

# Pharmacologie générale:

## 10. Découverte et Développement du médicament

**Paul M. Tulkens**, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales  
Faculté de médecine et de médecine dentaire  
Université catholique de Louvain  
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



# Objectifs spécifiques

- Comprendre de façon synthétique le parcours du médicament de sa conception à sa mise sur le marché et son cycle de vie
  - Découverte
  - Développement
  - Commercialisation
  - Pharmacovigilance
  - Aspects financiers
  - Les échecs
  - Annexes: comment nommer et classer les médicaments

# Un exemple historique

- **Le Salvarsan<sup>®</sup> (le premier anti-infectieux): un exemple presque de A à Z ...**

- Rappel sur la nature du médicament
- Découverte
- Développement
- Enregistrement / Mise sur le marché
- Pharmacovigilance
- Cycle de vie économique et marché du médicament
- Annexes



Une longue  
histoire...

# Paul Ehrlich et le Salvarsan®

- 1897: Ehrlich lance le concept de "**récepteur**" vis-à-vis des substances chimiques et biologiques, qui mènera à celui de "**balles magiques**" (spécificité pour les organismes infectieux)
- 1906: Ehrlich cherche une substance antitrypanosome au départ d'atoxyl (**acide arsénilique; impur**) qui montrait une "certaine activité" et décide de lancer des **synthèse chimiques systématiques** autour de cette structure ...
- 1909: le composé 418 (arsenophénylglycine) est le plus actif... mais reste toxique; le **composé 606 (dioxy-diamino-arséno-benzène)** est inactif ...
- 1909: S. Hata ("post-doc" au laboratoire) propose d'**élargir les cibles** et cribler sur *T. pallidum* (agent de la syphilis) et découvre que **606** est très actif sur cet organisme ... et peu toxique....
- 1909-1910: Ehrlich fait répéter les expériences de Hata, fait faire des **modèles animaux**, ... et traite avec succès **quelques patients**
- 1910: Ehrlich **annonce** la découverte au Congrès de médecine interne de Wiesbaden ... , fait **breveter** le 606, et propose le **nom commercial** de Salvarsan®

Science de base

Observation ...  
Systématisation...

Criblage ...  
Modèles adéquats

Passer à l' *In vivo*

Publier ...  
Progérer ...



# Paul Ehrlich et le Salvarsan®

- 1911: Devant le succès ... et le risque de dérive, Ehrlich établit les **règles d'usage du Salvarsan®** (sélection des patients [syphilis primaire uniquement], recherche de la dose efficace, précautions contre les toxicités de type "hypersensibilité")
- 1912: Devant le succès, Ehrlich fait un accord avec **Hoechst AG** pour la **préparation industrielle** du produit ET de son **conditionnement** (premières préparations stériles en monovials) et précise les **conditions de stockage et d'utilisation** (intraveineuse)
- 1913: Devant l'apparition d'effets inattendus, Ehrlich lance les premières études destinées à étudier et distinguer **effets toxiques du Salvarsan®** (souvent neurologiques) de ceux liés à un traitement insuffisant (la syphilis entraîne de gros troubles neurologiques)
- 1913: Lancement du **composé 914** (pas de gain d'activité mais plus soluble) qui sera le **Neosalvarsan®**)
- ... 1927: le concept de chimiothérapie est poursuivi par G. Domagk aux laboratoires Bayer (IG Farben), ce qui mènera aux sulfamides ... et à l'antibiothérapie

Etudes cliniques...  
Guidelines...

Production...  
Galénique...  
Mise à disposition...

Pharmacovigilance

Progrès continu...

Elargissement



# Rappel sur la nature du médicament



# Le Médicament est régi par la loi...

## Définition du médicament selon le code européen en vigueur en Belgique

- toute substance ou composition présentée comme possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales.
- toute substance ou composition **pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal**, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

# Synthèse de la définition du médicament

- usage humain ou vétérinaire
- substance ou composition
- curatif, préventif, diagnostique, modificateur

## Exemples de différents emplois de médicaments

**Pour prévenir les maladies (prophylaxie)**

Vaccins, tels que le vaccin anti-pertussis  
Antimalariques, tels que la chloroquine

**Pour diagnostiquer les maladies**

Hormone adrénocorticotrope de synthèse (ACTH) pour rechercher une insuffisance surrénalienne  
Sulfate de baryum pour l'exploration radiologique gastro-intestinale  
Loxaglate pour l'angiographie

**Pour traiter les maladies**  
Traitement symptomatique

Paracétamol contre les céphalées  
Métoclopropamide contre les nausées  
Pénicilline G pour traiter les infections streptococciques

Traitement spécifique

**Pour modifier une fonction physiologique**

Pilule contraceptive

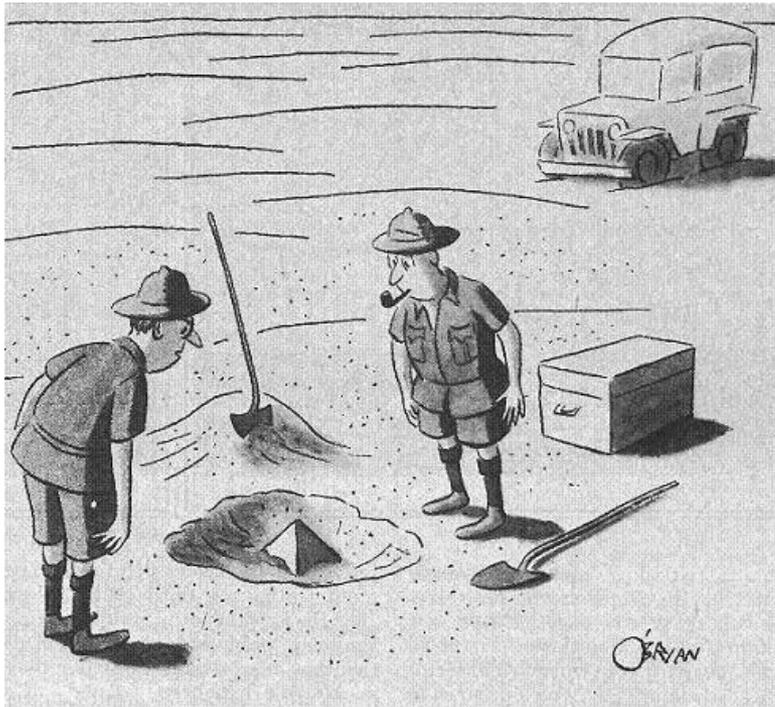
Mais aussi...

- dérivés du sang et plasma
- médicaments homéopathiques

# Ambiguïté de la définition

- « dermaceutique »
  - crème sans substance active (acides gras insaturés ?)
  - traitement prophylactique et curatif de la dermatite atopique
- « neutraceutique », nutriments, aliments fonctionnels
  - aliment : baisse du cholestérol (stérols végétaux)
- Substances destinées à provoquer l'amaigrissement
  - médicaments
  - sauf substituts d'aliments, fibres
- Pastille anti-tabac à base de certaines plantes
  - pas un médicament
    - fumer n'est pas une maladie
    - pas de nicotine
    - pas de modifications des fonctions organiques

# Le processus de découverte



Savoir ce que l'on veut découvrir

Déterminer si c'est intéressant

Mettre les moyens et le temps

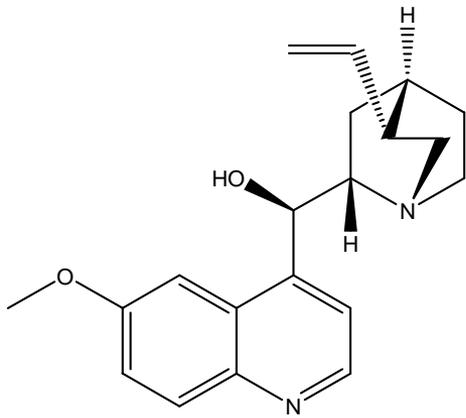
Glück,  
Geduld,  
Geschick,  
Geld,



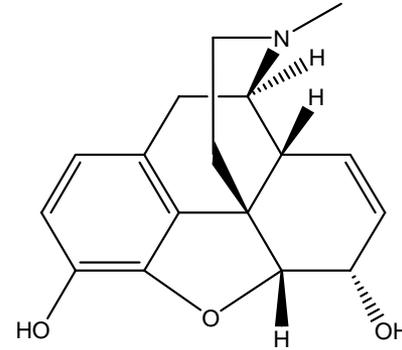
# Comment le découvrir ?

- Criblage de sources naturelles
- Chimie de synthèse
  - "de novo" (molécules entièrement synthétiques)
  - héli-synthèse (partir de sources naturelles)
- Biologie moléculaire

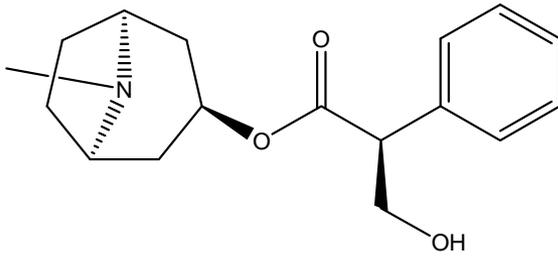
quinine



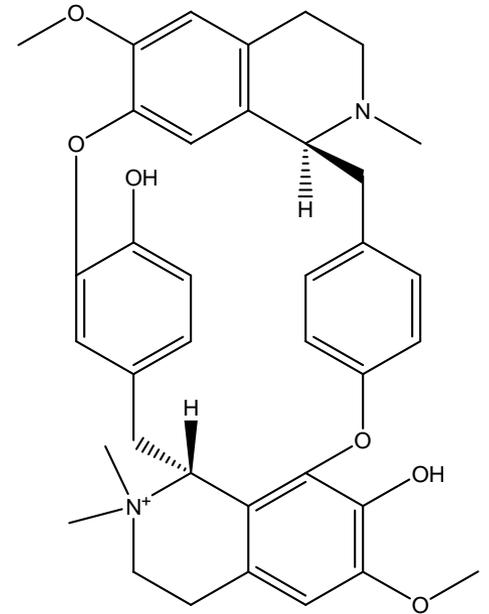
morphine



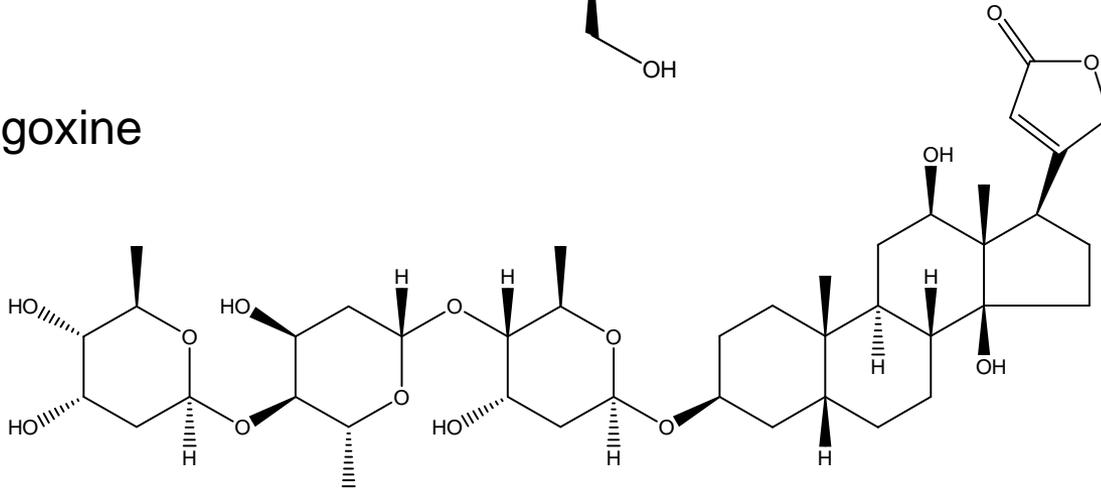
atropine \*



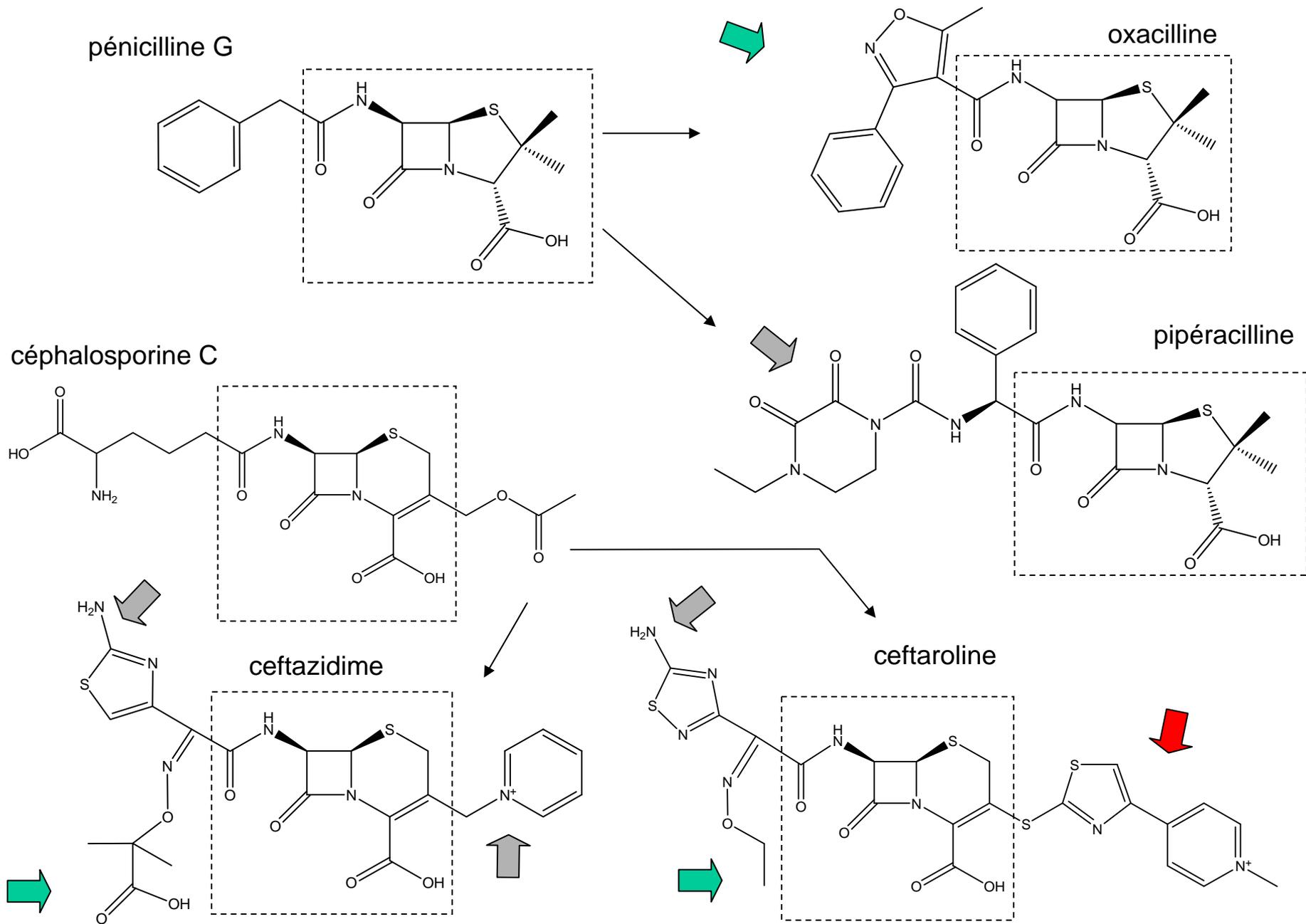
D-tubocurarine



digoxine

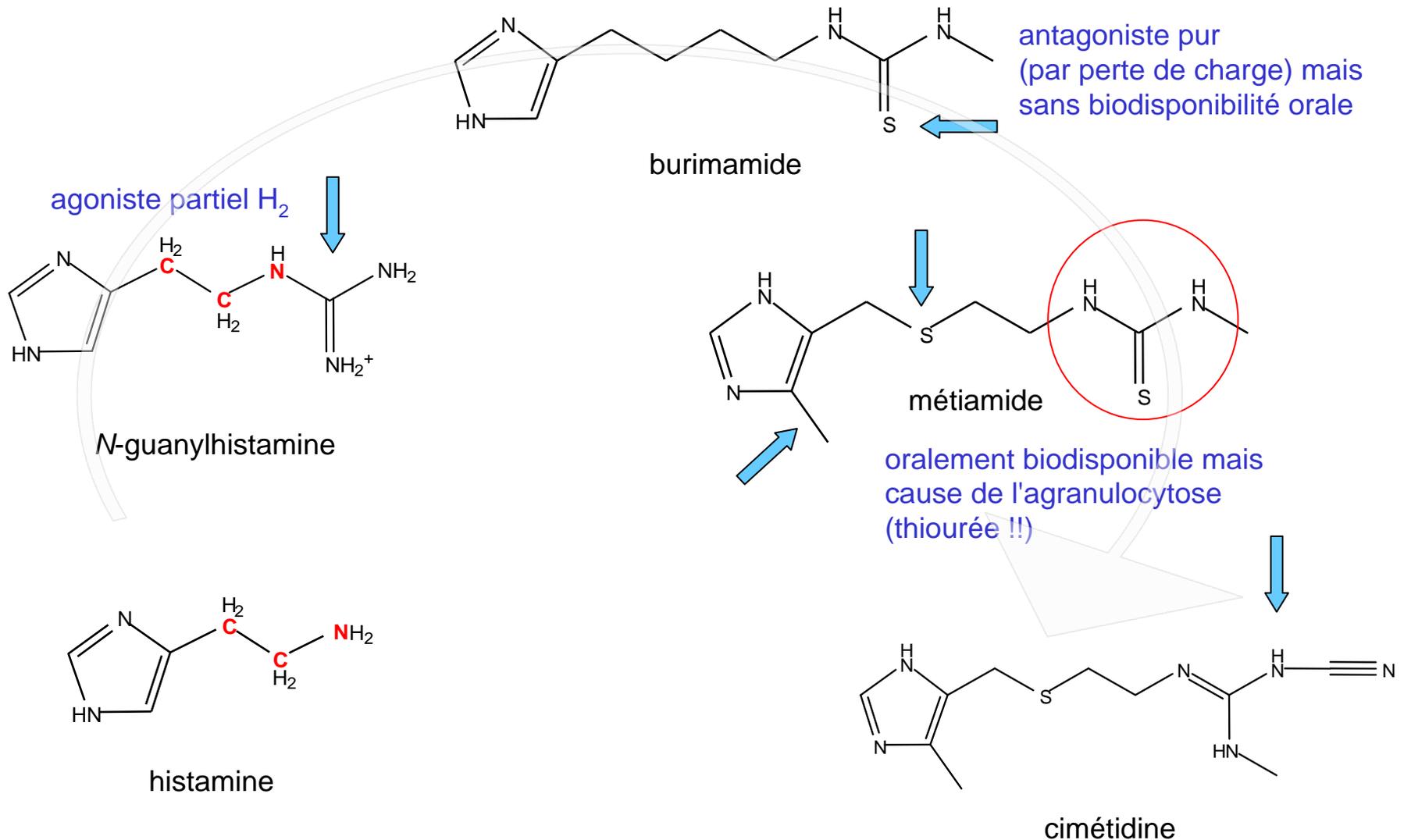


### Médicaments entièrement d'origine naturelle

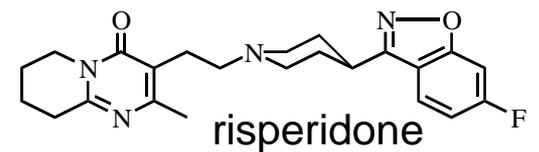
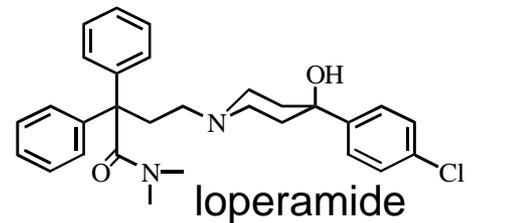
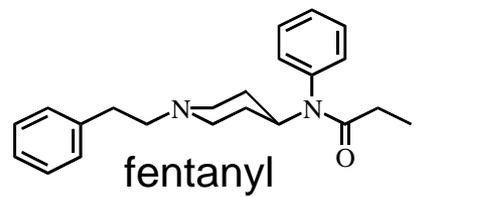
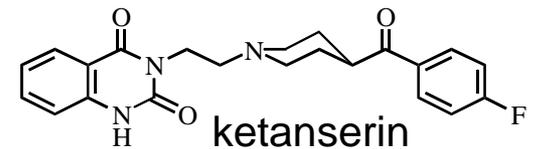
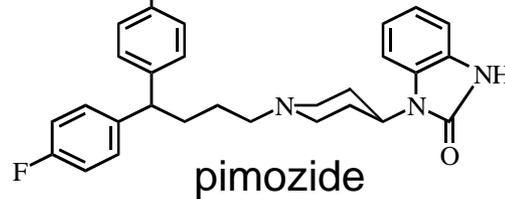
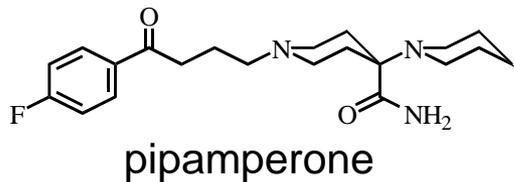
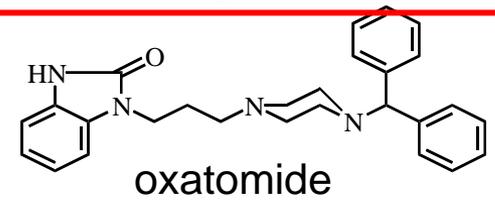
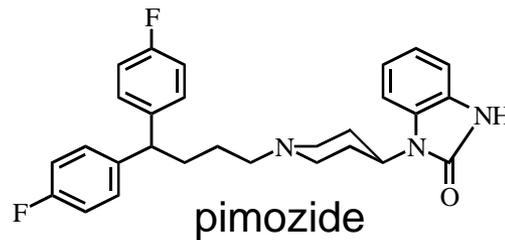
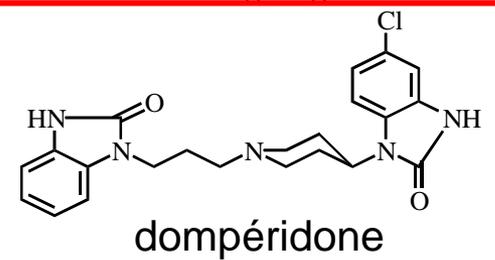
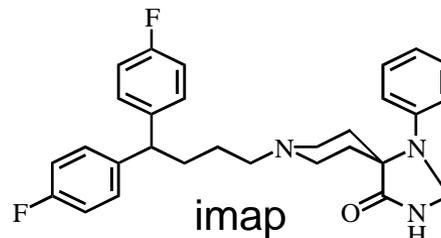
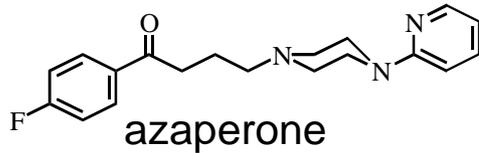
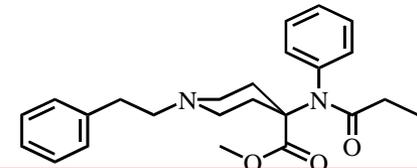
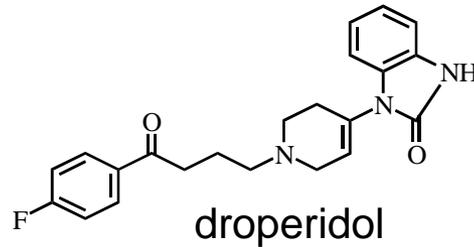
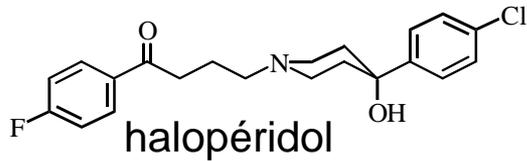


### Hémistynthèse: l'exemple des $\beta$ -lactames

# Chimie de synthèse: de l'histamine aux premier anti-H<sub>2</sub> à activité clinique majeure (cimétidine)

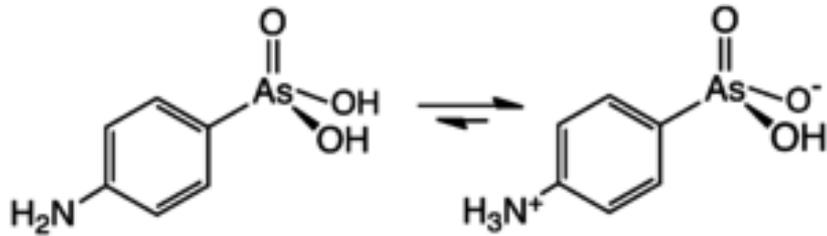


# La chimie de synthèse des années 70-90



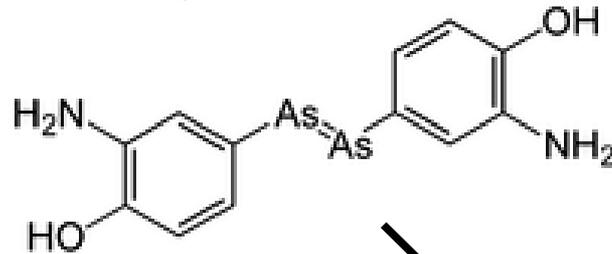
# Recherches systématiques de relations structure-propriétés

Ce qu'a fait Ehrlich ...



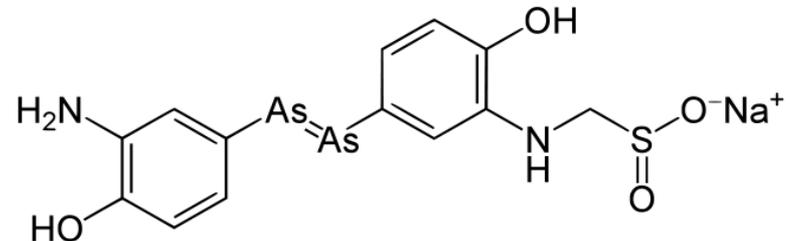
acide arsénilique

Plus actif mais peu soluble



Salvarsan®  
diamino-dihydroxy-arsénobenzène \*

Un peu moins actif mais  
beaucoup plus soluble



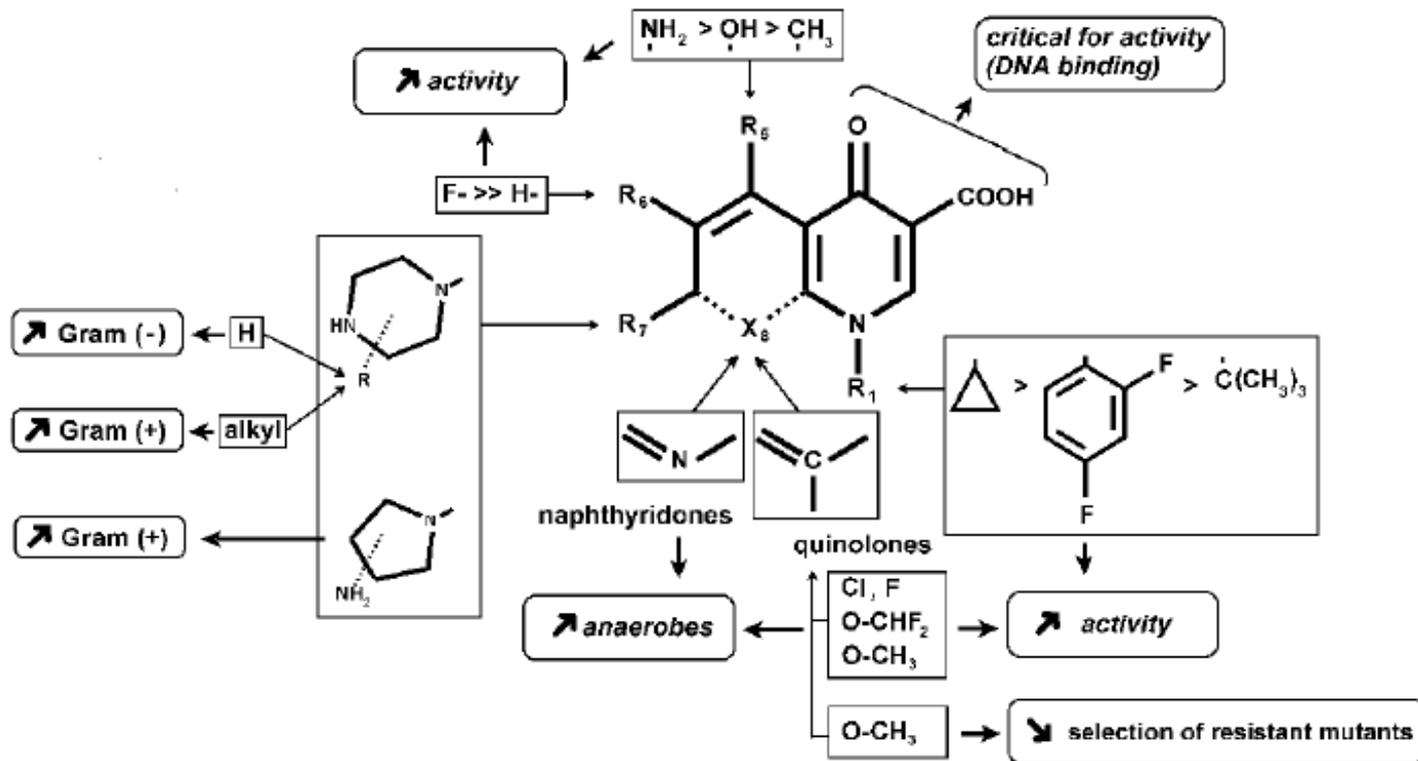
Neosalvarsan®  
diamino-dihydroxyarsenobenzène-N-formaldehydesulfoxylate \*

\* la vraie structure est celle d'un mélange de tri et de pentamères avec liens As-As. (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2005; 44 (6): 941-4).

# Recherches systématiques de relations structure-propriétés

Exemple plus récent pour les fluoroquinolones (antibiotiques)

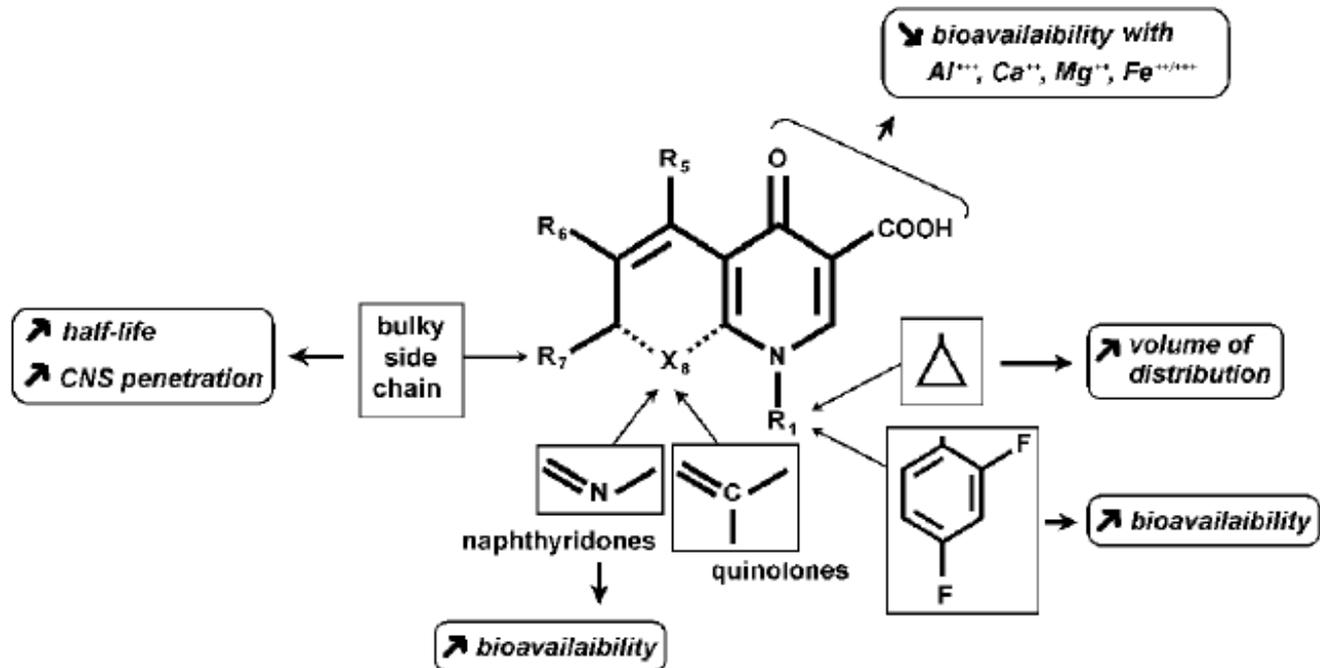
## Structure-activity relationships



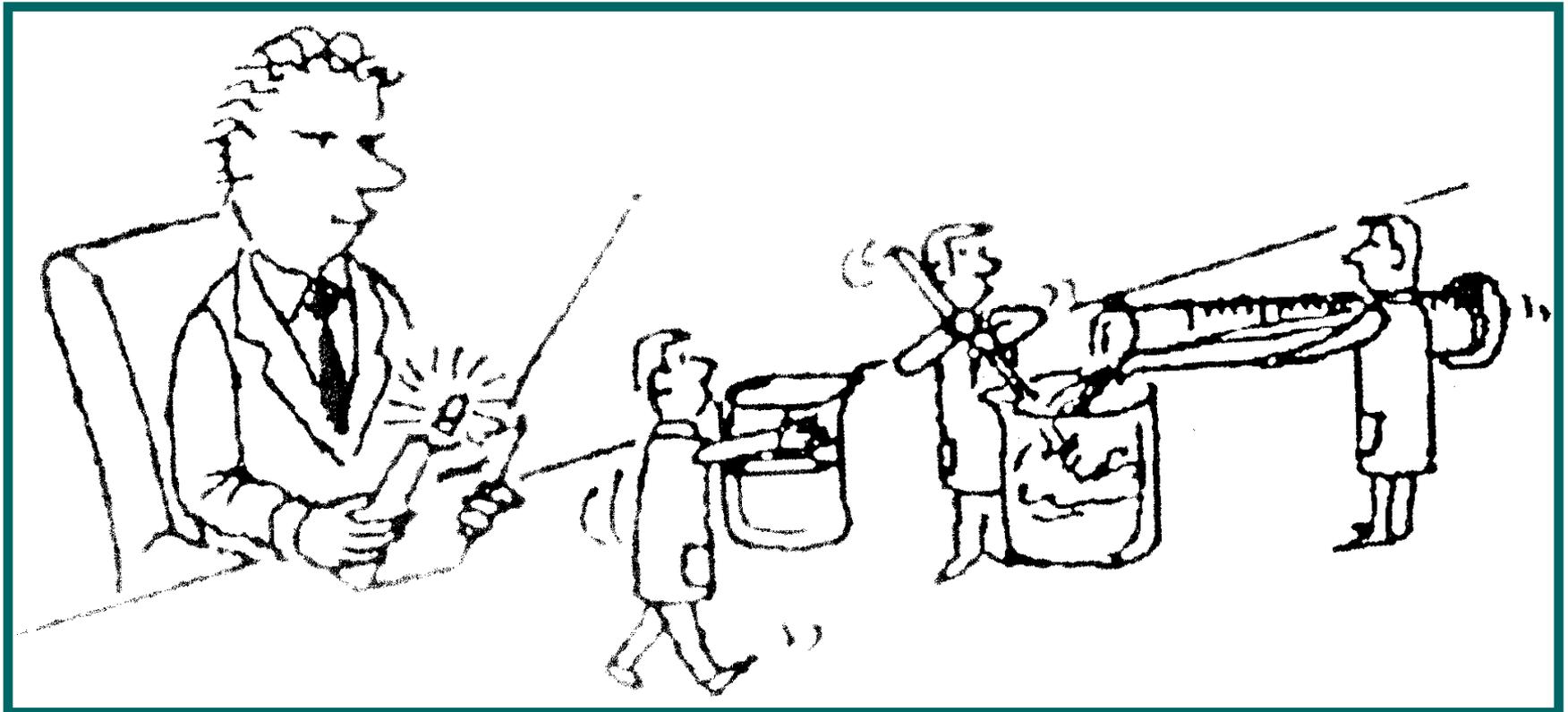
# Recherches systématiques de relations structure-propriétés

Exemple plus récent pour les fluoroquinolones (antibiotiques)

## Structure-pharmacokinetics relationships

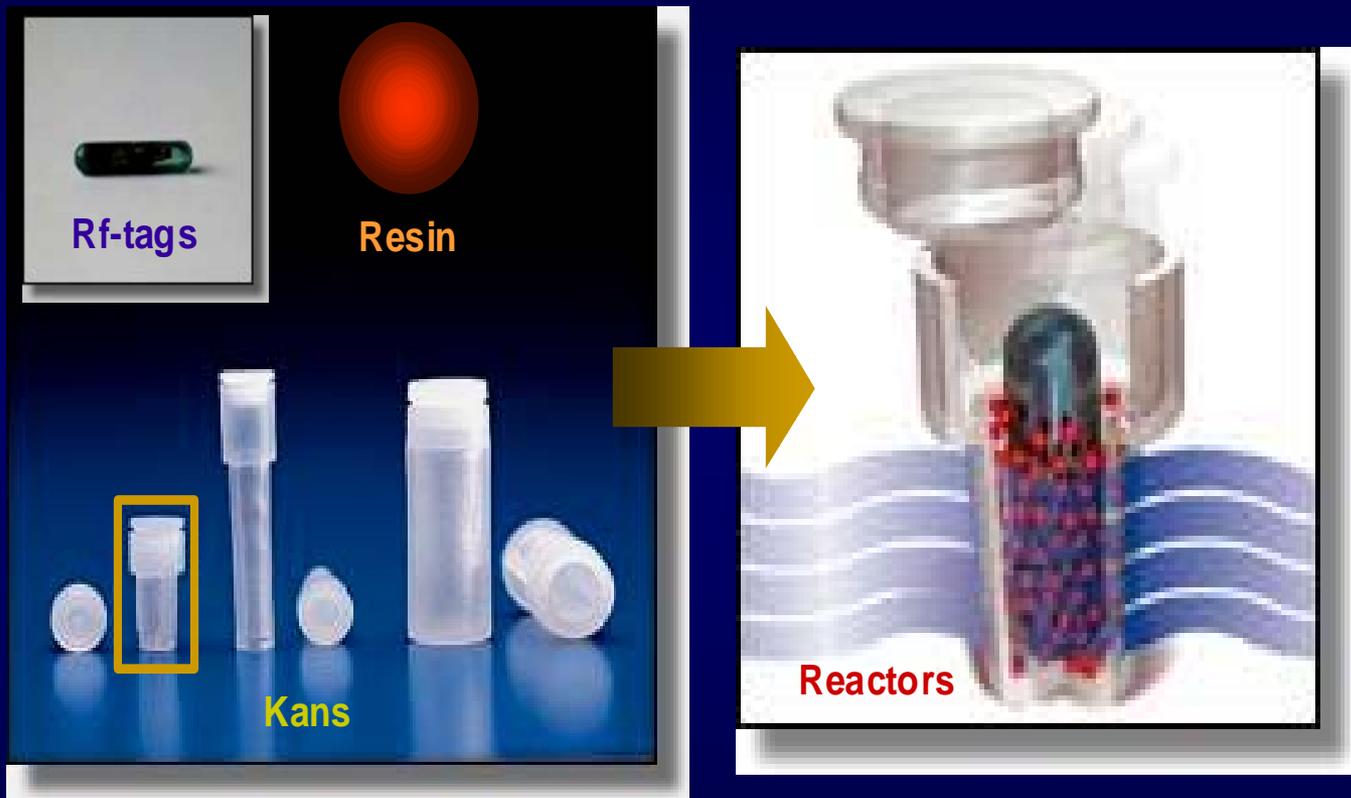


# A partir de 2000: chimie combinatoire et *High throughput Synthesis*



# Et maintenant "*Parallel Synthesis*" sur supports

## IRORI'S SYSTEM FOR COMBI-CHEM: **REACTORS.**





# Modificateurs des réponses biologiques

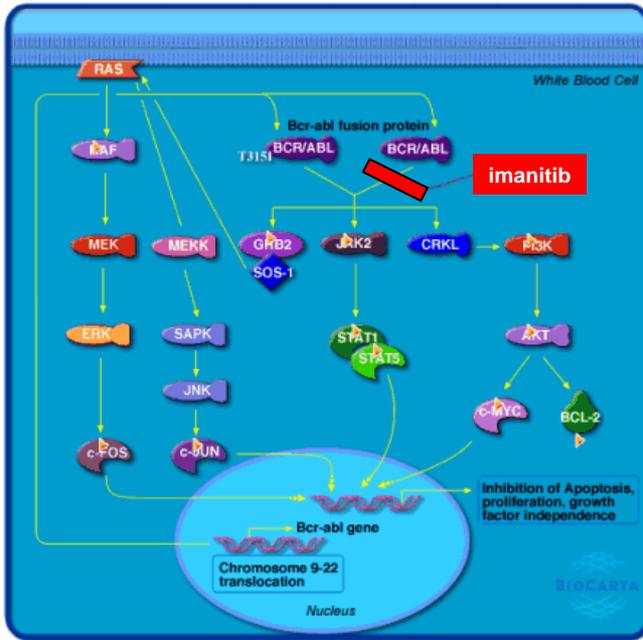
- Inhibiteurs des cascades signalétiques

- **imatinib**

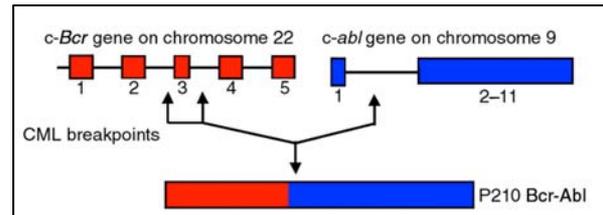
- inhibiteur de la cascade signalétique des tyrosine kinases et d'autres kinases
    - spécifiquement actif vis-à-vis de la leucémie myéloïde chronique (LMC)  
(chromosome de Philadelphie; translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, produisant un oncogène de fusion BCR-ABL; 90 % des LMC)

- **anagrélide**

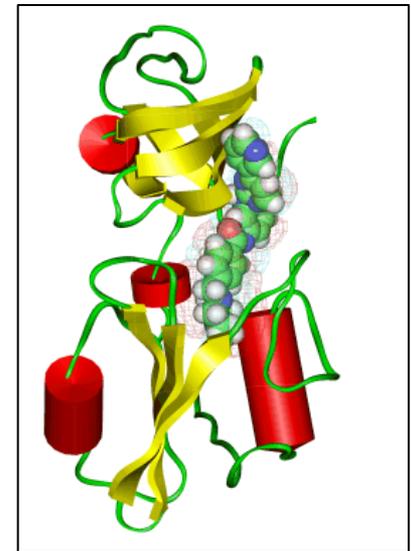
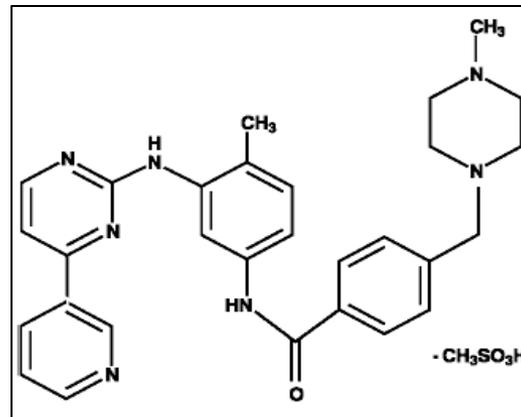
- inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III
    - traitement de la thrombocytémie essentielle pour réduire le taux de plaquettes.



[http://www.biocarta.com/pathfiles/h\\_gleevecpathway.asp](http://www.biocarta.com/pathfiles/h_gleevecpathway.asp)

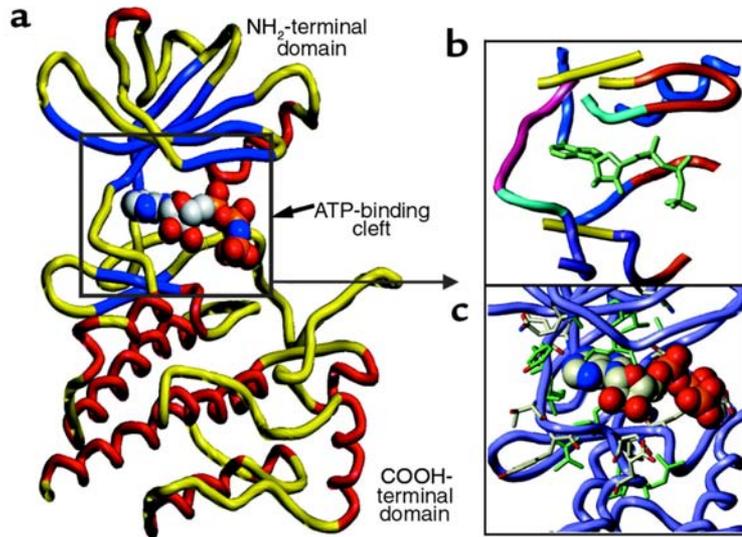


Druker, B. J. et al. J. Clin. Invest. 2000;105:3-7



<http://www.gen-info.osaka-u.ac.jp/images/>

# Imatinib: un (premier) inhibiteur de protéine-kinase (Abl) ...



Druker, B. J. et al. J. Clin. Invest. 2000;105:3-7

La suite potentielle...

**Table 1**

Selected small-molecule ATP-competitive protein kinase inhibitors in development

Target kinase <sup>A</sup>	Company	Name	Clinical phase
Bcr-Abl	Novartis	CGP 57148B (STI 571)	Phase I/II
CDKs	Hoechst Marion Roussel	(L86-8275, NSC-649890)	Phase I
EGF-R	Boehringer-Ingelheim	BIBX 1382	Phase I
EGF-R	Novartis	PKI166	Phase I
EGF-R	Pfizer/OSI Pharmaceuticals	CP 358,774	Phase II
EGF-R	Warner-Lambert	PD 0183805	Phase I
EGF-R	Zeneca	ZD 1839	Phase II
PKC/Trk <sup>B</sup>	Cephalon/ Kyowa Hakko	CEP 2563 CEP 701	Phase I
PKC <sup>B</sup>	Kyowa Hakko	UCN-01	Phase I/II
PKC $\beta$	Lilly	LY-333531	Phase III
PKC <sup>B</sup>	Novartis	CGP 41251 (STI 412)	Phase I/II
PDGF-R $\beta$	Sugen	SU 6668	Phase I
VEGF-R	Novartis/Schering	CGP 79787 (PTK787/ZK22584)	Phase I
VEGF-R	Pfizer/OSI Pharmaceuticals	CP-564 959	PCD
VEGF-R	Sugen	SU 5416	Phase II
VEGF-R	Zeneca	ZD 4190	PCD

<sup>A</sup>Protein kinase targeted. A number of these molecules are broad-spectrum kinase inhibitors. <sup>B</sup>Staurosporine class represents examples of broad-spectrum kinase inhibitors. PCD, preclinical development. These compounds may have progressed to phase I clinical trials.

# Le développement

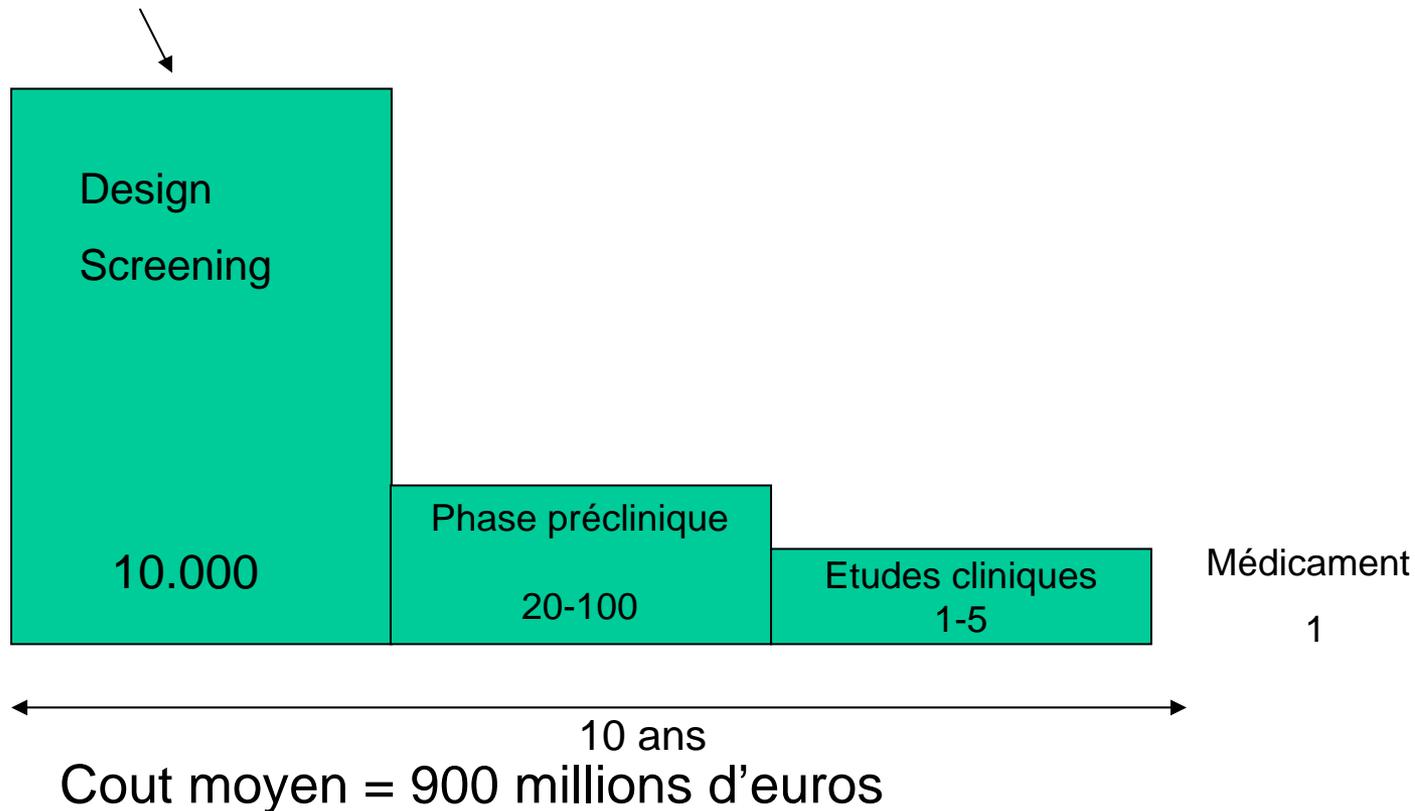
"REMBER" NOUVEAU  
MÉDICAMENT ANTI ALZHEIMER

ILS L'APPELLERONT  
"REMEMBER" QUAND  
ILS SERONT SÛRS  
QU'IL MARCHÉ ??

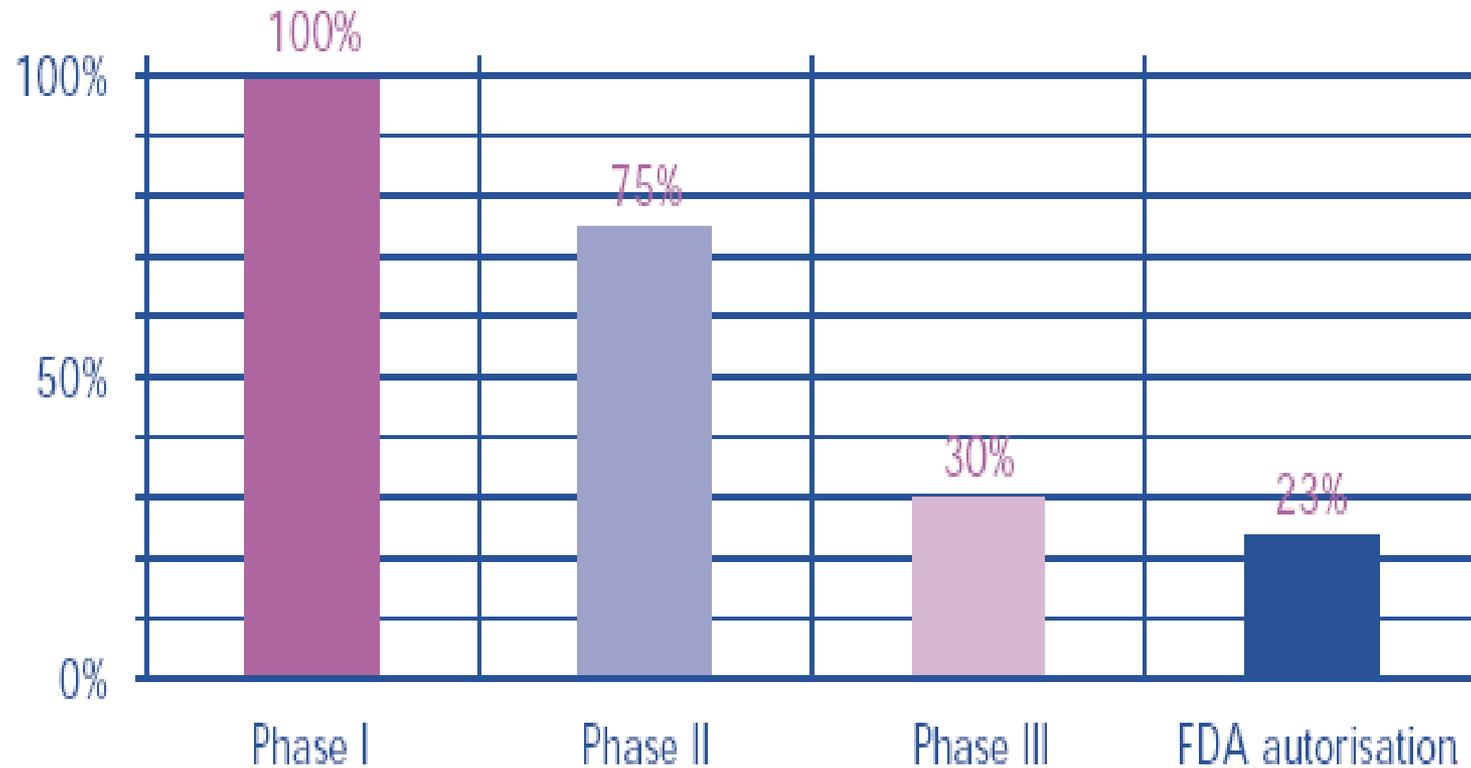


# Etapes dans le développement

## Etapes avant la mise sur la marché d'un nouveau médicament (recherche)



# Evolution du nombre de molécules en phase clinique



# Faut-il des essais publics ?

## Les essais cliniques de médicaments seront publics dès 2005 en France

Une base de données inclura les conclusions des études terminées

**LES ENTREPRISES** du médicament (LEEM), le syndicat professionnel des laboratoires pharmaceutiques, ont déterminé, mardi 11 janvier, la manière dont ils allaient organiser « la transparence sur les essais cliniques menés par [leurs] adhérents ». Les principes retenus sont la suite logique de l'engagement pris par la Fédération internationale de l'industrie pharmaceutique et les autres organisations internationales de pharmaciens de rendre les essais de médicaments accessibles à tous sur Internet (*Le Monde* daté 9-10 janvier).

Le « projet d'information sur les essais cliniques » mis en place par le LEEM comprend tout d'abord la création, à partir du 1<sup>er</sup> juillet, d'un « registre d'essais cliniques ». Ce répertoire recensera les tests médicamenteux en cours de réalisation. Ouvert à tous, il permettra au médecin ou à un patient de tout connaître (titre et description de l'essai, statut, objectif, phase de l'étude, critères d'éligibilité, maladie, vaccin ou médicament...) des modalités d'inclusion des patients dans le processus d'essai.

Mais, au-delà de ce registre sur les essais en cours, LEEM prévoient

la création d'une base de données sur « les résultats des études cliniques terminées ». Tous les tests menés sur des médicaments autorisés à la vente – ne serait-ce que dans un seul pays – « devront être publiés dans une base de données accessible gratuitement ».

### ENRAYER LE DISCRÉDIT

Cette recommandation vise à enrayer le discrédit qui frappe les laboratoires accusés de cacher les études cliniques menées postérieurement à une autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque des résultats révèlent des effets secondaires préoccupants. Les phases exploratoires des essais ne seront incluses que si elles « ont une importance médicale significative conduisant à une modification de l'autorisation de mise sur le marché ». Point important : les essais cliniques menés sur des molécules ayant échoué à devenir des médicaments, et donc non commercialisées, ne seront accessibles que s'ils présentent « une importance médicale significative ».

Les essais cliniques éligibles à cette base devront être publiés un an après l'AMM. La question de

savoir si elle sera nationale ou européenne est encore pendante. Des discussions vont toutefois être menées avec l'agence sanitaire française (Afssaps).

Le jour où ce projet était adopté, Pierre Le Sourd, président de LEEM, plaide publiquement pour des autorisations de mise sur le marché « précoces mais soumises à la réalisation d'études ultérieures conséquentes ». « Si cette stratégie n'était pas adoptée, il faudrait bien sûr revoir » la durée des brevets, parce que « le temps de développement d'un médicament ne peut pas économiquement être allongé », disait-il.

M. Le Sourd a aussi fait remarquer que la France était en perte de vitesse sur le terrain des essais cliniques, leur nombre ayant diminué de 20 % en cinq ans. Une enquête menée par LEEM indique que la France, qui réalisait 11 % des essais cliniques européens il y a trois ans, n'en réalise plus que 8 %. LEEM plaident pour une recherche clinique orientée vers les secteurs à « haute valeur ajoutée », (biomarqueurs, imagerie médicale...).

Yves Mamou

- transparence
- meilleures collaborations
- meilleurs produits

## MAIS

- perte d'avantage commercial
- communications non-encadrées

# Aujourd'hui, la plupart des essais cliniques sont publics

Home - ClinicalTrials.gov - Mozilla Firefox

File Edit View History Bookmarks Tools Help

www.clinicaltrials.gov

Home Search Study Topics Glossary

**ClinicalTrials.gov**  
A service of the U.S. National Institutes of Health

ClinicalTrials.gov is a registry and [results database](#) of federally and privately supported clinical trials conducted in the United States and around the world. ClinicalTrials.gov gives you information about a trial's purpose, who may participate, locations, and phone numbers for more details. This information should be used in conjunction with advice from health care professionals.  
[Read more...](#)

▶ **[Search for Clinical Trials](#)**

Find trials for a specific medical condition or other criteria in the ClinicalTrials.gov registry. ClinicalTrials.gov currently has **119,991 trials** with locations in **178 countries**.

▶ **[Investigator Instructions](#)**

Get instructions for clinical trial investigators/sponsors about how to register trials in ClinicalTrials.gov. Learn about mandatory registration and results reporting requirements and US Public Law 110-85 (FDAAA).

▶ **[Background Information](#)**

Learn about clinical trials and how to use ClinicalTrials.gov, or access other consumer health information from the US National Institutes of Health.

**Resources:**

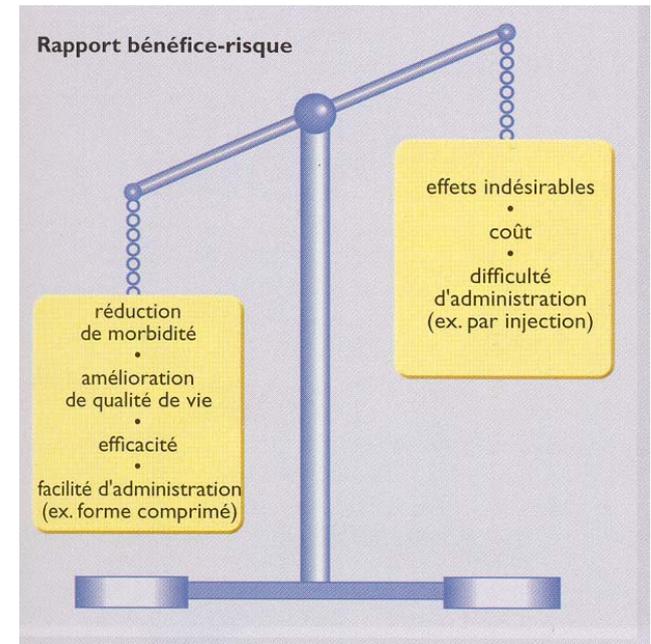
- [Understanding Clinical Trials](#)
- [What's New](#)
- [Glossary](#)

**Study Topics:**

- [List studies by Condition](#)
- [List studies by Drug Intervention](#)
- [List studies by Sponsor](#)
- [List studies by Location](#)

 This site complies with the [HONcode standard](#) for trustworthy health information: [verify here](#).

# Enregistrement / Commercialisation



# Enregistrement

## Produits visés

Tout produit correspondant à la définition du médicament

## Signification de l'enregistrement

- autorités reconnaissent le médicament  
donnent l'autorisation de mise à disposition  
au patient
- garanties en terme de  
qualité  
sécurité  
efficacité

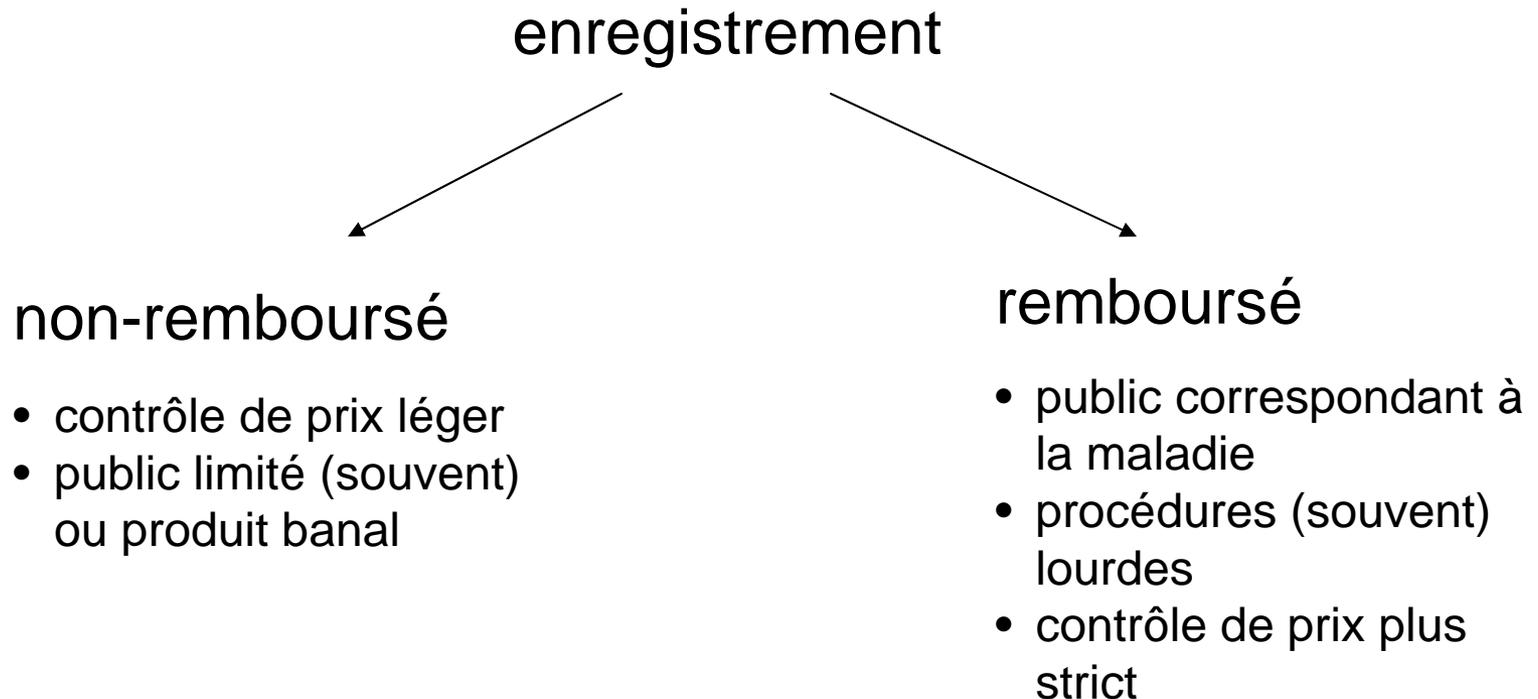
# Notice...Résumé des caractéristiques du produit ... Labelling, ...

- Document « officiel » approuvée par l'agence du médicament compétente
- Contient
  - Forme pharmaceutique et Composition Posologie (dose (substance active, excipients)  
– usuelle)
  - **Indications** (maladies pour lesquelles le médicament est utilisé)
  - Effets secondaires
  - Contre-indications (situations où le médicament peut se révéler dangereux)
  - Pharmacologie et pharmacocinétique (vitesse à laquelle le médicament va être absorbé, distribué, métabolise (= transformé) et éliminé)
  - Interactions médicamenteuses

**Le médicament ne vit légalement que par sa notice !**

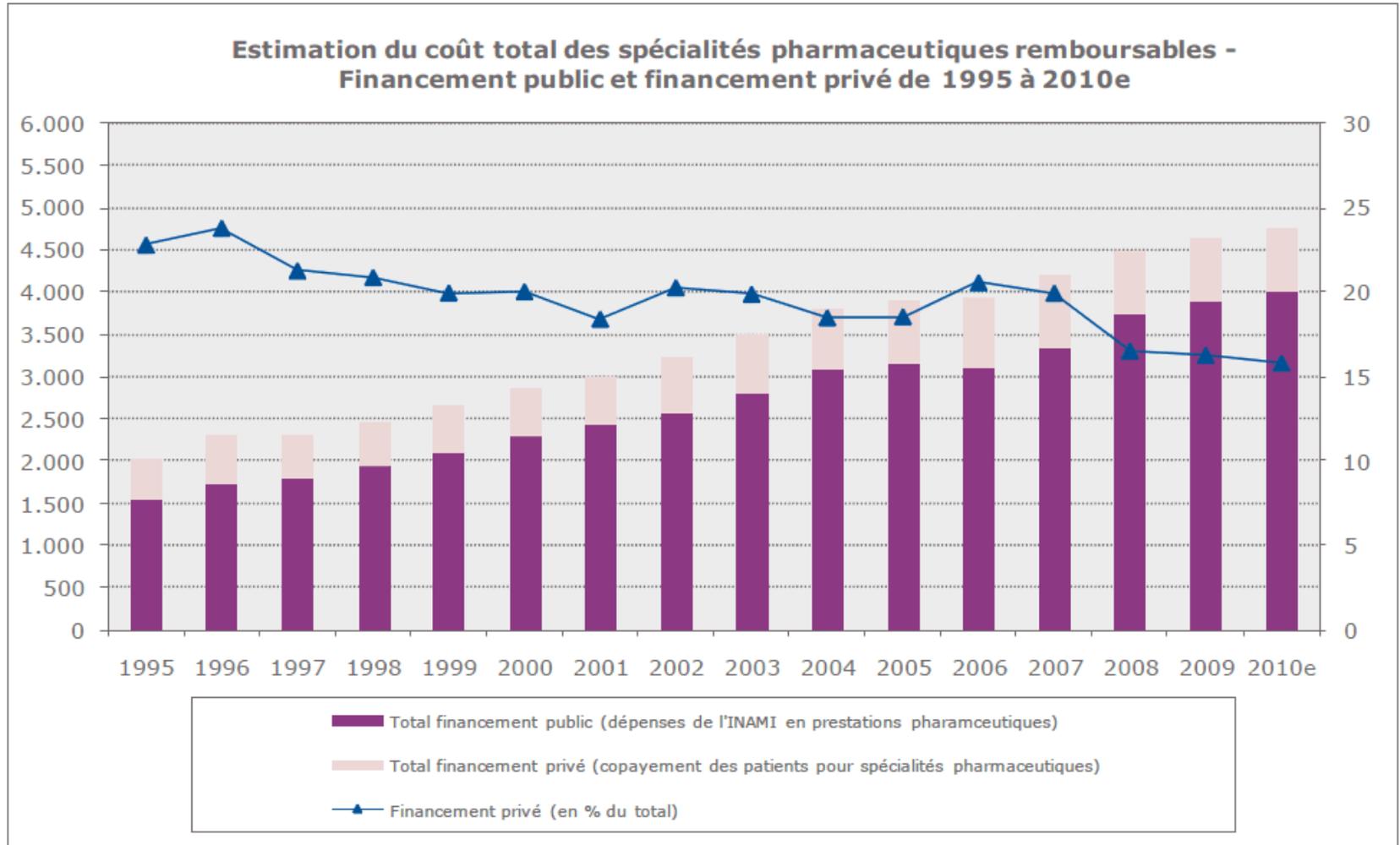
# Mise sur la marché...

## Pays a sécurité sociale développée



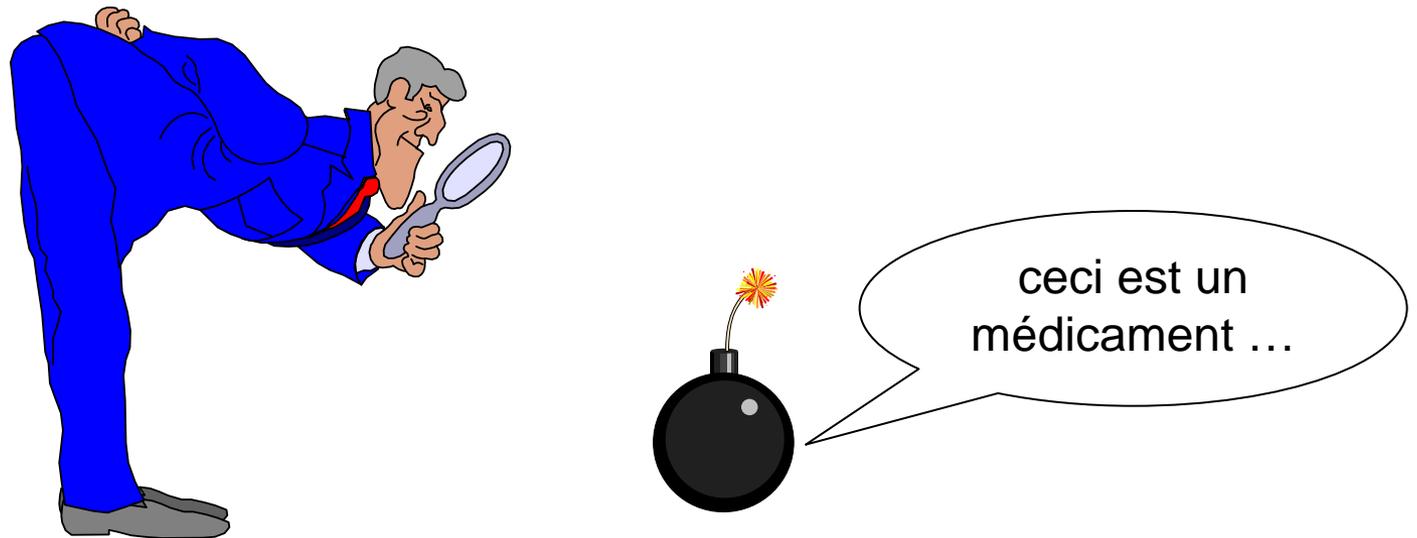
**Le choix de la filière est exercé par la firme !**  
(mais le remboursement est accordé ou refusé par l'autorité ad-hoc)

# En Europe, la plus grande part des dépenses en médicaments est remboursée...



Sources : INAMI, pharmanet, pharma.be, Heymans Institute of Pharmacology ; calculs pharma.be ; 2010 = estimation

# Pharmacovigilance



# Pharmacovigilance ...

## Seriez-vous tombé dans le piège ?

### Mediator : des milliers de pièces saisies chez Servier

Mots clés : Mediator, Médicament, Diabétiques, FRANCE, Jacques Servier, Inspection Générale Des Affaires Sociales, Agence Française De Sécurité Sanitaire Des Produits De Santé, Servier

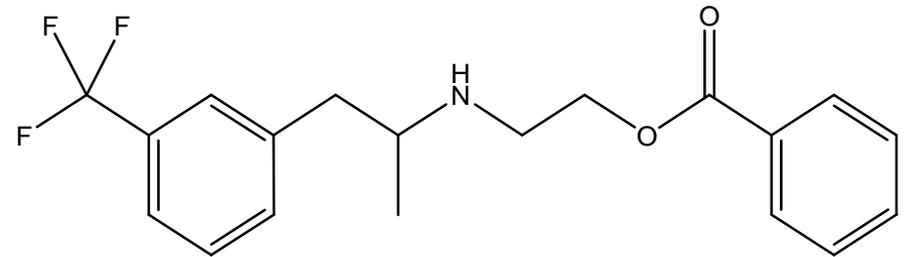
Par [Anne Jouan](#), [Marie-Amélie Lombard](#)

19/01/2011 | Mise à jour : 20:32 [Réactions \(14\)](#) [S'ABONNER AU FIGARO.FR - 8 €/mois](#)

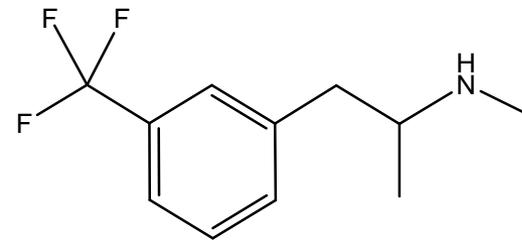


Le Mediator, produit par Servier de 1976 à 2009, est accusé d'être responsable de la mort de 500 à 2000 personnes. (Crédits photo: Fred Tanneau/AFP)

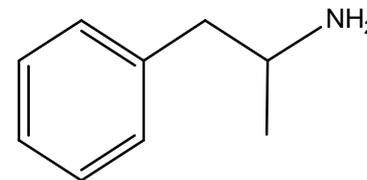
Ces documents analysés, les enquêteurs devraient procéder aux premières gardes à vue.



benfluorex



fenfluramine



amphétamine

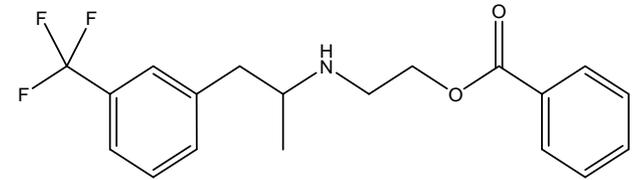
# Pharmacovigilance ...

**Valvular heart disease associated with benfluorex.** Rafel Ribera Josefa et al. *Revista española de cardiología* (2003), 56(2), 215-6. Journal code: 0404277. ISSN:0300-8932. Spain. (CASE REPORTS); (ENGLISH ABSTRACT); Journal; Article; (JOURNAL ARTICLE) written in Spanish. PubMed ID 12605770 AN 2003095507 MEDLINE

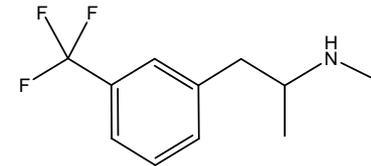
## Abstract

We report the first case of valvular heart disease due to benfluorex. A 50-year-old woman who had been taking the anorectic agent benfluorex intermittently for one year developed severe fibrosis and regurgitation of the mitral, aortic and tricuspid valves. Clinical, echocardiographic and histopathological findings were analogous to those reported with fenfluramine and dexfenfluramine.

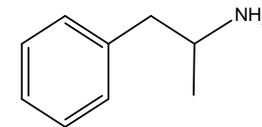
The similarity between the histopathological lesion documented in patients treated with the appetite suppressants fenfluramine, dexfenfluramine and benfluorex and the valvular lesions reported in valve disease associated with ergot alkaloid use and carcinoid heart disease suggest a common pathophysiological mechanism and a central role for serotonin in the development of the disease.



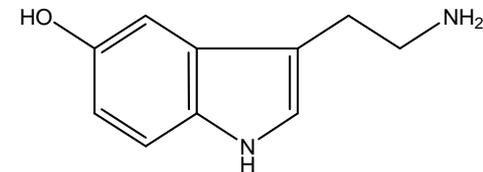
benfluorex



fenfluramine

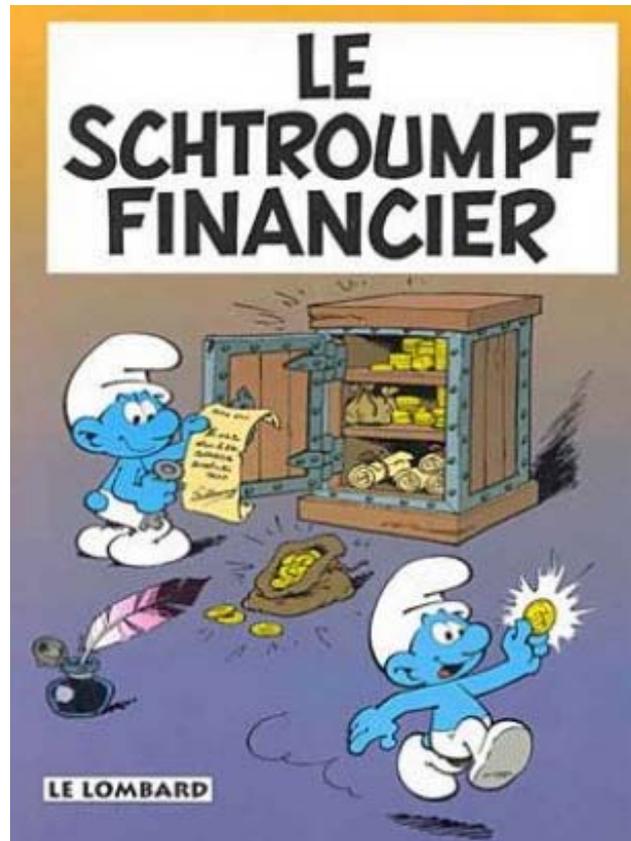


amphétamine

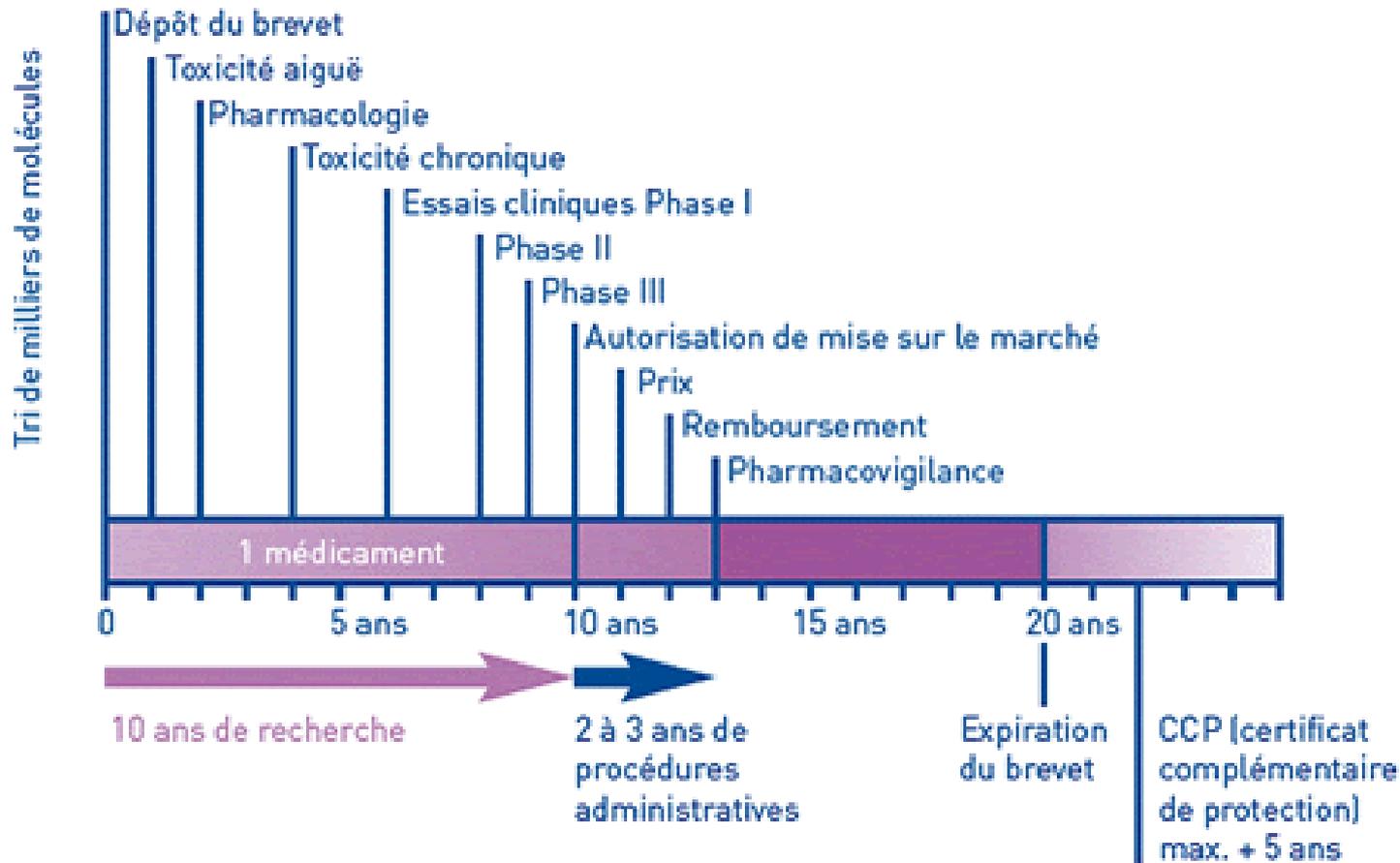


sérotonine

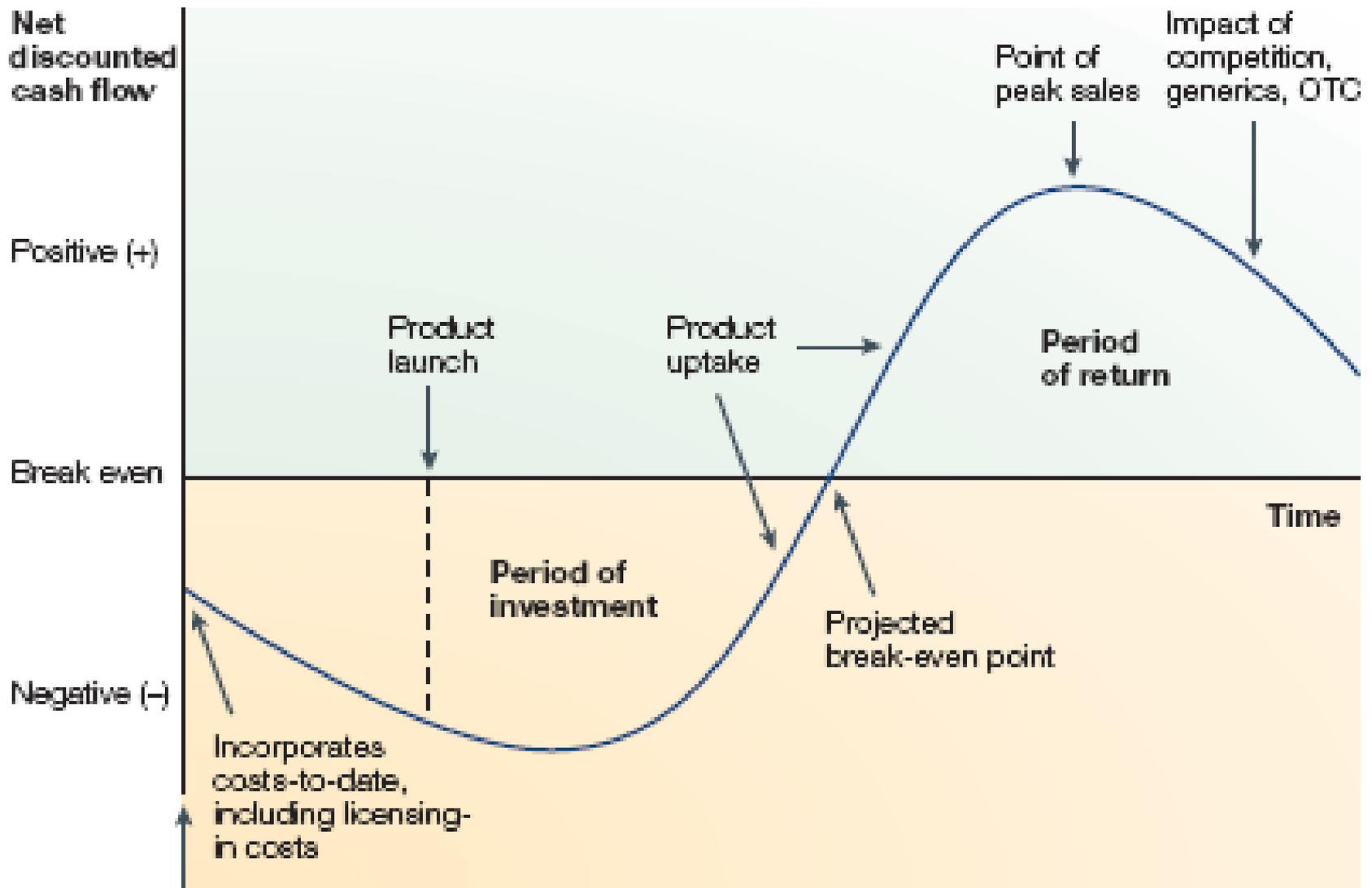
# Le médicament et l'argent



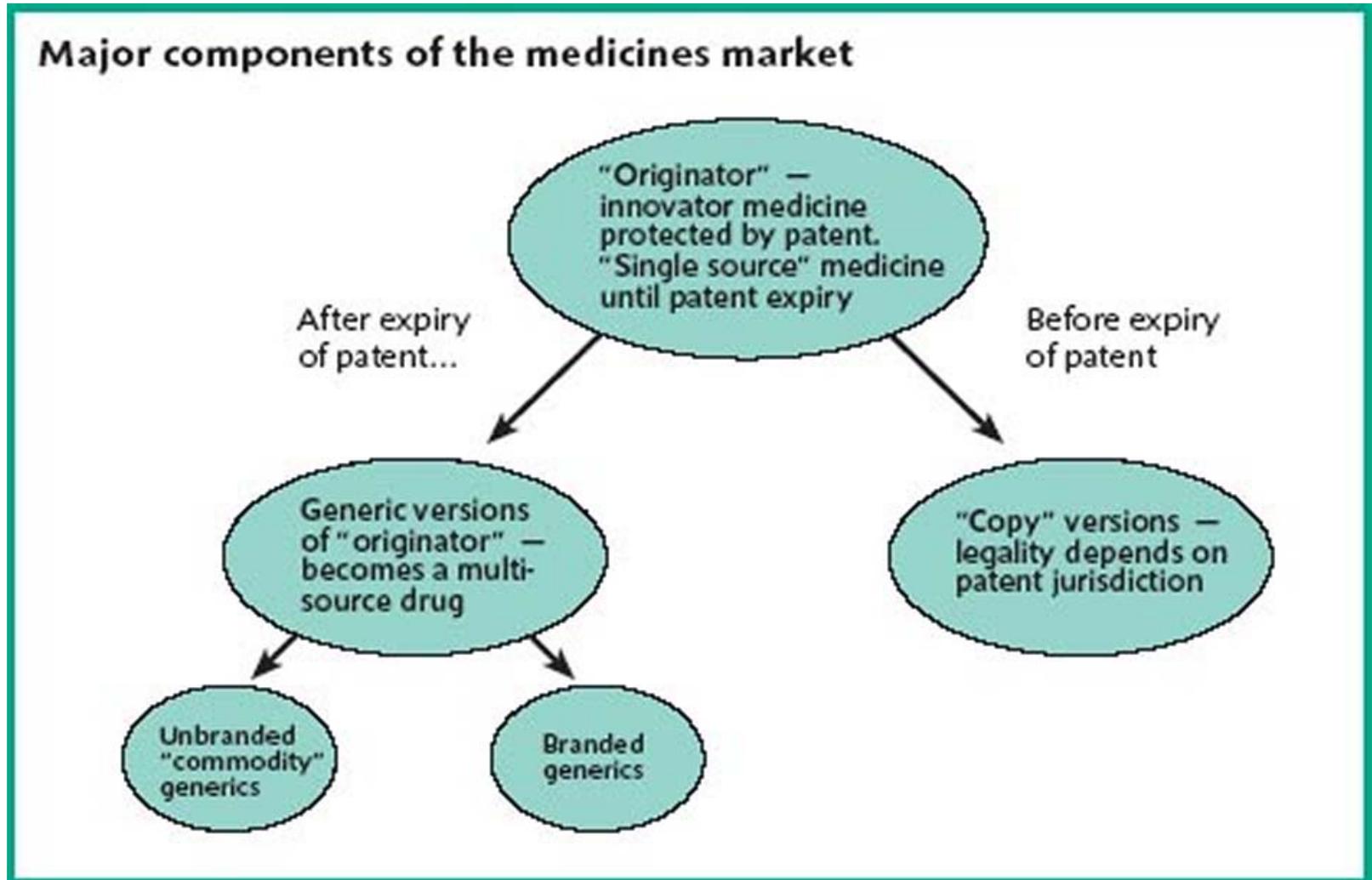
# “Cycle de vie” d’un nouveau médicament



# La vie économique d'un médicament



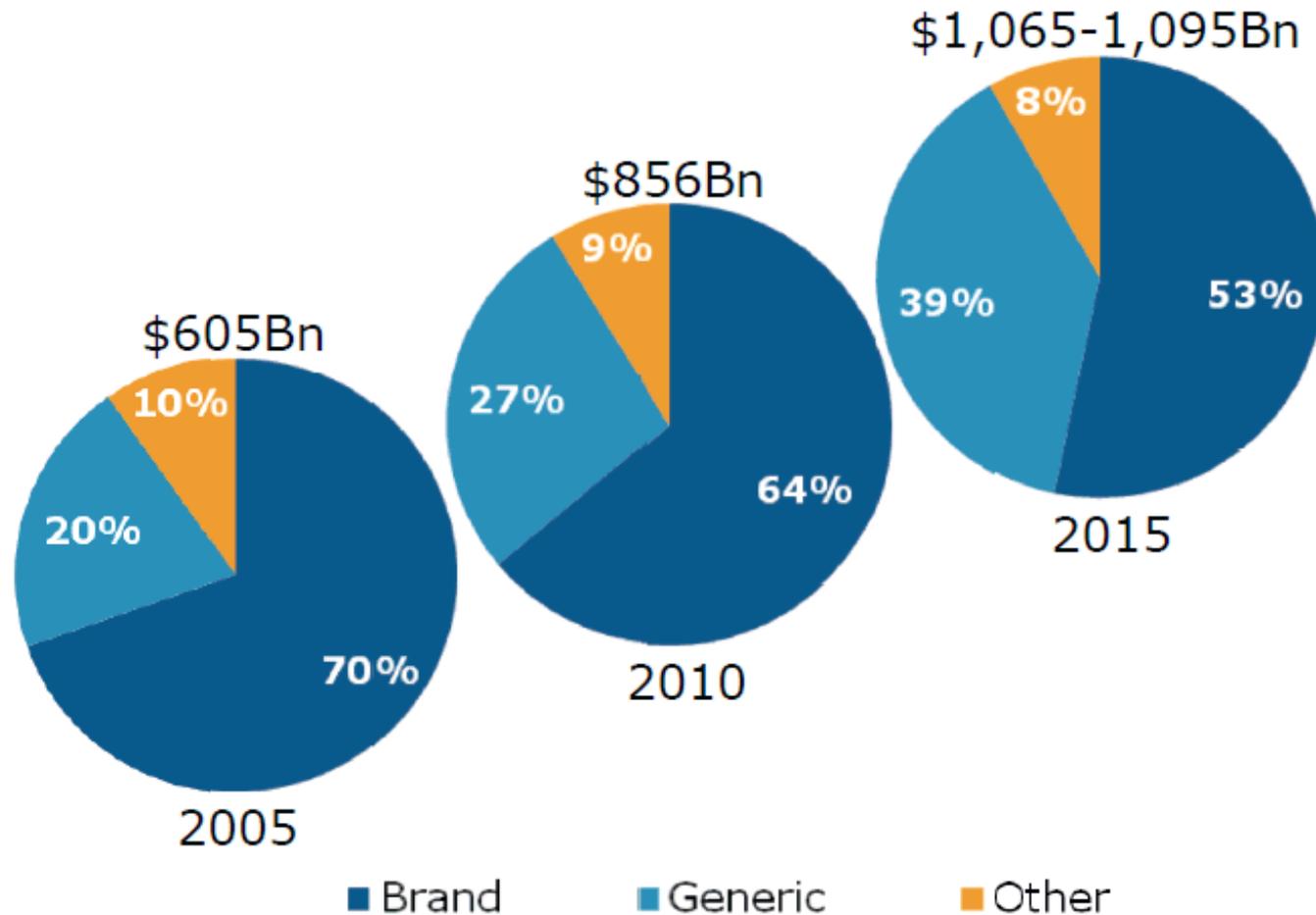
# Le médicament est un marché



WHO: The World Medicines Situation (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/3.html>)

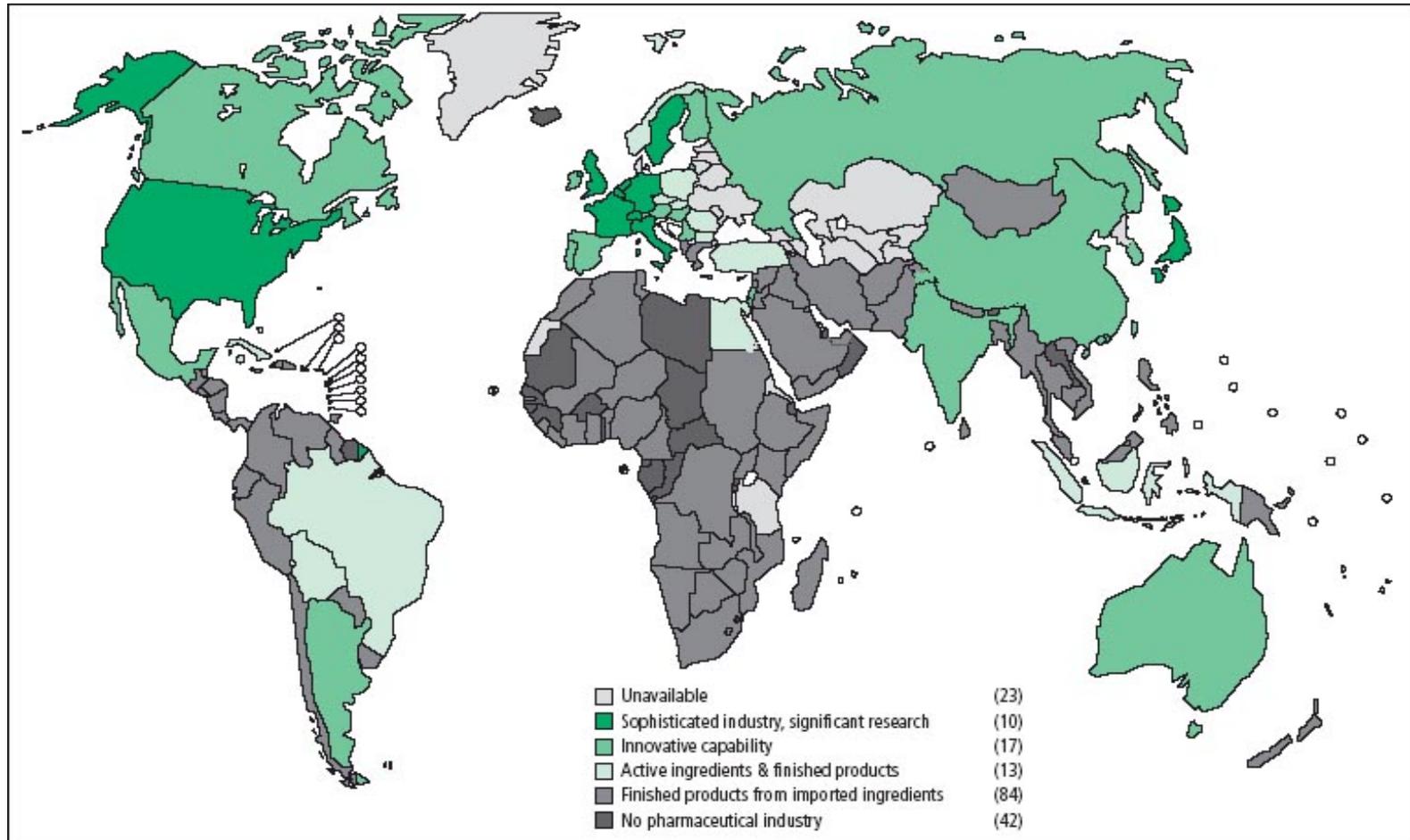
# Produits originaux ou génériques ?

Spending by Segment



Source: IMS Market Prognosis, Apr 2011

# Où sont produits les médicaments ?

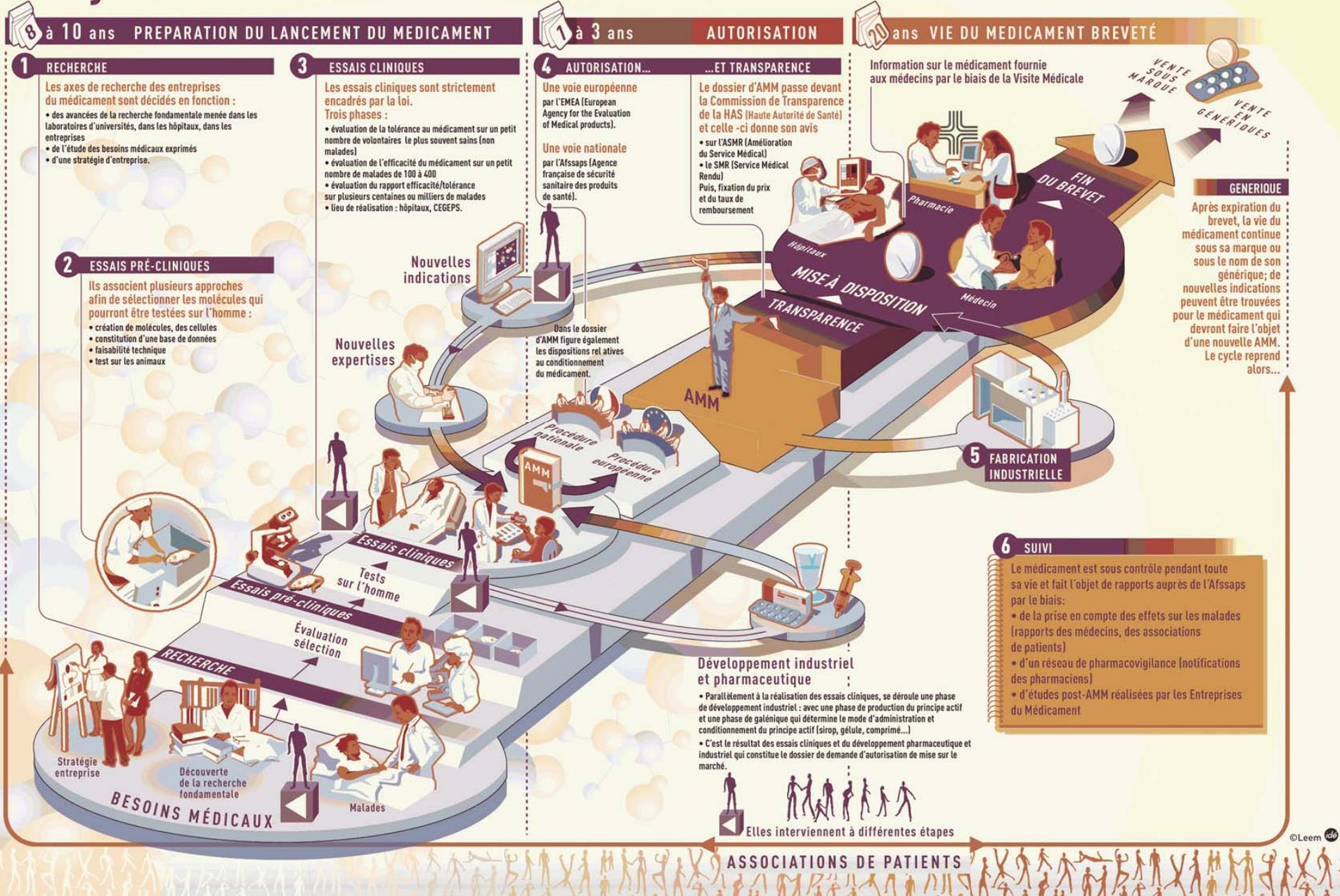


# Les échecs ...

- en pré-clinique: très nombreux mais peu chers (font partie du système) et à (relativement) faible risque...
- en phase clinique: peut devenir très cher ... et gêne le développement d'autres produits de la même classe
- à l'enregistrement: catastrophe, tout est perdu (ou presque) et la firme risque la disparition corps et biens...
- après l'enregistrement: oui, si vous avez mal pesé les risques et que votre produit
  - doit subir un retrait
  - ne se vend pas ...

# Au bout du compte, une grande aventure

## Le cycle du médicament



# Annexes

# Comment nomme-t-on un médicament ?

- Substance active

DCI; Dénomination Commune internationale

INN: International Nonproprietary Names

- Spécialités

Nom déposé lors de l'enregistrement

*Nom chimique : 5-methoxy-2-[[ (4-methoxy-3,5dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole*

*DCI **omeprazole***

*Nom de spécialité: Losec® , Logastric® , Prilosec® ...*

*Nom de spécialité générique: Merck-omeprazole*

## 1.1 General information on the INN system

An International Nonproprietary Name (INN) identifies a pharmaceutical substance or active pharmaceutical ingredient by a unique name that is globally recognized and is public property. A nonproprietary name is also known as a generic name.



The INN system as it exists today was initiated in 1950 by a World Health Assembly resolution WHA3.11 and began operating in 1953, when the first list of International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances was published. The cumulative list of INNs now stands at some 7000 names designated since that time, and this number is growing every year by some 120 - 150 new INNs.

voir: <http://www.who.int/medicines/services/inn/innguidance/en/index.html>

et document sur i-campus

# Classification des médicaments

- **Classification suivant les livres de pharmacologie ...**
  - Problème: classifications en partie "à la carte" suivant les choix des auteurs et la disponibilité/variabilité locale de médicaments et aboutissant à regrouper des médicaments parfois très différents

Définition	Application	Résultat
• structure chimique semblable	antagonistes calciques ayant une structure de dihydropyridine	Amlodipine, Barnidipine, Félodipine, Isradipine, Lacidipine, Lercanidipine, Nicardipine, Nifédipine, Nimodipine, Nisoldipine, Nitrendipine
• même mode d'action général	antihypertenseurs agissant par blocage des canaux calciques voltage-dépendants	Dihydropyridines Vérapamil Dilthiazem
• même indication générale	Tous les antihypertenseurs	Antagonistes calciques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion antagonistes des récepteurs à l'angiotensine $\beta$ -bloquants Diurétiques ....

Adapté de Kunz et al. Chapter 22.5. Drug class effects. In: Guyatt G et al. eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 2nd ed, New York, NY: McGraw-Hill; 2008 - <http://www.jamaevidence.com/content/3349915>.

# Vers le développement d'une classification d'acceptation générale et professionnelle...

- Un premier système de classification en 3 niveaux a été initialement fondé sur la classification anatomique (AC-System) en 3 niveaux développée par l'**European Pharmaceutical Market Research Association** (Ephmra) et le **Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group** (PBIRG)
  - Groupe anatomique (ex. cardiovasculaire)
    - Groupe thérapeutique (ex. antihypertenseurs)
      - Groupe pharmacologique (ex. antagonistes calciques)
- Ce système a été longtemps utilisé par l'Industrie et par les sociétés de statistiques médicales (dont IMS-Health [Intercontinental Medical Statistics])
- Mais il a été **modifié et étendu** par l'adjonction d'un sous-groupe **pharmacologique / chimique** (4<sup>ème</sup> niveau) et un 5<sup>ème</sup> niveau de la **substance chimique**.

# Code ATC de l'OMS

- **1er niveau** : groupe anatomique: **où le médicament agit-il ?**
  - A Système digestif et métabolisme
  - B Sang et organes hématopoiétiques
  - C Système cardio-vasculaire
  - D Dermatologie
  - G Système génito-urinaire et hormones sexuelles
  - H Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
  - J Anti-infectieux (usage systémique)
  - L Antinéoplasiques et agents immunomodulants
  - M Système musculo-squelettique
  - N Système nerveux
  - P Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
  - Q Médicaments à usage vétérinaire
  - R Système respiratoire
  - S Organes sensoriels
  - V Divers
- **2e niveau** : groupe thérapeutique principal: **quelle est la pathologie principale visée ?**
- **3e niveau** : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique: **comment le médicament agit-il ?**
- **4e niveau** : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique: **quelle est la structure chimique générale**
- **5e niveau** : sous-groupe pour la substance chimique: **quelle molécule exactement ?**

# Qui fait le code ATC ?

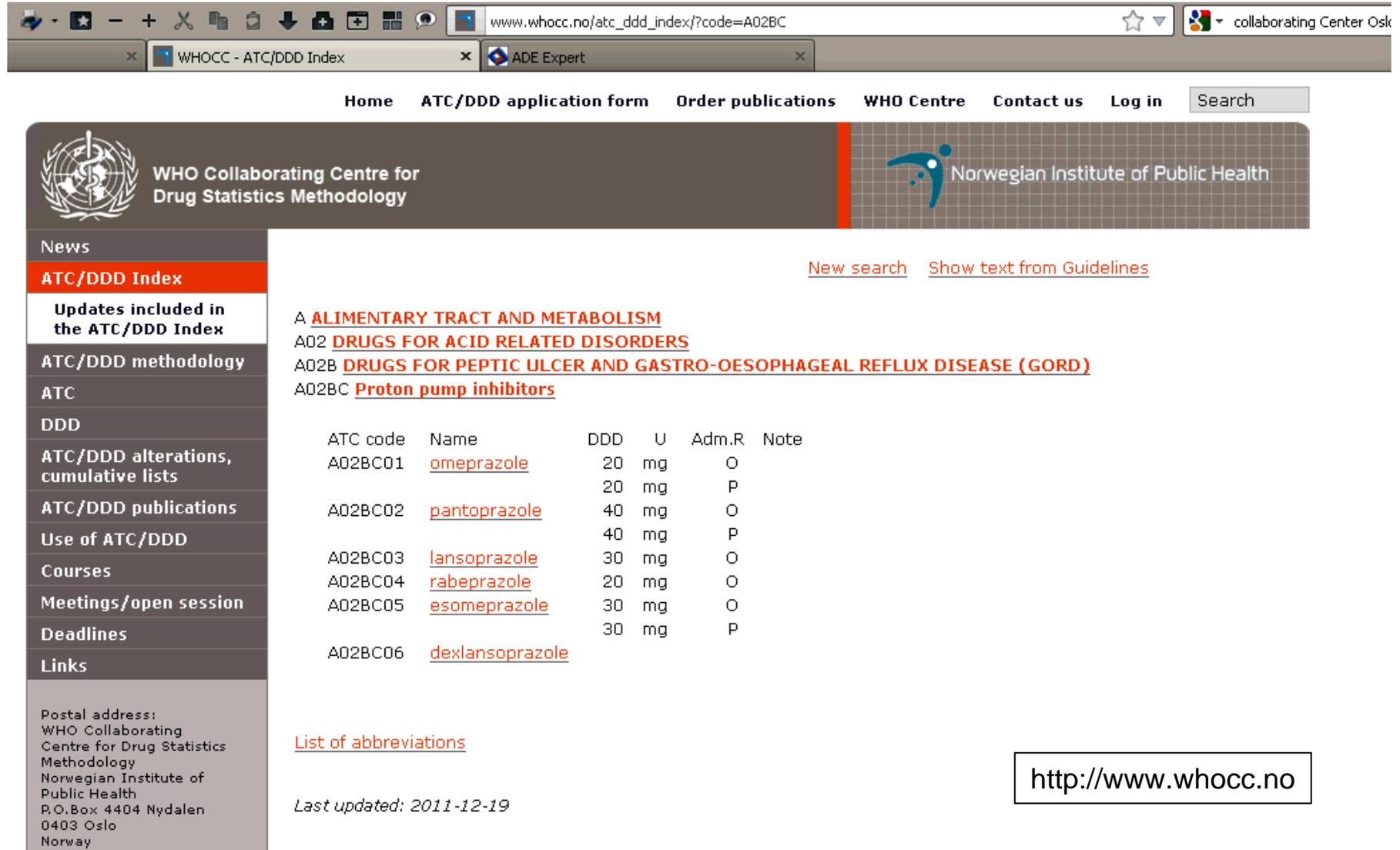
- Cordonné par un "centre de collaboration" de l'OMS  
(*WHO collaborating Center for Drug Statistics Methodology*)
  - Établi par des experts de divers pays membres de l'OMS
  - Sur base d'une demande effectuée par les utilisateurs (producteurs, agences du médicament, chercheurs) auprès de l'OMS

Attention: non-exhaustive – une des raisons essentielles de ne pas y trouver un médicament est qu'il n'y a pas eu de demande...

- Utilisée par un grand nombre de pays, dont la Belgique, pour
  - La classification des médicaments dans un cadre thérapeutique
  - La mise en place de politiques médicamenteuses et de prix  
(*en principe non recommandé par l'OMS mais en pratique utilisé partout ...*)

# Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

## Dans le monde...



The screenshot shows a web browser window with the URL [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A02BC](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A02BC). The page header includes navigation links: Home, ATC/DDD application form, Order publications, WHO Centre, Contact us, Log in, and a Search box. The main content area is divided into two sections: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (with logo) and Norwegian Institute of Public Health (with logo). The left sidebar contains a menu with items: News, ATC/DDD Index (highlighted), Updates included in the ATC/DDD Index, ATC/DDD methodology, ATC, DDD, ATC/DDD alterations, cumulative lists, ATC/DDD publications, Use of ATC/DDD, Courses, Meetings/open session, Deadlines, and Links. The main content area displays the ATC/DDD Index for A02BC, titled "Proton pump inhibitors". It lists the following ATC codes and drug names: A02BC01 omeprazole, A02BC02 pantoprazole, A02BC03 lansoprazole, A02BC04 rabeprazole, A02BC05 esomeprazole, and A02BC06 dexlansoprazole. A table below lists these drugs with their DDD, U, Adm.R, and Note. The table has columns: ATC code, Name, DDD, U, Adm.R, and Note. The data rows are: A02BC01 omeprazole (20 mg, O), A02BC02 pantoprazole (40 mg, O), A02BC03 lansoprazole (30 mg, O), A02BC04 rabeprazole (20 mg, O), A02BC05 esomeprazole (30 mg, O), and A02BC06 dexlansoprazole (30 mg, P). The page also includes links for "New search" and "Show text from Guidelines", a "List of abbreviations" link, and a "Last updated: 2011-12-19" note. A box in the bottom right corner contains the URL <http://www.whocc.no>. The footer of the page contains the text "Décembre 1012", "Pharmacologie générale: 10. Découverte - Développement", and "52".

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

Norwegian Institute of Public Health

News

**ATC/DDD Index**

Updates included in the ATC/DDD Index

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations, cumulative lists

ATC/DDD publications

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

Links

Postal address:  
WHO Collaborating  
Centre for Drug Statistics  
Methodology  
Norwegian Institute of  
Public Health  
P.O.Box 4404 Nydalen  
0403 Oslo  
Norway

[New search](#) [Show text from Guidelines](#)

A **ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM**

A02 **DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS**

A02B **DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)**

A02BC **Proton pump inhibitors**

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
A02BC01	<a href="#">omeprazole</a>	20	mg	O	
		20	mg	P	
A02BC02	<a href="#">pantoprazole</a>	40	mg	O	
		40	mg	P	
A02BC03	<a href="#">lansoprazole</a>	30	mg	O	
A02BC04	<a href="#">rabeprazole</a>	20	mg	O	
A02BC05	<a href="#">esomeprazole</a>	30	mg	O	
		30	mg	P	
A02BC06	<a href="#">dexlansoprazole</a>				

[List of abbreviations](#)

Last updated: 2011-12-19

<http://www.whocc.no>

# Exemple pour les inhibiteurs de la pompe à proton

## En Belgique pour la thérapie ...

The screenshot shows the website of the Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP BCFI). The navigation bar includes links for PLAN, LE C.B.I.P., RESPONSABLES, NOUS CONTACTER, LIENS, AIDE, Accueil, Bon à savoir, Répertoire, Folia, ATC, Télécharger, and Chercher. The main content area displays the ATC classification for proton pump inhibitors, with the A02BC category highlighted in yellow. The A02BC05 category, Esomeprazole, is also highlighted.

**CBIP BCFI**  
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique

PLAN / LE C.B.I.P. / RESPONSABLES / NOUS CONTACTER / LIENS / AIDE

Accueil / Bon à savoir / Répertoire / Folia / ATC / Télécharger / Chercher

[All ATC-chapters](#)

[TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME](#)

[A02 PREPARATIONS POUR LES TROUBLES DE LA SECRETION D'ACIDE GASTRIQUE](#)

[A02B PREPARATIONS CONTRE L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX](#)

**A02BC INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS**

[A02BC01 OMEPRAZOLE](#)

[A02BC02 PANTOPRAZOLE](#)

[A02BC03 LANSOPRAZOLE](#)

[A02BC04 RABEPRAZOLE](#)

[A02BC05 ESOMEPRAZOLE](#)

ATC-Belgique version 10/2009



15|12|2011

**pharma.be continue à enrichir son e-compendium pour les prestataires de soins : la classification ATC est désormais mentionnée**

Médecins et pharmaciens sont déjà bien familiarisés avec l'e-compendium de pharma.be qui comprend les notices scientifiques des médicaments disponibles en Belgique. Pour chaque notice, l'e-compendium mentionne désormais aussi la classification ATC. Les prestataires de soins peuvent ainsi connaître en un coup d'oeil le domaine thérapeutique de chaque médicament. Depuis 2008, le compendium imprimé de pharma.be est remplacé par l'accès entièrement gratuit à [www.e-compendium.be](http://www.e-compendium.be)

# Formes de médicaments

## **1. Spécialités** ( > 95% des médicaments)

« Tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier »

fabrication industrielle

autorisation de mise sur le marché (enregistrement)

grande majorité des ventes ...

**Le médicament est aujourd'hui un processus quasi- exclusivement industriel ...**

## 2. Préparations officinales

préparations non enregistrées, préparées en officine , généralement suivant une formule connue

ex. *eau de Dalibour*  
*sirop de codéine*

→ devenu confidentiel sauf quelques applications simples...

## 3. Préparations magistrales

- prescription et préparation individualisée sur base d'une instruction écrite détaillée du prescripteur
- avantages (potentiels)
  - adapté au patient et sa pathologie
  - parfois pour une maladie chronique: cout moindre (psoriasis)
- inconvénients (prouvés)
  - pas de contrôle réel de qualité
  - peu ou pas d'accès à une galénique moderne
  - inadapté à des produits toxiques, labiles, ou dangereux à manipuler...

→ limité le plus souvent à quelques applications (dermatologie, par ex.)

→ parfois utilisé car "moins cher" (artificiel...)

→ L'ensemble ne dépasse guère 5% de l'utilisation de tous les médicaments !