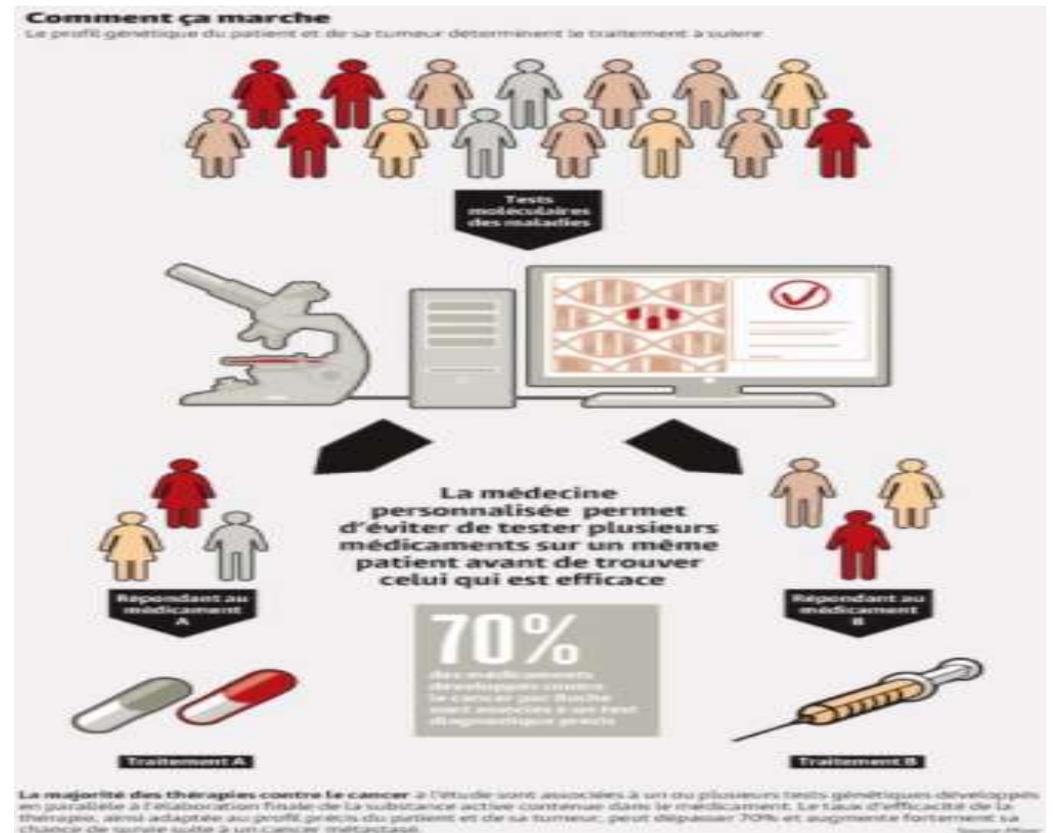
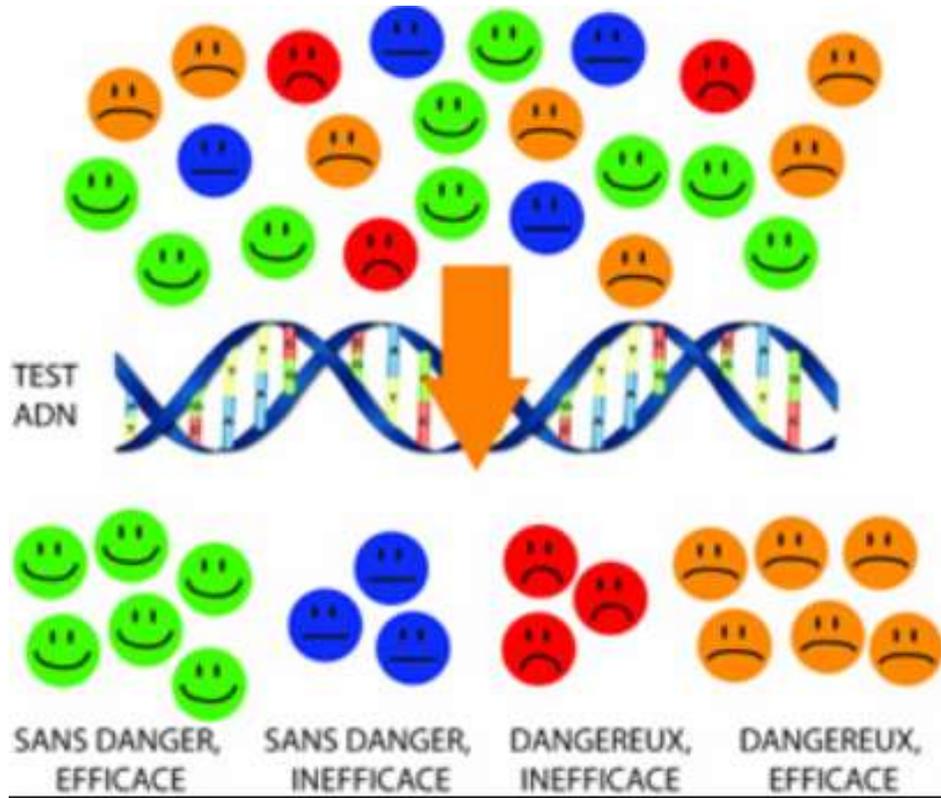


Médicament ciblant des facteurs oncogènes propres à la tumeur → Patient différencié au moyen d'un profilage moléculaire → Prolongation de la survie



Le trastuzumab (HERCEPTINE®) est un anticorps monoclonal anti-HER2 utilisé en routine clinique pour le traitement des patients atteints de cancer du sein avec amplification du gène *HER2*

# Médecine de précision : déjà le présent mais surtout le futur !



**Le bon médicament pour le bon patient !  
(à la bonne dose, au bon moment et pour la bonne durée)**



## **Plan de la conférence : répondre à 13 questions-clé**

- 7) Quel est le devenir d'un médicament une fois administré dans l'organisme ?**
- 8) Quels sont les risques des interactions médicamenteuses ?**
- 9) Quels sont les groupes de personnes plus à risque (précautions d'usage)**
- 10) Que penser des génériques, biosimilaires, faux médicaments sur internet, ... ?**
- 11) Comment contrer la mauvaise observance des médicaments ?**
- 12) Qu'entend-on par thérapie personnalisée, ciblée ou de précision ?**
- 13) Quels sont les rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients ?**

**Rôles  
respectifs  
des  
médecins,  
des  
pharmaciens  
et des  
patients**

**Médecins :**



- Poser le bon diagnostic
- Prescrire le bon médicament
- Informer et motiver le patient
- Interroger sur l'observance
- Rechercher les effets indésirables
- Importance du dossier médical global

**Pharmaciens :**



- Délivrer le médicament prescrit
- Interagir avec le médecin SN
- Informer et conseiller le patient
- Interroger sur l'observance
- Rechercher les effets indésirables
- Pallier les ruptures de stock

**Patients :**

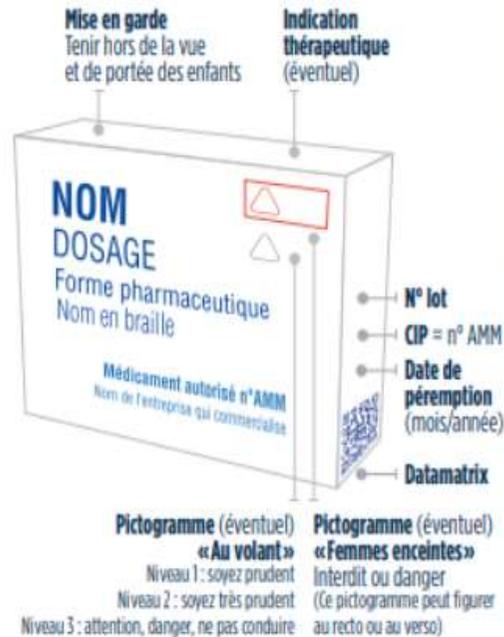


- Bien comprendre le message médical
- Eviter le « shopping » médical
- Etre fidèle à son pharmacien
- Respecter une bonne observance
- Comprendre le rapport bénéfices/risques
- Répercuter les effets indésirables
- Etre prudent vis-à-vis de l'automédication

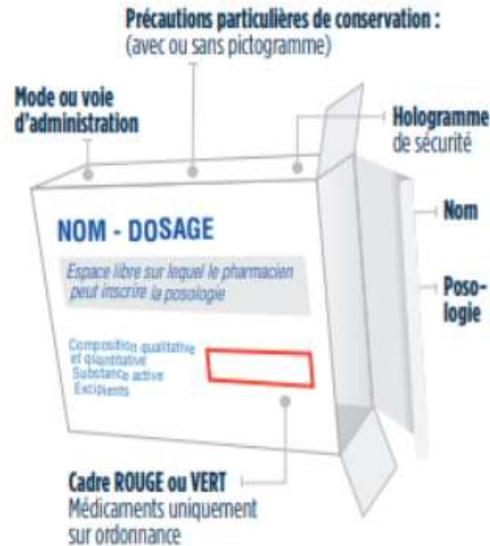
# Le patient reçoit un médicament prescrit par son médecin délivré par son pharmacien

## QUE TROUVE-T-ON SUR UNE BOÎTE DE MÉDICAMENT ?

### RECTO



### VERSO



Les mentions portées sur la boîte sont toutes reprises dans la notice avec plus de détails, et des informations supplémentaires (effets indésirables...). La notice est insérée dans la boîte du médicament. Il est important de la lire avant de prendre le médicament.

## LES PICTOGRAMMES QUI PEUVENT FIGURER SUR UNE BOÎTE DE MÉDICAMENT

LES MÉDICAMENTS ET LES FEMMES ENCEINTES

**XXXX + GROSSESSE = INTERDIT**

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées]

**XXXX + GROSSESSE = DANGER**

Ne pas utiliser chez [mentionner les personnes concernées], sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

## LES MÉDICAMENTS AU VOLANT

**NIVEAU 1**

**Soyez prudent**  
Ne pas conduire sans avoir lu la notice

**NIVEAU 2**

**Soyez très prudent**  
Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé

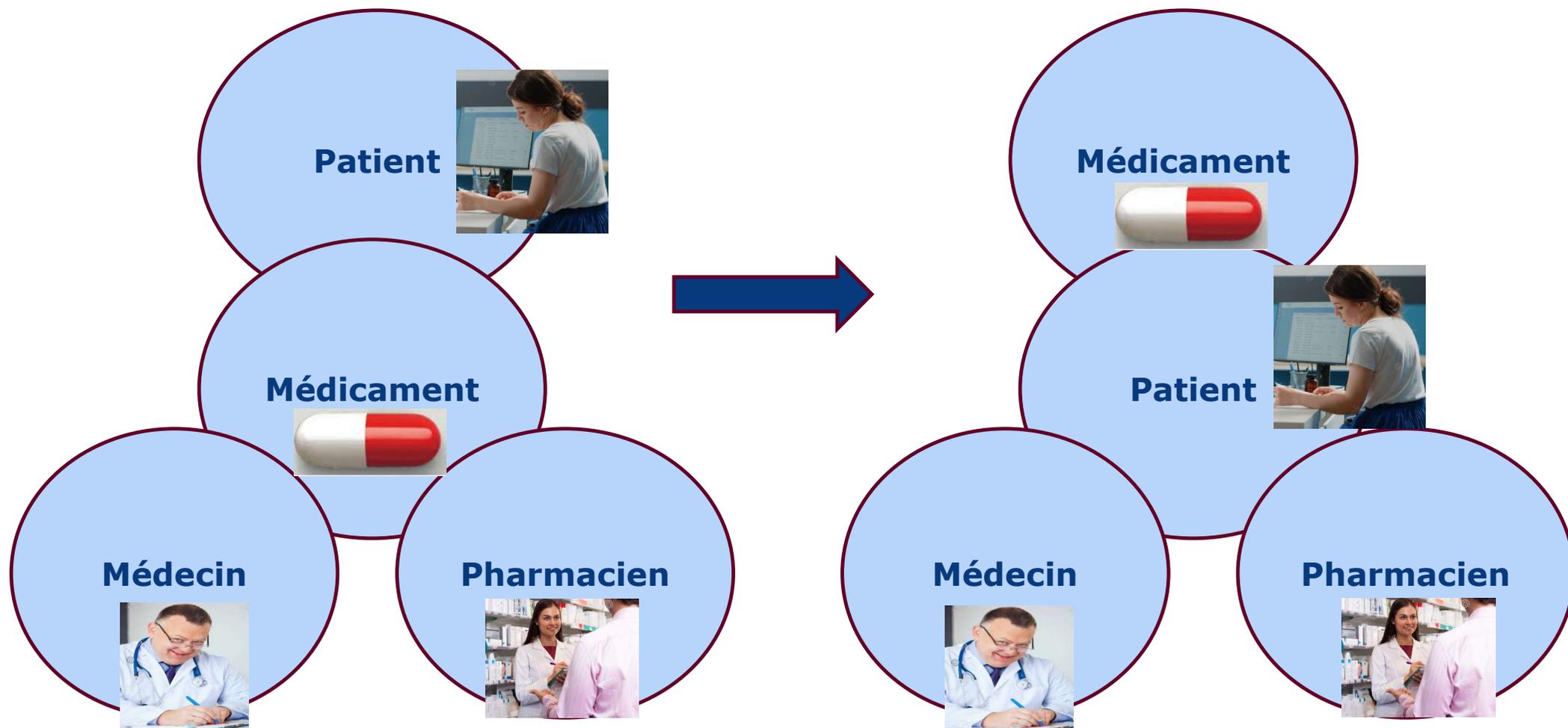
**NIVEAU 3**

**Attention, danger : ne pas conduire**  
Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin

LES MÉDICAMENTS ET LE RISQUE DE PHOTOSENSIBILISATION

Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux UVA.

# Rôles respectifs des médecins, des pharmaciens et des patients



## Module 1

### Le trajet du médicament : de la découverte à l'utilisation

Module de cours introduit par la grande conférence du 17 octobre 2022 : **Tout ce que vous devez connaître sur vos médicaments**  
par André Scheen, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine, ULiège

21 novembre 2022

#### > La découverte

par **Alain Charlot**, Directeur de recherches F.N.R.S.-GIGA à la Faculté de Médecine, ULiège

28 novembre 2022

#### > La composition des médicaments influence leur mode d'action : mais qu'y a-t-il dans nos médicaments ?

par **Anna Lechanteur**, Assistante et Professeure associée à la Faculté de Médecine, ULiège

5 décembre 2022

#### > Les faux médicaments, une triste réalité au niveau mondial

par **Éric Ziemons**, Agrégé et Professeur associé à la Faculté de Médecine, ULiège

12 décembre 2022

#### > Essais cliniques (y compris les aspects éthiques)

par **Régis Radermecker**, Chargé de cours à la Faculté de Médecine, ULiège

19 décembre 2022

#### > Pharmacovigilance (balance bénéfices/risques)

par **André Scheen**, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine, ULiège

9 janvier 2023

#### > Aspects réglementaires : de l'agence européenne du médicament à la commission de remboursement des médicaments en Belgique

par **André Scheen**, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine, ULiège

23 janvier 2023

#### > Mithra : Croissance d'une spin-off de 4 personnes de l'Université de Liège à une société de 300 personnes, cotée en bourse

par **Jean-Michel Foldart**, Professeur extraordinaire émérite à la Faculté de Médecine, ULiège

30 janvier 2023

#### > Les clés du succès : l'innovation contraceptive, ophtalmologique, immunitaire ou exosomiale

par **Jean-Michel Foldart**, Professeur extraordinaire émérite à la Faculté de Médecine, ULiège

6 février 2023

#### > Le pharmacien d'officine au plus proche de ses patients : quels services attendre de son pharmacien en 2023 ?

par **Geneviève Philippe**, Chargée de cours à la Faculté de Médecine, ULiège





**Un grand merci pour votre attention !**