



UE 6 : Pharmacologie

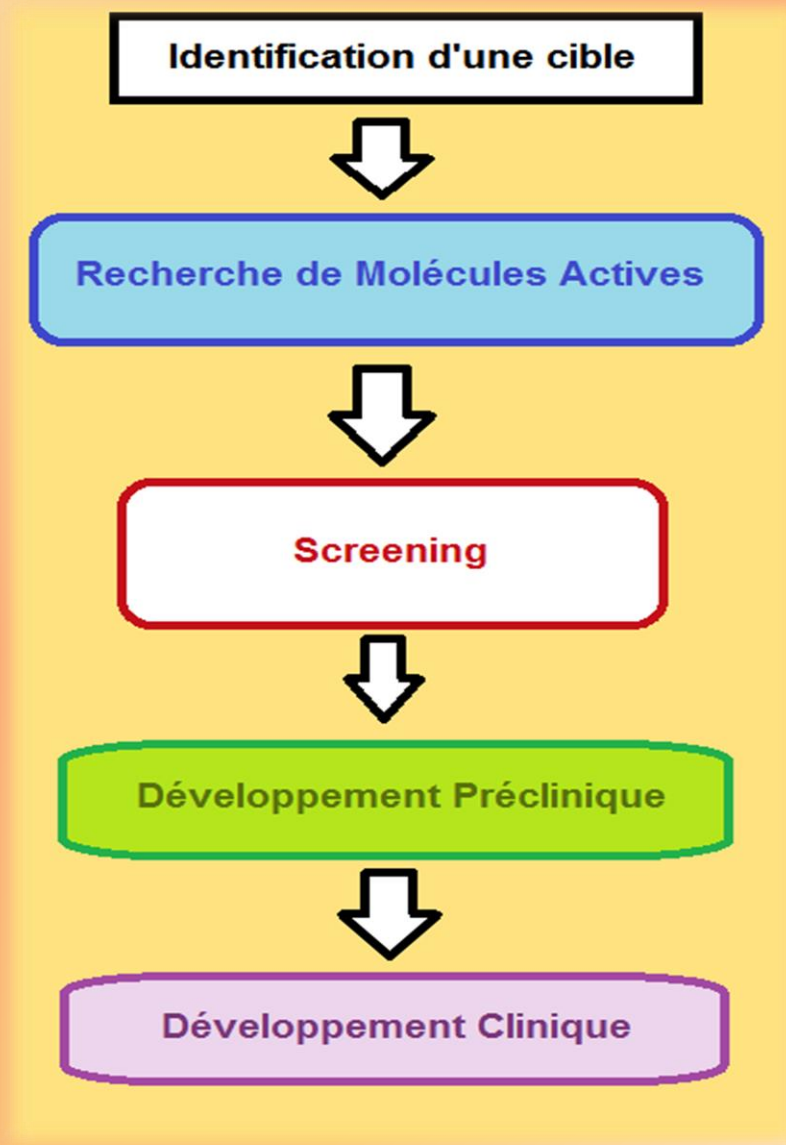
Tut' Rentrée 2014 - Cours n°2

Tut' rentrée - Janvier 2014

Quelques petites questions sur le cours d'hier :



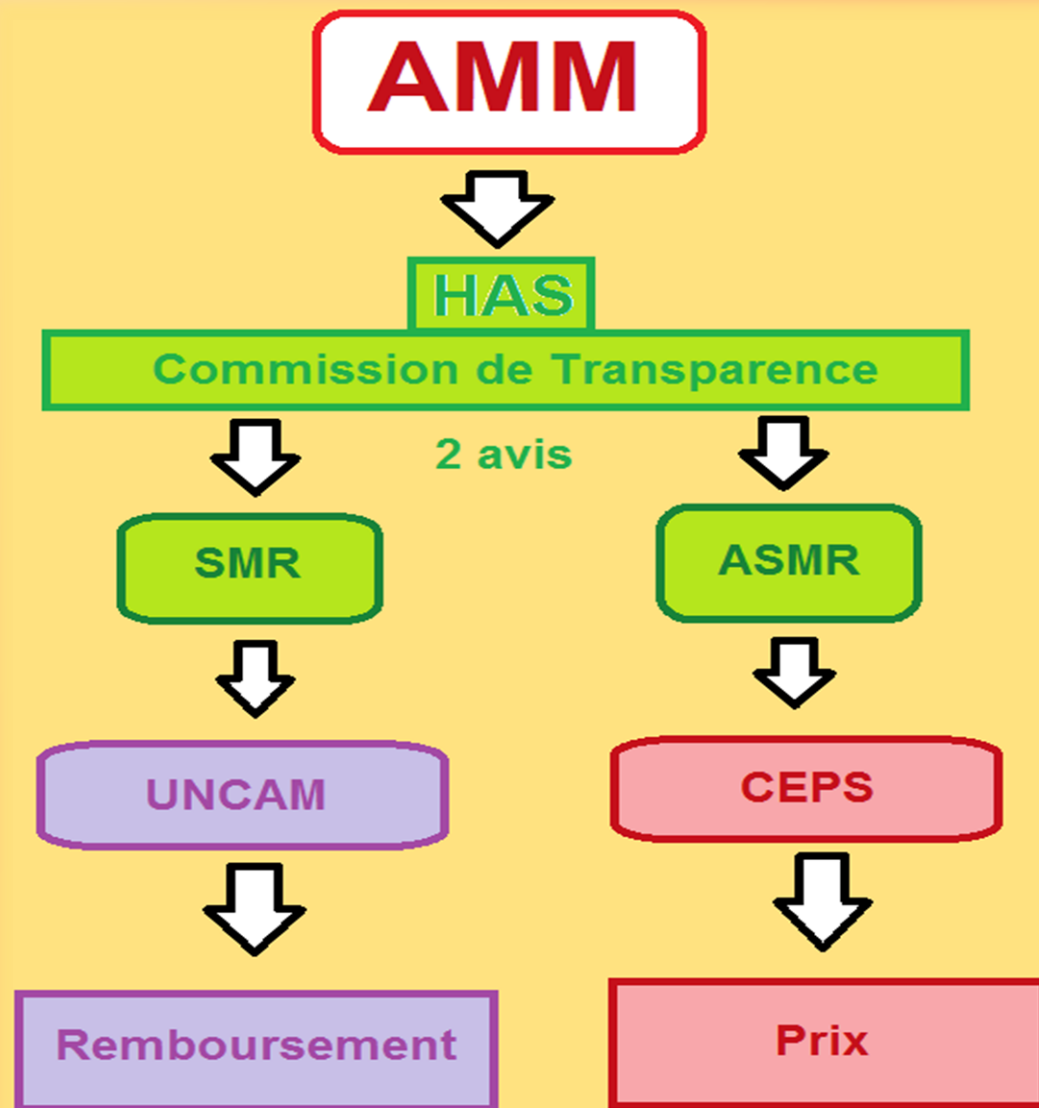
- Quelle est la première phase du cycle de vie du mdc ?
- Combien de temps le brevet protège-t-il la découverte de la molécule ?
- Combien de molécules reste-t-il à l'issue du screening primaire ?
- Combien y-a-t-il de phases dans le développement clinique ?



Quelques petites questions sur le cours d'hier :



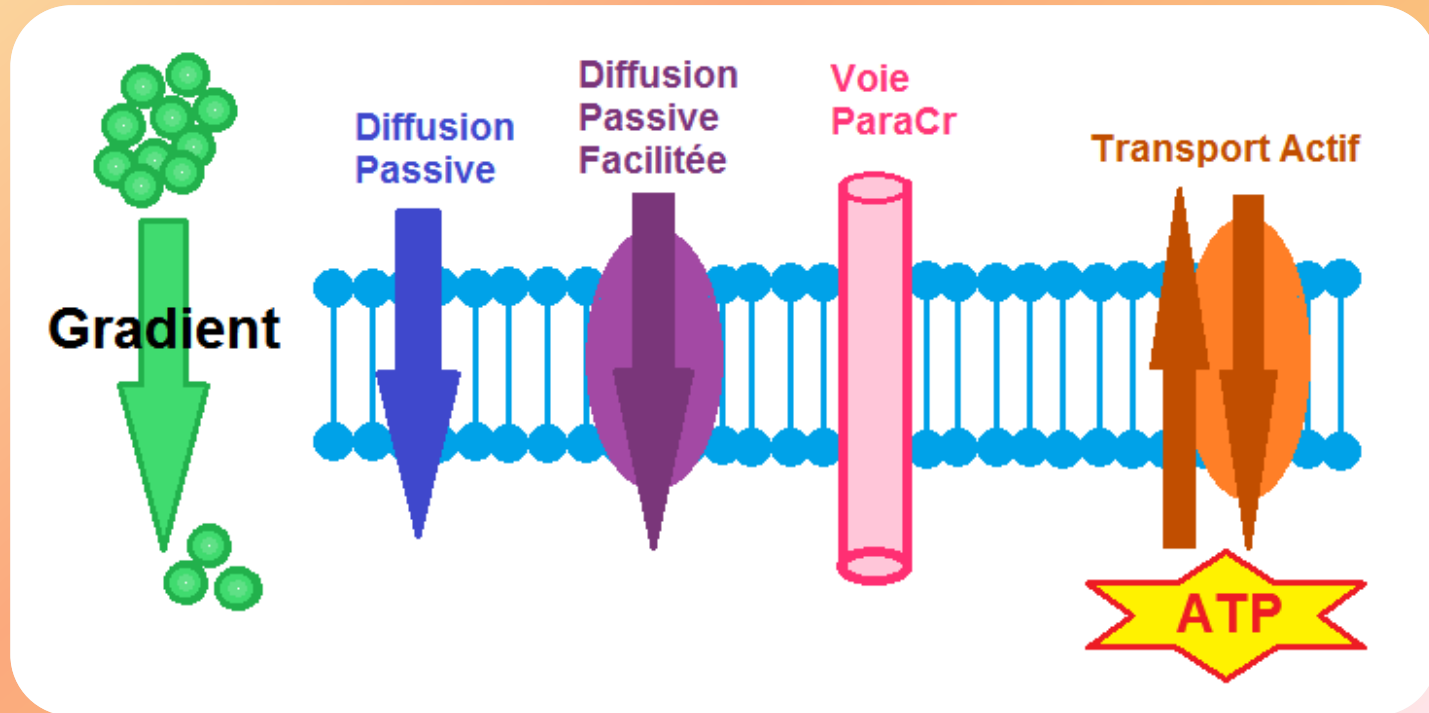
- L'AMM accordée par l'EMA est accordée à quel niveau ?
- De quelle agence la commission de transparence fait-elle partie ?
- Quels avis la commission de transparence émet-elle ?
- A quoi sert l'ASMR et qui l'examine ?





Quelques petites questions sur le cours d'hier :

- Combien y-a-t'il d'étapes dans la pharmacocinétique ?
- Quels sont les 4 modes de franchissement des barrières ?
- Quelle voie ne présente pas de phase d'absorption ?
- Quelles sont les 2 voies entérales ?



Tut' rentrée 2014 – Cours n°2 – Pr. Garaffo



Pharmacocinétique (2)

Tut' rentrée - Janvier 2014

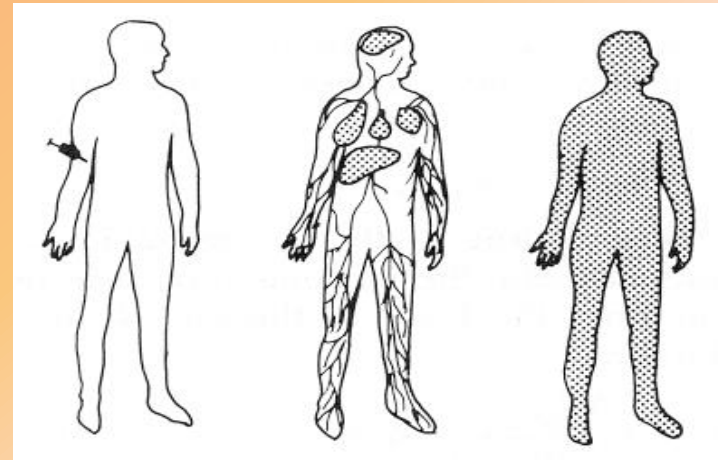
✓Distribution



Tut' rentrée - Janvier 2014

A) Définitions

- **Distribution** = processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la *circulation sanguine* vers l'ensemble des *tissus* et *organes*
- **Phénomène à 2 niveaux :**
 - Distribution *sanguine* ou plasmatique
 - Diffusion dans les *tissus*



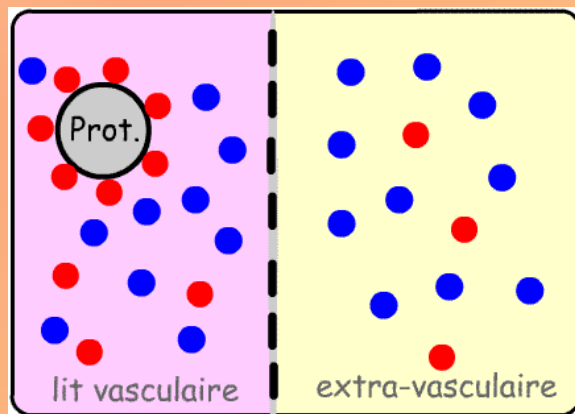
- **La distribution :**

- Explique la **rapidité d'action** d'un mdc
- Explique la **rémanence** (et la toxicité de certains mdcs)
- Oriente le **choix d'une molécule** en fonction de sa distribution et de la localisation de ses cibles
- Influence la **demi-vie d'élimination** d'un mdc

B) Distribution sanguine

Dans la circulation sanguine, le mdc peut exister sous 2 formes :

- ***Lié*** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques
- ***Non lié*** → ***forme hydrosoluble***



La liaison à une protéine est non obligatoire et réversible (sauf exceptions)

- Les caractéristiques de la liaison vont rendre compte d'un *équilibre dynamique*
- Equilibre permanent entre *fraction libre* et *fraction fixée* du mdc
→ *Loi d'action de masse*



La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée

C) Liaison aux protéines

Liaison aux protéines = \emptyset diffusion \rightarrow seule la fraction libre du mdc peut passer la barrière biologique.

- A *l'état libre*, les *mdcs liposolubles* peuvent traverser la membrane lipidique s'il existe un ***gradient de concentration favorable***

♣ Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur

- Tous les types de **forces intermoléculaires** peuvent être impliquées dans la liaison entre le mdc et son récepteur :
 - Forces de **van der Waals**
 - Forces **ioniques**
 - Liaisons **hydrogènes**
 - Liaisons **covalentes** (en général irréversibles)

$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{k_a}{k_d}$$

- *k_a = constante d'association*
- *k_d = constante de dissociation*

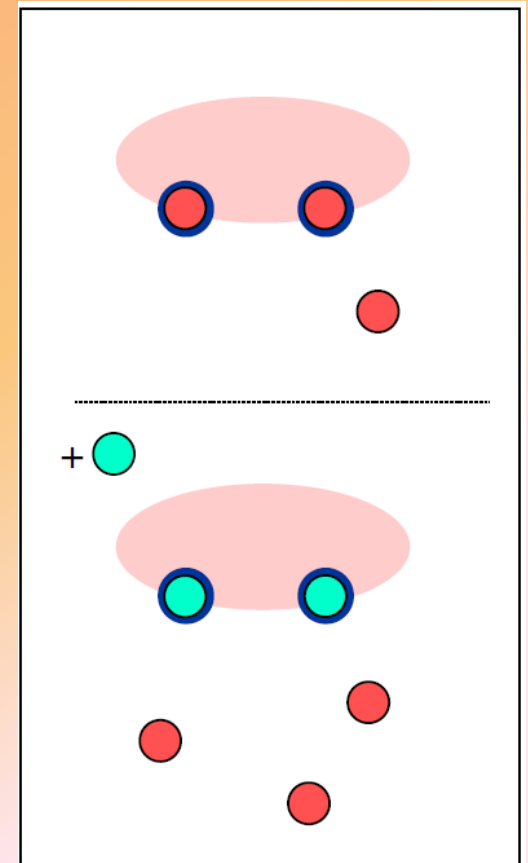
K élevée = liaison stable



Il faut toujours connaître en plus du pourcentage de liaison, la constante d'association (ou de dissociation) d'un principe actif

♣ Liaison aux protéines plasmatiques et interaction médicamenteuse

/!\ Interactions possibles par **compétition** entre les substances qui le lient aux mêmes sites → **déplacement** d'une 1^{ère} substance par 1 autre qui se lie au même site (si **affinité + forte**)



- ***Conséquences de la fixation :***
 - ***Diffusion tissulaire retardée***, plus lente (sauf si affinité tissulaire supérieure)
 - ***Prolongation*** du temps de ***présence dans l'organisme***
- ***Intérêt en pratique :***
 - ***Variations physio ou patho*** des protéines plasmatiques (cirrhose, syndrome néphrotique...)
 - Risque ***d'interactions médicamenteuses***

♣ Protéines concernées et caractéristiques de liaison

♦ Albumine

♦ α - 1 glycoprotéine acide, γ globulines, lipoprotéines

♦ Liaison :

- **Rapide** (qqes secondes)
- **Réversible**
- + ou – **spécifique**
- Parfois **saturable** et soumise à **compétition**



- Non saturable
- Diffusible
- Biotransformable
- Éliminable
- Supporte l'effet pharmacologique



- Saturable
- Non diffusible
- Libéré progressivement
- Non éliminable
- Pas d'effet pharmacologique

♣ Paramètres quantitatifs

- Pourcentage de ***liaison aux protéines***
- ***Affinité*** de cette liaison
- ***Coefficient de pénétration*** (C° tissu/ C° sang)
- ***Volume apparent de distribution*** (V_d)
- K_{ON} : constante cinétique d'***association***
- K_{OFF} : constante cinétique de ***dissociation***
 - **Liaison réversible** : K_{ON} / K_{OFF} est en équilibre
 - **Liaison irréversible** : $K_{OFF} = 0$ donc pas de dissociation, le mdc est lié à la protéine jusqu'à sa destruction

D) Distribution tissulaire

- Le mdc doit atteindre son ***site d'action*** pour produire l'**effet pharmacologique** (et/ou une éventuelle toxicité)
- La **forme libre** peut diffuser dans les tissus selon :
 - Affinité respective ***tissus – protéines plasmatiques*** → Affinité particulière : ***accumulation tissulaire***
 - ***Caractéristiques du PA***
 - ***L'irrigation*** des organes
 - La structure de la ***barrière tissulaire***

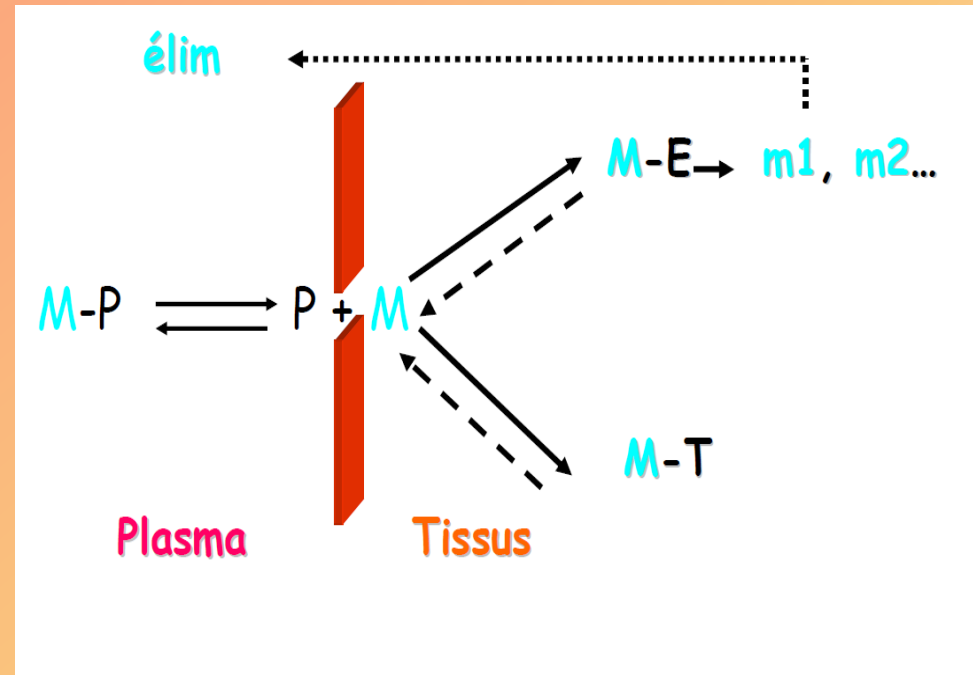
♣ Liaison aux protéines tissulaires

♦ Elimination / distribution non restrictive

→ affinité pour les récepteurs tissulaires + forte que pour les protéines plasmatiques
(ex : propranolol)

♦ Elimination/ distribution restrictive

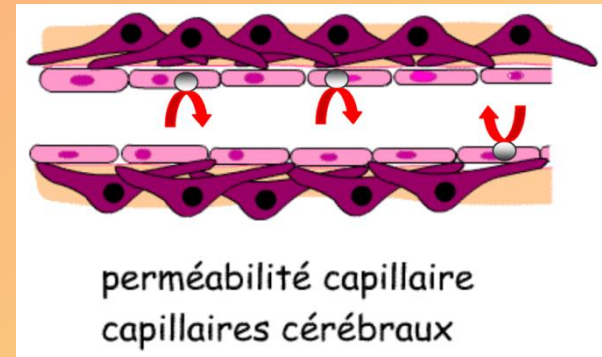
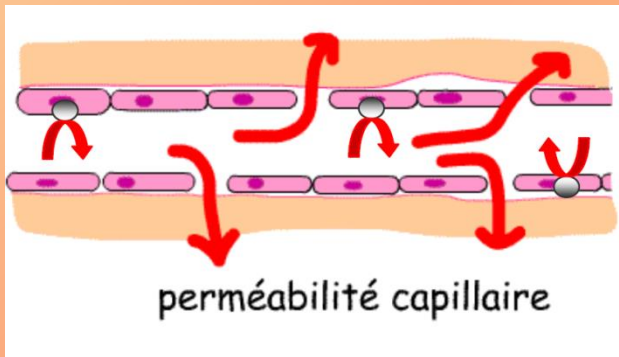
→ affinité pour les protéines plasmatiques + forte que pour les récepteurs tissulaires
(ex : acide valproïque)



♣ Tissus protégés

- *Le système nerveux central :*

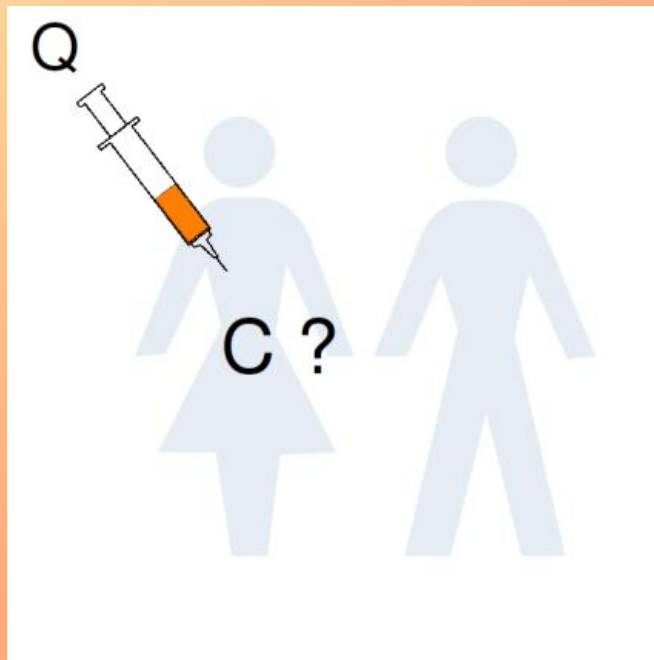
→ pénétration de nombreux mdcs **réduite**
voire **impossible**, liée à leur lipophilie et
leur affinité pour certains transporteurs.



- *Testicules*

- *Placenta* (protection plus relative)

E) Volume apparent de distribution



Vd = volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma

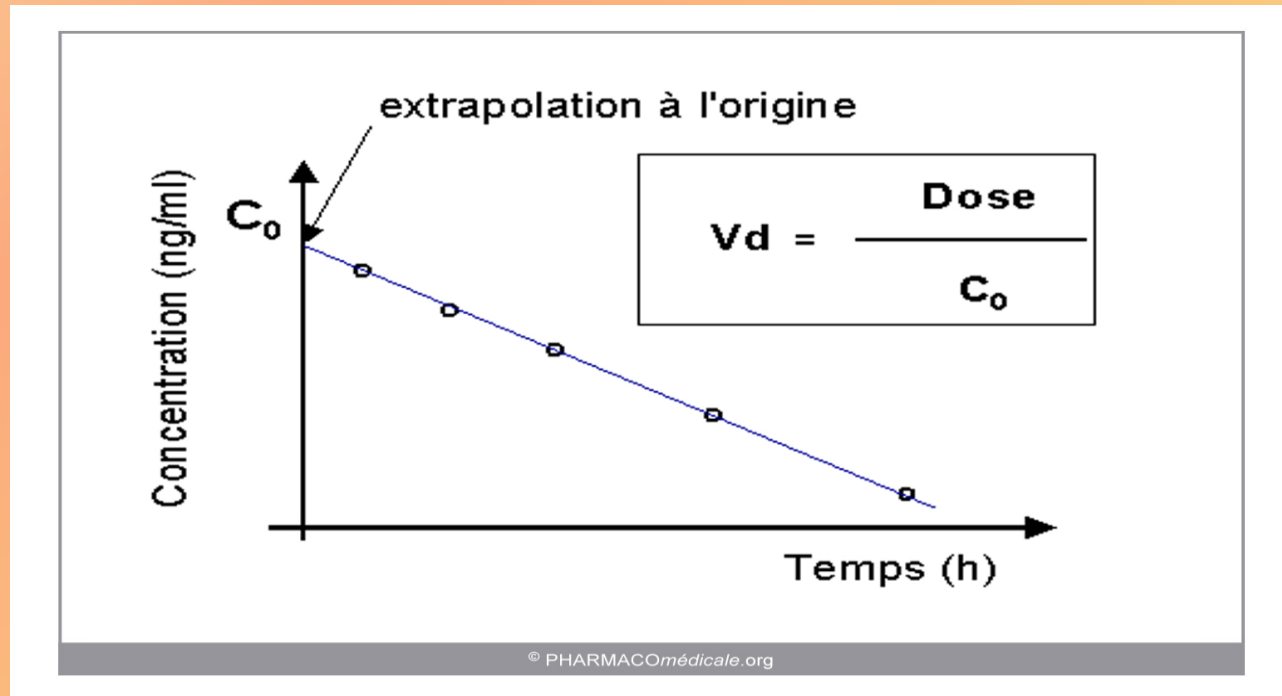
$$C = Q / Vd$$

$$Vd = Q / C$$

- **Vd : Volume de distribution**
- **C : Concentration dans le compartiment central**
(compartiment en équilibre d'échange rapide avec le sang)
- **Q : quantité dans l'organisme**

♣ Méthodes de calcul de V_d

- Graphiquement (dosage directement après injection IV ou extrapolation graphique à partir de points de la courbe)



- Par résolution d'équation selon la formule :

$$V_d = \text{clairance} / \text{pente d'élimination}$$

/! Le volume de distribution apparent peut être ***considérablement plus grand*** que les volumes physiques à cause de la distribution de la substance en dehors du compartiment central

→ ***Le V_d ne peut pas renseigner sur la localisation du médicament***

- On peut comparer le V_d aux différents volumes physiologiques de l'organisme, en particulier l'eau :

Eau totale	0,6 L/kg	Ethanol (petites molécules)
Eau extracellulaire	0,2 L/kg	Mannitol
Sang	0,08 L/kg	Héparine
Plasma	0,04 L/kg	
Graisse	0,2 – 0,35 L/kg	Thiopental
Os	0,07 L/kg	Fluor, Plomb

QCM Time :

A propos de la distribution du médicament :

- A) Le volume de distribution V_d nous permet de connaître la localisation du médicament
- B) $V_d = C/Q$
- C) Le volume de distribution peut être considérablement plus grand que les volumes physiques de l'organisme
- D) L'œil est un tissu protégé
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Correction :

A propos de la distribution du médicament :

- A) Le volume de distribution V_d nous permet de connaître la localisation du médicament
- B) $V_d = C/Q$
- C) Le volume de distribution peut être considérablement plus grand que les volumes physiques de l'organisme**
- D) L'œil est un tissu protégé**
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Réponse : CD

Récap :

- **2 formes** possibles du mdc dans le sang : **liée** et **non liée**
- La liaison aux protéines peut entraîner des *interactions médicamenteuses*
- **$K = k_a/k_d$**
- Notion **d'élimination/distribution** **restrictive** et **non restrictive**
- Les tissus protégés → **SNC +++**
- Formule du ***volume de distribution*** → **$V_d = Q/C$**

II/ Métabolisme



Tut' rentrée - Janvier 2014

A) Définitions

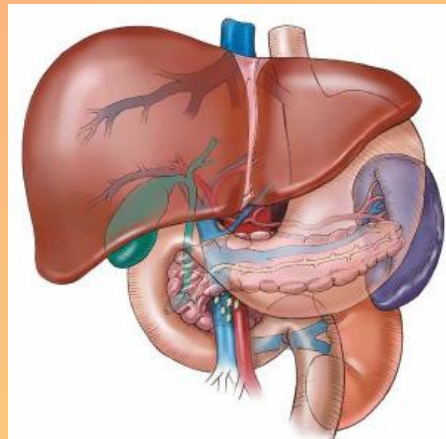
- Ensemble des *biotransformations* que va subir le mdc
- **Ne concerne pas tous les mdcs**
- Transforme le PA en métabolite(s) *plus hydrosolubles*, éliminables dans les urines
- **Foie** principalement (intestin, poumons, reins..)
- Concourt à l'élimination

Etape NON-obligatoire

B) Réactions de biotransformations

- Deux grandes étapes :

- *Modification de la structure chimique* du mdc (phase 1)
- *Réactions enzymatiques* via des molécules endogènes → transformation en métabolites hydrosolubles éliminables (phase 2)



- **Les cytochromes P450** : impliqués dans la plupart des réactions de biotransformations de substrats :
 - *Endogènes* (cholestérol, vitamines ...)
 - *Exogènes* (médicaments → dans les réactions de phase 1)



**Le CYP3A4
métabolise 50%
des
médicaments**

<u>PHASE 1 : OXYDOREDUCTIONS / HYDROLYSES</u>	<u>PHASE 2 : CONJUGAISON</u>
⇒ Création ou modification d'un groupement fonctionnel = Fonctionnalisation	⇒ Le M se lie à une molécule endogène de détoxification (acide glucoronique) ⇒ Ne modifie pas la structure de la molécule en tant que tel
Médicament + hydrosoluble (rajout de OH par exemple)	Médicament + hydrosoluble et detoxifié

→ Ces réactions peuvent être **indépendantes** ou **couplées**.
 Si elles sont **couplées**, la phase de **fonctionnalisation** est la **1^{ère} phase** de métabolisme.


Les métabolites obtenus subiront dans un **2^{ème} temps** une réaction de **conjugaison**

Phase I

Introduction ou exposition
d'un groupe réactif

Phase II

Réactions de conjugaison



hydrosolubilité

♣ Réactions de fonctionnalisation :

Plusieurs types de réactions :

- **oxydation aliphatique** → rend hydrophiles des PA hydrophobes
- ***oxydation sur structures aromatiques***
- **azote, soufre..**

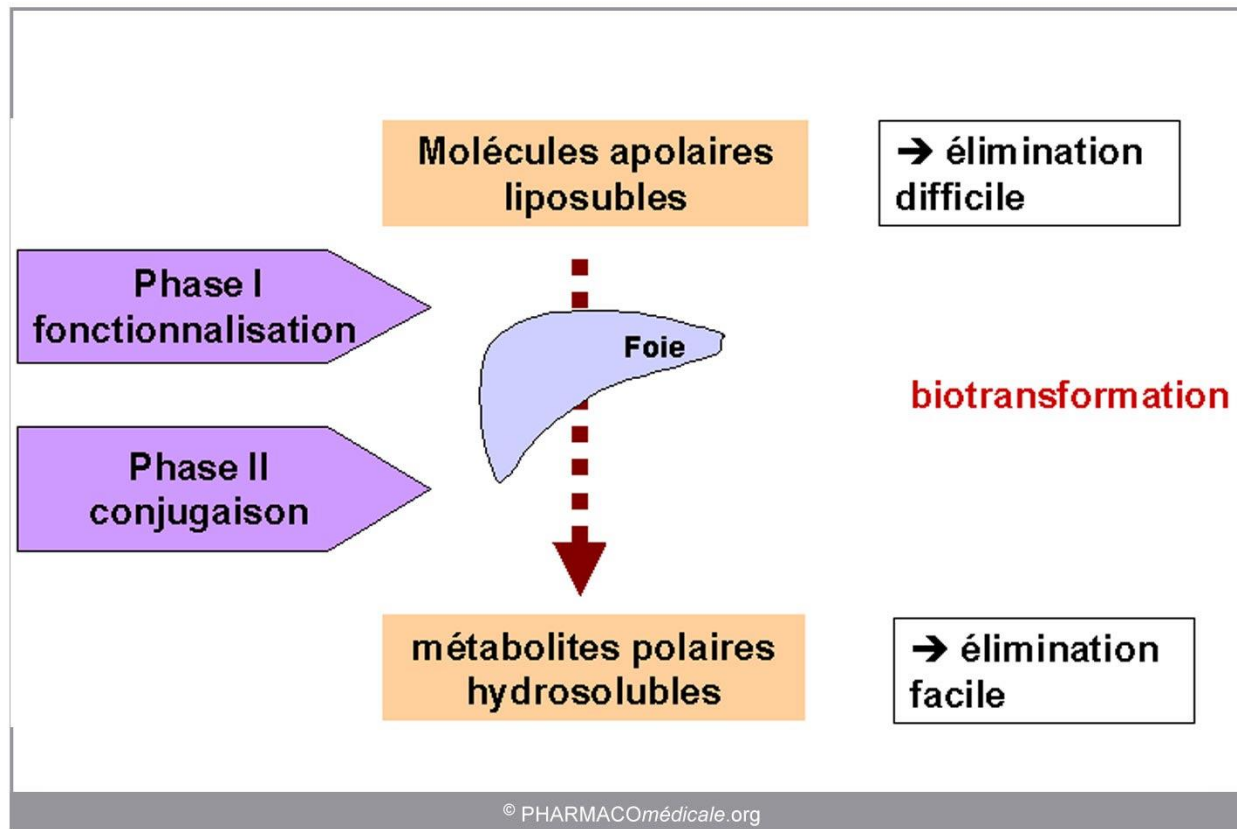
*Quelque soit la molécule que l'on administre,
l'organisme va trouver une solution pour l'éliminer*

♣ Réactions de conjugaison :

Différentes enzymes impliquées :

- Beaucoup de **transférases** qui, via la fixation de ***substances endogènes***, détoxifient et rendent hydrosolubles les PA
- *Autres enzymes* : UDP-glucoronyl-tranférase, sulfo-transférases...

Les molécules glucoronidées ne sont plus toxiques et sont facilement éliminables

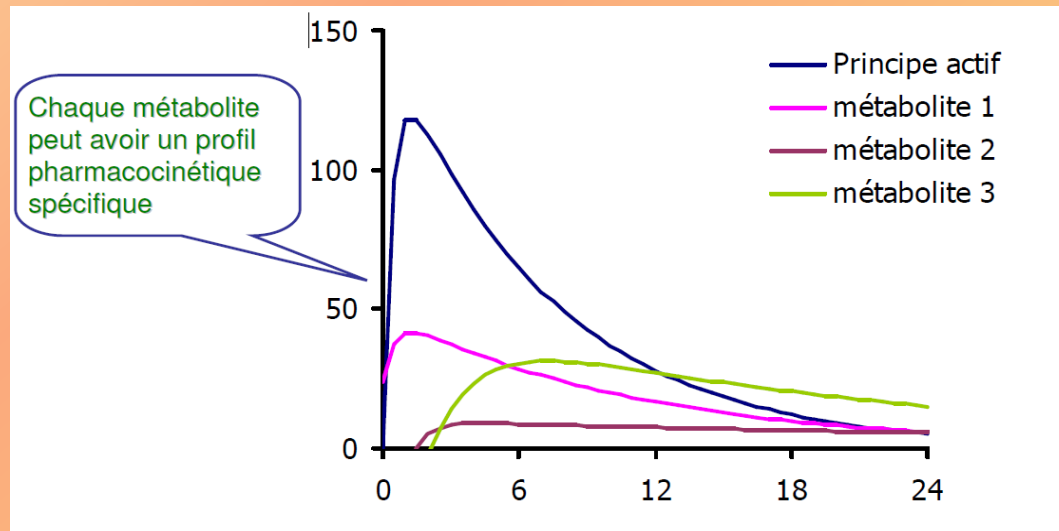


Le passage par les 2 phases amène à la production d'un **dérivé conjugué hautement soluble** qui rend l'élimination rénale possible (en particulier par sécrétion tubulaire active pour certains conjugués anioniques)

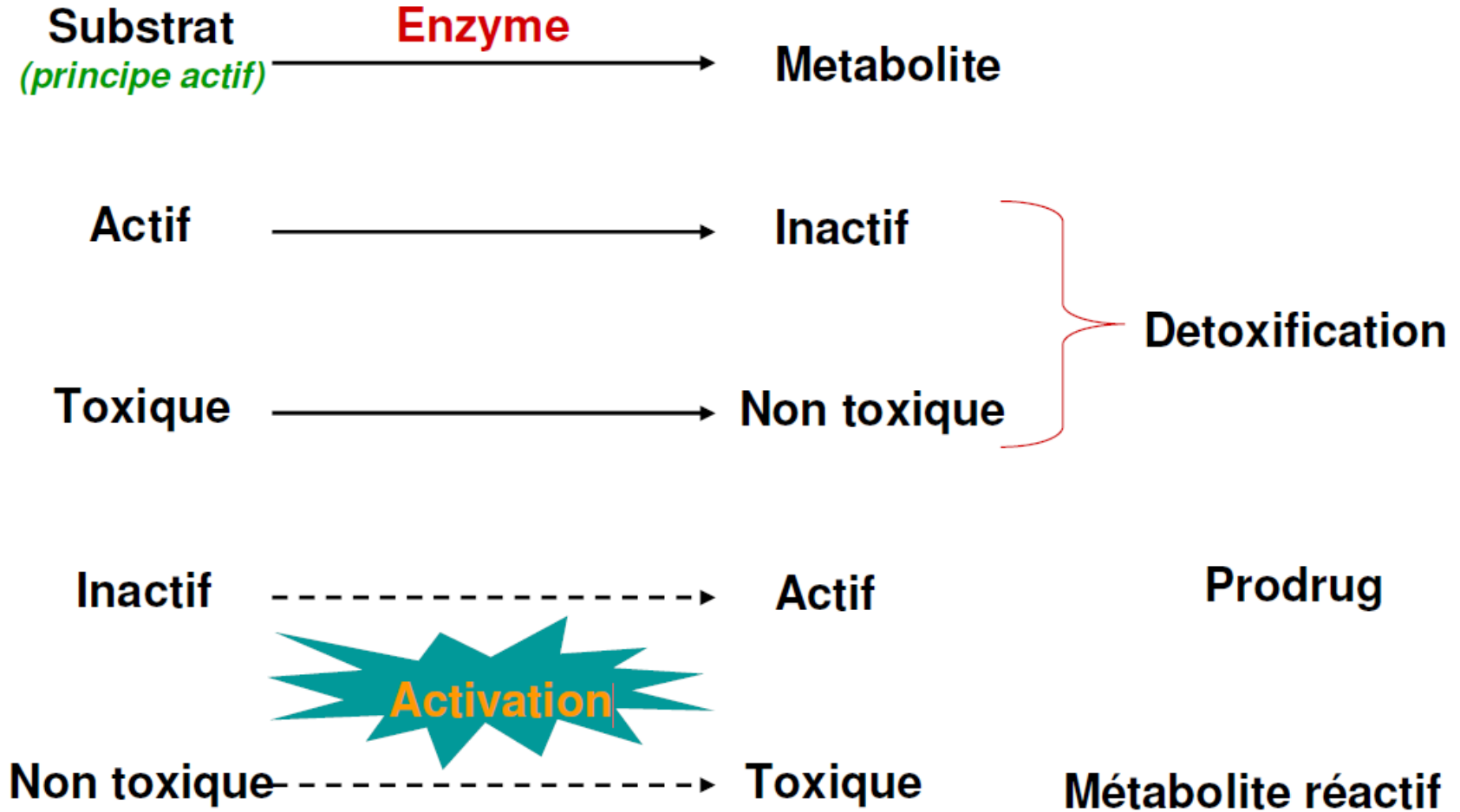
- **Les métabolites peuvent être :**
 - **Nombreux** (réactions enzymatiques en cascade)
 - **Inactifs** ou – actifs que le mdc initial
 - **Aussi actifs** ou + actifs que le mdc initial (prodrugs)
 - **Toxiques** (paracétamol)
- **Ce processus :**
 - modifie l'*activité* des mdcs
 - facilite leur *élimination*
 - permet la *neutralisation de substances toxiques*
- **Mais :**
 - peut produire des **substances toxiques**
 - peut être **modifié par divers facteurs**, avec des conséquences sur les effets du mdc

- Un PA peut être transformé en **plusieurs métabolites** . Dans ce cas chaque métabolite a son **propre profil PK**

→ ce profil PK est ***en partie dépendant*** de celui de la molécule mère



MAIS pas de profil PK superposable à celui de la molécule mère



C) Modifica° d'activité d'une voie enzymatique

- **Induction enzymatique**

Mdc A induit *l'augmentation de la production d'enzyme* responsable de la métabolisation du mdc B de la part de l'organisme → *diminution de la C° du mdc B*

En fonction des caractéristiques du métabolite on aura :

- ↘ de l'activité thérapeutique
- ↗ de la toxicité
- ↗ de l'activité (prodrogue)

- ***Inhibition enzymatique:***

Mdc A *inhibe l'activité des enzymes* responsables du métabolisme du mdc B

→ *augmentation des C° du mdc B* et donc son **activité** et/ou sa **toxicité potentielle**

Les mdcs peuvent être inducteurs, inhibiteurs, parfois les deux ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques

- **Polymorphismes génétiques**
 - s'observe au niveau des **cytochromes** (CYP2D6 qui métabolise la codéine en morphine, les sujets déficients en CYP2D6 ne bénéficient pas des effets antalgiques de la codéine)



- variations de la ***vitesse d'acétylation***, dans la population il y a des *acétyleurs rapides* (=élimination rapide du mdc) et des *acétyleurs lents* (rémanence du mdc possible)



D) Informations utiles au professionnel de santé

- **Intensité du métabolisme**
 - Varie de **0 à 100%**
 - Sensible à l'état de fonctionnement du **foie**
- **Nature des métabolites formés**
 - **Actifs**, *inactifs*, toxiques
- **Voies enzymatiques impliquées**
 - Permettra d'**anticiper** les modifs du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies (interactions médicamenteuses, facteurs génétiques)

QCM Time :

A propos du métabolisme du médicament :

- A) Le métabolisme des médicaments dépend du fonctionnement de la rate
- B) Les acétyleurs lents vont éliminer rapidement le médicament
- C) Une induction enzymatique peut entraîner une hausse de l'activité du médicament
- D) Les cytochromes P450 ne métabolisent que des molécules exogènes (médicaments)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Correction :

A propos du métabolisme du médicament :

- A) Le métabolisme des médicaments dépend du fonctionnement de la rate
- B) Les acétyleurs lents vont éliminer rapidement le médicament
- C) Une induction enzymatique peut entraîner une hausse de l'activité du médicament**
- D) Les cytochromes P450 ne métabolisent que des molécules exogènes (médicaments)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Réponse : C

Récap :

- 2 types de transformations indépendantes ou couplées:
 - **Fonctionnalisation** (*phase 1*)
 - **Conjugaison** (*phase 2*)
- Les **cytochromes P450** métabolisent les médicaments → **CYP3A4** métabolise 50% des médicaments
- Les métabolites peuvent être de **toutes sortes** (*inactifs, aussi actifs, plus actifs, toxiques...*)
- Bien comprendre la notion **d'induction/inhibition enzymatique**
- Le **polymorphisme génétique** a un impact sur le métabolisme

III/Elimination



Tut' rentrée - Janvier 2014

A) Définition

- **Disparition du mdc de l'organisme**
 - Métabolisme
 - Elimination proprement dite = **sortie de l'organisme**
- **Voies d'élimination :**
 - **Rein** : élimination urinaire +++
 - **Foie** : excrétion biliaire ++
 - Poumons : air exhalé
 - Peau : sudation
 - Tube digestif : sécrétions digestives
 - Salivaire, lactée..

B) La Clairance

**Clairance = volume de sang totalement épuré
d'une substance (mdc) par unité de temps**

$$CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{HEP}} + CL_{\text{REIN}} + CL_{\text{AUTRES}}$$

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

où F est la biodisponibilité

C) Elimination hépatique

- La clairance du foie dépend de plusieurs paramètres :

$$CL_{\text{HEP}} = CL_{\text{METABOLISME}} + CL_{\text{EXCRETION BILIAIRE}}$$

- **CL_{EXCRETION BILIAIRE}** : mdc éliminé par le foie, sécrété dans la bile → réabsorption dans l'intestin (*cycle entéro-hépatique*)
- **CL_{METABOLISME}** : clairance métabolique hépatique correspondant à l'activité des enzymes de *biotransformations hépatiques*

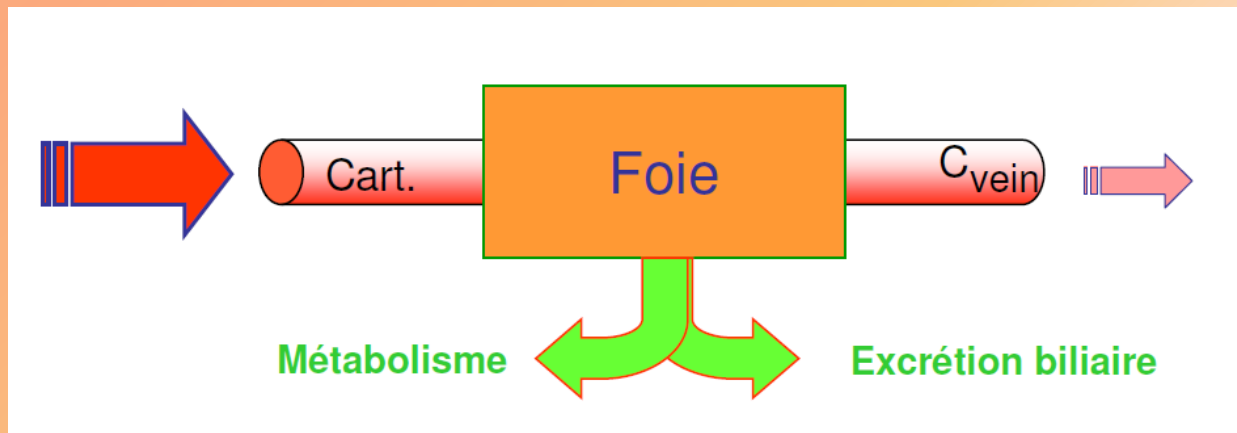
- **Autre façon de calculer la clairance hépatique :**

$$Cl = Q \times E$$

avec

$$E = \frac{Ca - Cs}{Ca}$$

- On mesure la **C° d'entrée (Ca)** au niveau de l'artère hépatique puis **la C° de sortie (Cs)** au niveau de la veine hépatique. Cela nous permet de calculer le **coefficient d'extraction E**



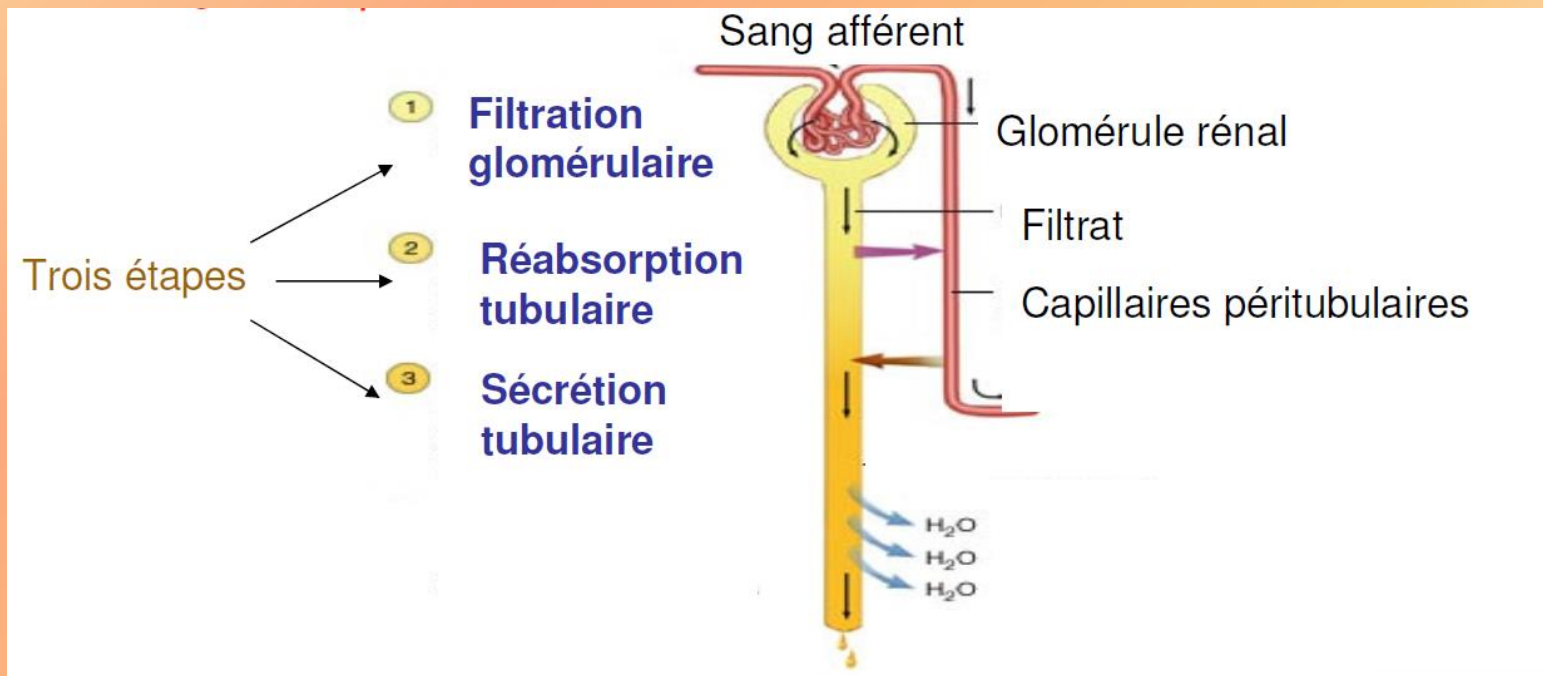
- Le **coeff. d'extraction** nous permet de déterminer le facteur limitant de la clairance hépatique

$E < 0.3$	$0.3 < E < 0.7$	$0.7 < E$
Faible capacité du foie à extraire Cl dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque hépatique.		Grande capacité du foie à métaboliser Cl dépend UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique, Quantité de médicament = limite à la clairance

- La clairance hépatique dépend du débit sanguin hépatique, de l'activité enzymatique (= clairance intrinsèque) et de la fraction libre fu***

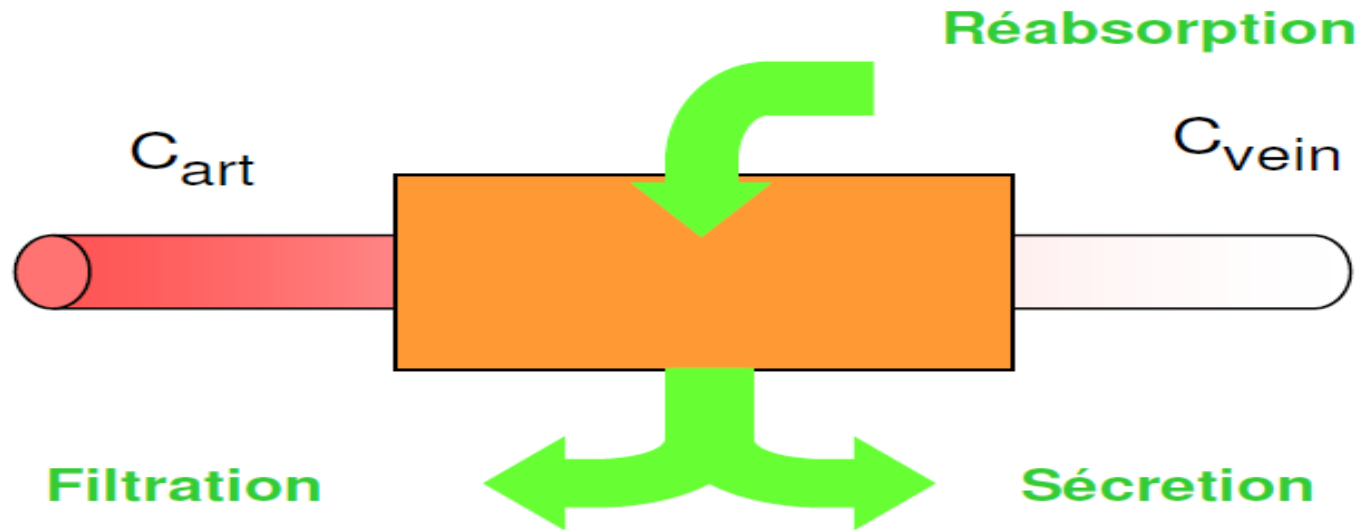
D) Elimination rénale

- *Rein = principal organe d'élimination des mdcs ou de leurs métabolites*
- **Sang → néphrons → urines**



Filtration Glomérulaire	Réabsorption tubulaire	Sécrétion tubulaire
<p>Glomérule ≠ site protégé car endothélium fenêtré.</p> <p>Liaison aux prots et poids moléculaire > 65 kDa = obstacles à l'élimination.</p> <p>Clairance de filtration max = 120 mL/min.</p> <p>Si Cl d'un M > 120 mL/min, nécessité d'une voie d'élimination complémentaire.</p>	<p>* facultative => retour du M dans le sang et ↗ rémanence.</p> <p>* Utilise Diffusion passive</p> <p>donc modifier degré d'ionisation => modifier la réabsorption = utile pour les intoxications (++).</p>	<p>* facultative</p> <p>=> molécules qui n'ont pas été filtrées Ou les molécules non réabsorbées</p> <p>* Utilise transports actifs</p> <p>(possibilités de saturations, compétitions et interactions)</p>

- **Méthode de calcul de la clairance rénale :**



$$CL_{RENALE} = CL_{FG} + CL_{SEC} - CL_{REABS}$$

QCM Time :

A propos de l'élimination du médicament :

- A) Le métabolisme participe à l'élimination du médicament
- B) La clairance peut s'exprimer en L/min
- C) Le foie est le principal organe participant à l'élimination
- D) La sécrétion tubulaire est obligatoire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Correction :

A propos de l'élimination du médicament :

- A) Le métabolisme participe à l'élimination du médicament**
- B) La clairance peut s'exprimer en L/min**
- C) Le foie est le principal organe participant à l'élimination
- D) La sécrétion tubulaire est obligatoire
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

Réponse : AB

Récap :

- Le **rein** est le **principal organe** participant à l'élimination +++
- Le **foie** est l'autre voie importante d'élimination
- La **clairance** permet de déterminer s'il y a une bonne élimination du mdc ou non → connaître ++ **les différentes formules !!**
- Notion du **coefficient d'extraction** pour la **clairance hépatique** ++
- Connaître les **différents phénomènes d'élimination** au niveau du **rein** → **filtration glomérulaire**, **réabsorption tubulaire**, **sécrétion tubulaire**

Merci pour votre attention !



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

Tut' rentrée - Janvier 2014