

Pharmacocinétique



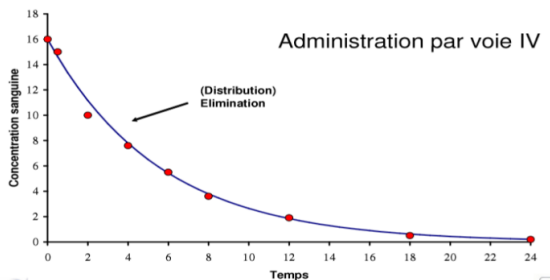
VII / ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE :

Les études de PK commencent **dès le dev** du médicament (Cellule, animal, Homme, patients).

Administration par IV :

Décroissance continue et régulière des C° jusqu'à la ré-administration.

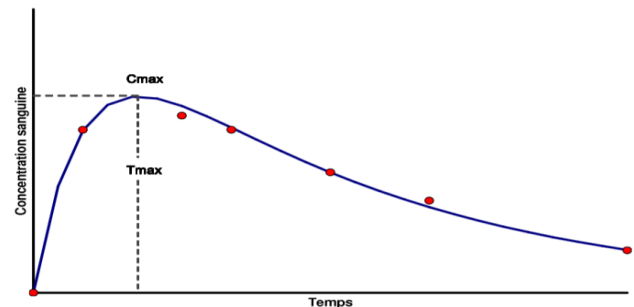
Courbe rendant compte d'élimination et de la distribu°.



Administration extravasculaire :

Absorption puis à partir du moment où médicament dans le sang, élimination.

Plus la biodisponibilité est élevée + la courbe est pentue.



A) Paramètres reflétant l'Absorption :

- Cmax = point le + **haut** de la courbe
- Tmax = temps nécessaire pour atteindre **Tmax**
- **AUC** = aire sous la courbe, calculée non graphiquement = meilleur témoin de l'exposition du patient au M.

1) Biodisponibilité :

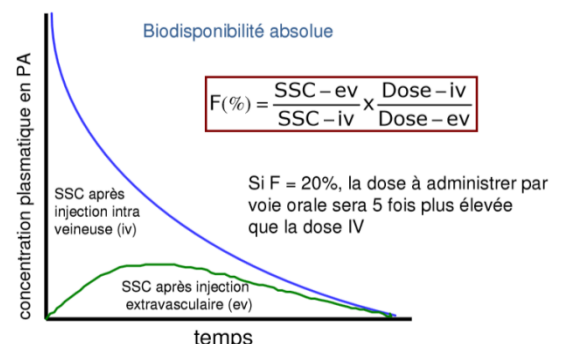
Comparaison de l'AUC de 2 différentes voies d'absorption.

Rapport entre les 2 surfaces.

Dans certains cas, impossible d'utiliser la même dose pour les 2 administrations, on corrige avec un facteur correctif tenant compte de la différence de dose utilisée.

Biodisponibilité absolue = **comparaison avec AUC de la voie IV.**

IV = voie de **référence** car biodisponibilité de 100%



⇒ Toujours tenir compte de la **biodisponibilité** (sinon Vd mesuré en excès et clairance surestimée).

2) Bioéquivalence :

Pour comparer 2 formes différentes du même médicament ou 2 formes identiques (princeps VS générique).

Générique valable = bioéquivalent au princeps càd 3 paramètres ci-dessus proches.

Rapport paramètres M/paramètres princeps dans l'intervalle **[0,8 ; 1,25]**.

B) Paramètres reflétant la Distribution :

⇒ Volume de distribution

Facteur de proportionnalité entre la quantité de médicament présente dans l'organisme au temps t (A_t) et la concentration (C_t).

Calcul est simple en cas d'injection IV unique, plus complexe dans les autres situations.

Modèle pharmacocinétique = représentation math d'une réalité bio ou physio.

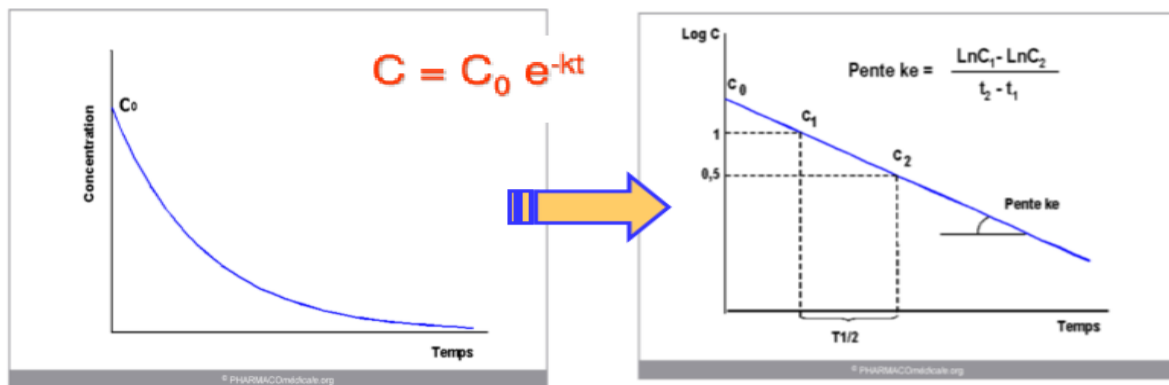
(Données décimales transformées en semi-logarithmiques) => ADAPTATIONS POSOLOGIQUES.

C) Modalités de calcul :

1) Modèle ouvert à un compartiment :

 (ouvert car élimination dès le début, le M ne tourne pas en rond)

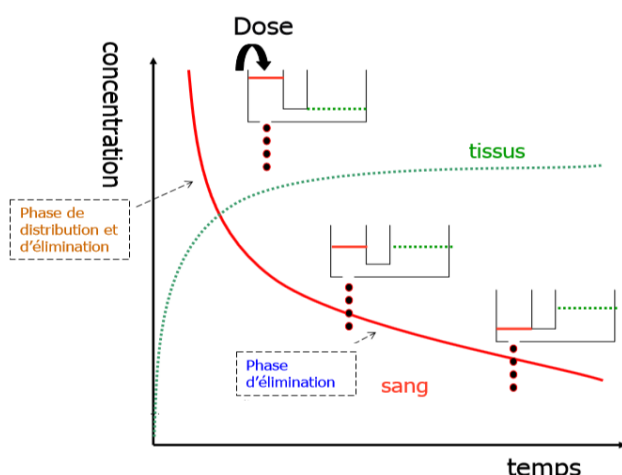
Décroissance mono exponentielle, totalité de la quantité injectée se dilue instantanément ds espace homogène Seul processus : élimination. Modéliser la courbe grâce à une équation simple :



$C_0 = C^\circ$ initiale, ; t = temps donné ; k = pente = constante d'élimination.

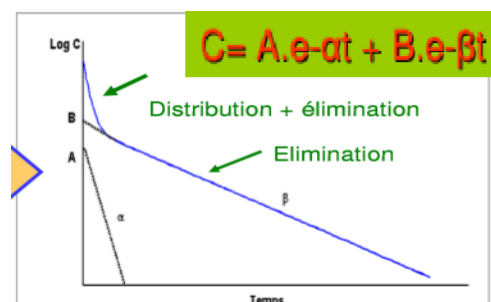
Courbes plus complexes composées de plusieurs droites => chaque droite supplémentaire correspond à une diffusion du M dans un compartiment supplémentaire.

2) Modèle ouvert à 2 compartiments :



Phase initiale – α = élimination + distribution
=> courbe très pentue

Phase d'élimination pure – β => cassure
Courbe en pointillés = distribution (courbes en miroir)



Modèle ouvert bi-compartmental,
2 demi-vies :

α = demi vie de distribution ; β = demi-vie d'élimination

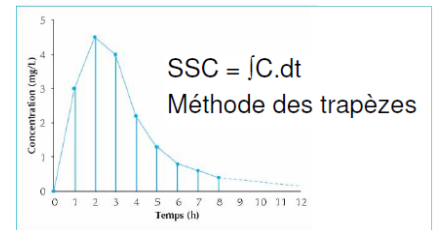
$$t_{1/2} (\alpha) = 0,693 / \alpha \quad \text{et} \quad t_{1/2} (\beta) = 0,693 / \beta$$

D) Paramètres reflétant l'Elimination :

1) Clairance :

Donne l'image de la capacité globale de l'organisme à **épurer** le médicament.
2 méthodes pour calculer la surface sous la courbe :

On peut calculer la clairance rénale en mesurant le Mdc éliminé dans les urines.
Différence entre les deux = approximation de la clairance hépatique car
 $CL_{totale} = CL_{hep} + CL_{rénale}$.



Lien entre clairance et V_d : $CL = K_e * V_d$

2) Demi-vie :

Demi-vie = délai pour que les **C° diminuent de moitié**.

pende

⇒ déterminer temps nécessaire pour que le M soit complètement éliminé

- ⌚ **5 demi-vies = 97 %** de la dose éliminée
- ⌚ **7 demi-vies = 99%**

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

avec k_e = constante d'élimination =

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{CL}$$

Paramètre composite dépendant de :

- la clairance = + les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pour éliminer
- volume de distribution = + le Mdc est distribué, + il faut de temps pour éliminer

Demi-vie	Clairance
* paramètre temporel	* capacité d'épurer
* détermine <u>rythme d'administration</u>	* détermine <u>dose</u> du médicament

➤ Etat d'équilibre / Steady State :

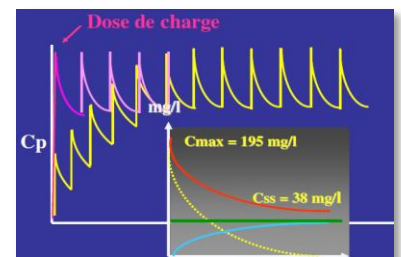
Administrer de manière répétitive => vitesse d'apport = vitesse de sortie

⇒ 5 demi-vies (donc 5h pour la péniciline car 1h de demi-vie).

➤ Dose de charge :

Cela se déroule **en 2 temps** :

- **dose de charge** pour atteindre + rapidement la C° optimale
- puis **posologie normale** pour éviter l'apparition d'une toxicité (dose d'entretien)



Ds quel cas ? ⇒ éviter efficacité insuffisante en début de ttt (sous dosage si $V_d \nearrow$)

- demi-vie très longue (saturer liaison-protéine puis entretenir fraction libre avec la posologie normale).
- effet de premier passage hépatique important (contrecarrer)
- antibiotiques (éviter dev résistance)
- favoriser la rapidité de la diffusion

Ex : La teicoplanine = antibiotique avec $T_{1/2} = 40h$ donc presque 10 jours pour l'équilibre.

⇒ utilisation d'une dose de charge bcp plus importante que les autres = au début du ttt.

E) Utilisation pratique en clinique :

L'objectif de la pharmacocinétique = équilibrer l'organisme par rapport au médicament (+ efficace et - toxique).

La cinétique doit surtout être connue après administrations chroniques afin:

- D'obtenir une efficacité thérapeutique rapidement;
- De maintenir en permanence une concentration plasmatique active;
- D'éviter les phénomènes d'accumulation.

Données de PK importantes après doses répétées. Toujours avoir les paramètres à l'état d'équilibre : Permettent de **déterminer**:

- **délai d'efficacité** du M
- façon de maintenir la **dose nécessaire** dans l'organisme
- limite de la **toxicité** (évitant l'accumulation des Mdc) liée à l'exposition quantitative du Mdc

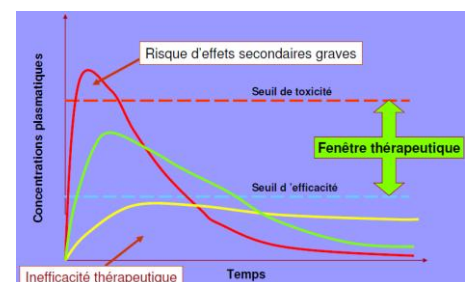
F) Zone thérapeutique :

Difficulté supplémentaire pour Mdc à faible index thérapeutique.

Zone entre seuil d'**efficacité** et **toxicité** :

Fenêtre thérapeutique (max efficacité / min toxicité)

Médicament vert a la bonne biodisponibilité ⇒



On peut réadministrer le M lorsque C° trop faible, en prenant en compte la pharmacodynamie.

G) Détermination de la posologie en doses répétées :

Délai pour arriver à l'équilibre = indépendant de la dose et du rythme d'administration. C° souhaitée à l'équilibre :

- dépendante de la dose
- inversement proportionnelle à T (plus on espace les administrations, + la dose à l'équilibre sera faible).

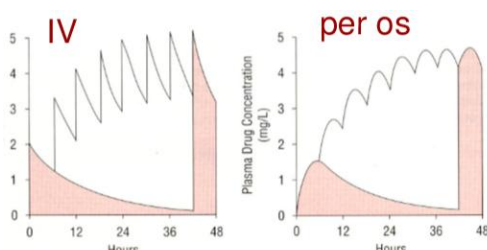
Concentration à l'équilibre : Administration orale (si administration IV, F = 1) :

$$\overline{C}_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau \cdot CL}$$

τ = intervalle d'administration
F = Biodisponibilité (1 si IV)
CL = clairance systémique

⇒ Déterminer C° pour que le Mdc soit efficace (dépendantes de la PD)
Faible C° longue durée ou Forte C° courte durée.

Perfusion : C° à l'équilibre directement proportionnelle à vitesse de perf, demi-vie et Vd.



SCC au niveau de la 1^e administration doit être égale à SCC lors de l'état d'équilibre (surfaces roses doivent être égales).

Ci-contre, exemple de changement de posologie du ttt en cours de route

⇒ toujours 5 demi-vies pour atteindre équilibre

Calculer la fluctuation des concentrations entre Cmax et Cmin :

$$FC = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\max}} \quad \text{dépend des valeurs relatives entre } \tau \text{ et } t_{1/2}.$$

$$\begin{array}{ll} \tau = t_{1/2} & FC = 50 \% \\ \tau < t_{1/2} & FC < 50 \% \\ \tau > t_{1/2} & FC > 50 \% \end{array}$$

Pharmacodynamie

Pharmacodynamie = étude des effets du **médicament sur l'organisme**.

=> relations entre le médicament et ses cibles pharmacologiques (récepteurs Rc)

Relation **dose-concentration-effet**. (critères PK et PD) => prédire effet en fc° de dose et individu

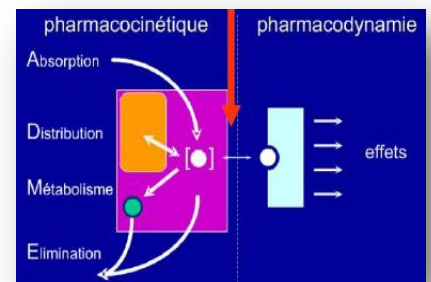
Aide à la détermination de l'**intervalle thérapeutique**

=> définir **schéma posologique** adapté au malade.

Etude de PK et PD = indispensable pour les médicaments à faible index thérapeutique avec effets indésirables significatifs.

Modifications de l'effet d'un médicament par d'autres ou par divers facteurs physiopathologiques font partie de la pharmacodynamie.

=> Etude des **interactions** médicamenteuses

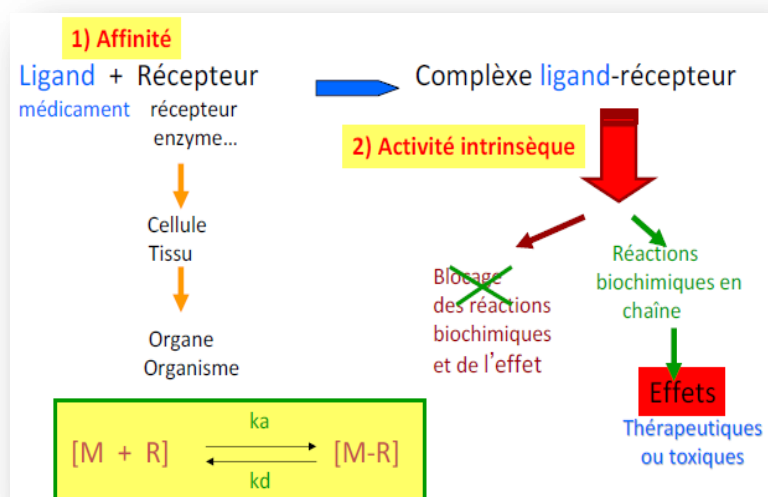


I/ RELATION DOSE- C° - EFFET : INTERACTION MEDICAMENT RECEPTEUR :

Affinité = critère important.

Une fois le complexe ligand-récepteur mis en place, autre critère important :

=> activité **intrinsèque** = en fonction des caractéristiques pharmacologiques du mdc, différents effets.



II/ MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS :

Interaction mdc/site d'action

=> effet **pharmacologique** + effets **indésirables**

Nécessité de :

* reconnaissance mutuelle du mdc et Rc (**clé-serrure**) = proximité structurale, physicochimique => fixation

* **affinité** du M pour son site d'action = si le M repart trop vite, pas le temps d'exercer son activité

NB : Mdc peut être déplacé du site de fixation par des M plus affins pour le récepteur.

A) Mécanismes de type substitutif :

= Apport d'une **substance nécessaire** à l'organisme

Défaut de synthèse	insuline chez le diabétique facteurs anti hémophiliques chez l'hémophile
Défaut d'apport = carences	vitamine D = rachitisme Vitamine B12 = anémie de Biermer
Défaut physiologique de synthèse	œstrogènes après la ménopause

B) Médicaments à interaction physicochimique :

Ne font **pas toujours** appel à des **récepteurs**.

- ✓ action osmotique des laxatifs osmotiques pour les constipés (↗ de la pompe à eau dans l'intestin)
- ✓ anti-acides (Anti-H2, Inhibiteurs de la Pompe à Protons) et pansement gastrique = contre acidité gastrique
=> action sur des **Rc** => action **mécanique** (tapissent la paroi)

C) Médicaments à interaction physico-chimique :

Interaction avec des **substances** normalement retrouvées dans l'**organisme**.

❖ Action sur les enzymes :

Blocage ou **stimulation** de la **synthèse** ou dégradation. Mécanismes :

- **Inhibition** (inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ou les AVK)
- **faux substrats**, leurres = mdc ressemblant à substance endogène normalement pris en charge par l'enzyme, qui agit sur le leurre => pas d'effet pharmaco
- **pro-médicaments** : interaction métabolique souhaitée, mdc introduits sous formes inactives et activés par métabolisme (ex = azathioprine, anticancéreux)

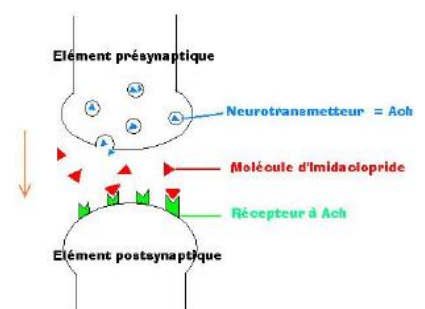
❖ Action directe sur les récepteurs des substances endogènes :

Médicaments **agonistes** et **antagonistes**.

Exemple au niveau du SNC : libération d'Acétylcholine dans la synapse, qui se fixe sur les récepteurs

Antagonistes = bloquent Rc post-synaptiques => ACh ne peut pas se fixer

= inhiber transmission douleur



Agonistes = effet supplétif (se fixent sur les Rc et ont la même action que ACh).

Autres exemples : Bétabloquants, Morphiniques = agonistes des récepteurs aux enképhalines.

D) Interaction avec canaux ioniques ou systèmes de transports ioniques transmembranaires :

Mdcs capables de **bloquer** les transporteurs : (ex = PGp) :

- diurétiques de l'anse => empêchent réabsorption de certains ions
- IPP (inhibiteurs de la pompe à protons)
- Bloqueurs des canaux calciques

E) Interactions avec microorganismes :

M qui interagissent avec des **récepteurs étrangers** à l'organisme :

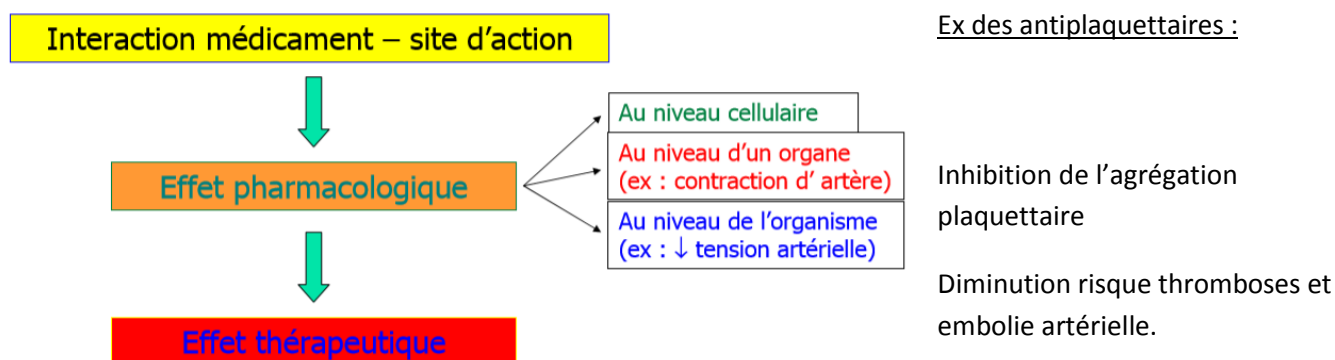
- bactéries = antibiotiques
- virus = antiviraux
- parasites = antifongiques

=> ttt des maladies infectieuses. On cible une **étape nécessaire** au dev de l'agent infectieux => bloque ou tue

Recherche de la spécificité d'action sur des sites spécifiques des agents pathogènes (enzymes, Rc).

ex : antirétroviral agit sur acides nucléiques virus (s'il agit sur les C humaines, altération ADN/ARN = cancers)

IV/ DE L'EFFET PHARMACOLOGIQUE A L'EFFET THERAPEUTIQUE :



V/ INTERACTIONS MEDICAMENT/RECEPTEUR :

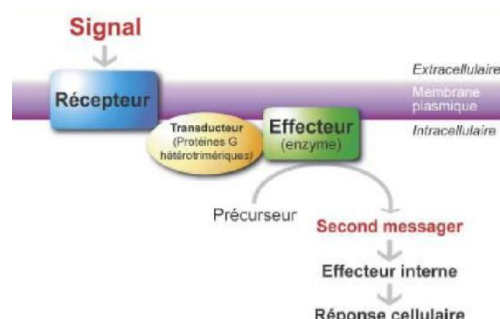
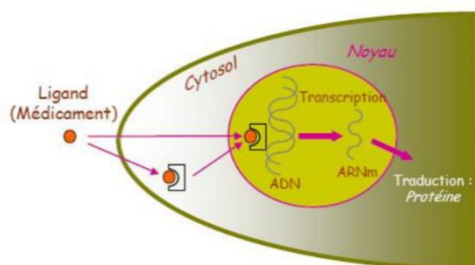
A) Différents types de récepteurs :

Rc = Prot membranaires, intracellulaires

Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique

En général, on nomme le Rc à partir de leur ligand usuel : (β adrénergiques / Dopaminergiques => dopamine)

Récepteurs nucléaires	Récepteurs transmembranaires		
Fixation sur l'ADN après la liaison avec ligand => modification synthèse protéines	A activité de canal ionique => passage ions	Couplés aux prots G => 2 nd messenger	Couplés à enzyme => influe sur un métab
Ex : Rc aux hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes	Ex : Rc à l'Acétycholine	Rc adrénergiques	Ex : Rc à l'insuline



B) Caractéristiques de la liaison du Mdc au récepteur :

❖ Spécificité :

LIAISON SPECIFIQUE	LIAISON NON-SPECIFIQUE
Forte affinité	Liaison sur d'autres sites que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine)
Induction d'un effet biologique	Pas d'effet biologique
Liaison saturable	Liaison non saturable

=> étudier liaisons à l'aide de radio ligands (liaison au Rc en fc° de la C° en radioligand).

Liaison totale = liaison spécifique + liaison non spécifique

❖ Réversibilité :

Liaison **souvent réversible** => M peut être libéré par Rc

Etat d'équilibre = tous les Rc sont occupés + présence de mdc libre qui peut remplacer une molécule qui se détache

Constante de dissociation (K_D) = C° de ligand nécessaire pour obtenir **50%** de l'occupation des Rc

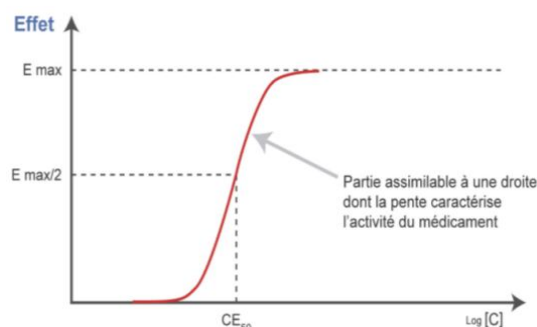
- ⇒ Caractérise affinité du ligand pour Rc (plus affinité grande, + K_D est faible)
- ⇒ Comparer les ligands entre eux en fc° du K_D et connaître intérêt possible des new M

C) Effet pharmacologique :

- ❖ Courbe dose-réponse : Mesure de l'effet pharmacologique pour doses croissantes de ligand => comparer différentes molécules

Aspect de la **courbe en S** :

- Phase sans effet
- Effet démarre et augmente
- E_{MAX} = niveau d'effet maximal



Paramètres souvent calculés à partir de la **partie linéaire**. Tenir compte :

- Médicament peut avoir plrs effets
- Efficacité du M varie en EC_{50} du site d'action et de son affinité pour les différents R_c

Effet **pharmacologique** = **proportionnel** au nombre de **récepteurs occupés** par le ligand. Relations :

- Intensité (=nb de M arrivant au R_c) des effets = proportionnelle à la Q de médicament au niveau du site d'action
- Effet max (= tous les R_c occupés)

Paramètres essentiels : (++) :

- **E_{max}** = effet max = **efficacité** du M sur sa cible
- $E_{max}/2$ = dose/ EC_{50} permettant d'obtenir la moitié de l'efficacité maximale
- **Pente** = partie médiane et linéaire = caractéristique de l'**activité** du M (comparer M entre eux)
- **EC_{50}** = C^o efficace 50 caractérisant **puissance** de la molécule qui dépend largement de affinité pour cible

Si on administre Dose > dose maximale = pas d'amélioration de l'effet car liaison saturable => plateau
=> risques d'aggravation ou d'effets indésirables

⇒ Déterminer relation entre posologie et effet thérapeutique / posologie et effet indésirable

❖ Notion d'agoniste :

Mdc qui provoque un **effet comparable** à celui du **médiateur naturel** après sa liaison sur le R_c .

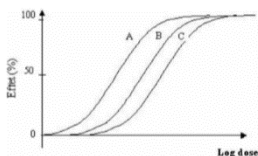
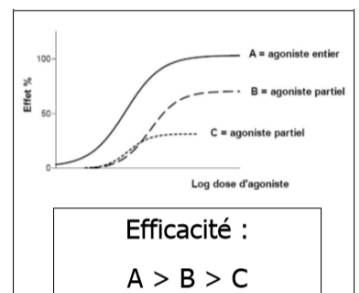
Effet pharmacologique **maximal** obtenu = **variable** d'un agoniste à un autre selon les cara intrinsèques de l'agoniste => on parle **d'efficacité spécifique** d'un agoniste

Il existe des agonistes :

- **Entier = pur** : très spécifique, se fixe sur un seul R_c et produit l'effet maximal
- **Partiel** : se fixent sur le même récepteur mais induisent un effet - important que agoniste naturel

Puissance = C^o nécessaire pour obtenir un effet pharmaco (si C^o faible, ligand puissant)

Plus l'affinité est importante, plus la puissance est importante.

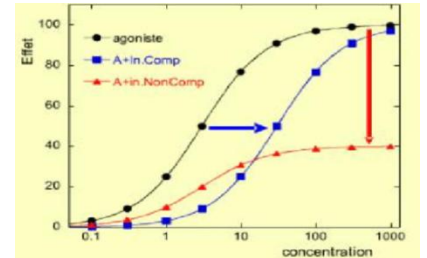


Ici A est le plus puissant car EC_{50} la + faible pour atteindre effet maximal.

Ils ont la même efficacité mais pas la même puissance.

❖ Notion d'antagoniste :

Substance qui se lie sur un Rc spécifique **sans provoquer** d'effet pharmaco
=> **bloque** l'action du médiateur endogène en l'empêchant de se fixer



2 types d'antagonistes :

<u>Antagoniste compétitif</u>	<u>Antagoniste non-compétitif</u>
Même site de liaison que le médiateur endogène	Autre site de liaison du Rc => modifie sa conforma°
Compétition	Diminution de l'affinité du Rc pour l'agoniste
⇒ Antagoniste en faible quantité par rapport au M = peu de chances de se fixer	Diminution de l'effet max => diminution de l'efficacité
Si Antagoniste moins affin que le M => M garde sa place	Antagonisme insurmontable (car pas le même site de liaison)
2 facteurs mis en jeu = C° et puissance de l'antagoniste	
En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour même effet qu'en absence	
Effet maximal peut tjrs être obtenu à C° + élevées de M ⇒ Antagonisme réversible/surmontable	

Il existe des mdcs **à la fois** agonistes et antagonistes :

- en l'**absence** ou faible quantité du médiateur endogène = rôle **d'agoniste partiel**
- en **présence** du médiateur endogène ou d'un agoniste entier = rôle **d'antagoniste**

❖ Sélectivité :

Permet d'améliorer la spécificité.

Ligands n'ayant pas une spécificité absolue pour un Rc + activité sur ≠ types de Rc.

=> affinité + ou - importante pour un Rc donné

Sélectivité d'un M pour 1 Rc = fixation **prioritaire** sur un des Rc (affinité environ 100X supérieure pour ce Rc)
ex : antirétroviraux sélectifs au Rc virologiques plutôt qu'aux Rc humains.

Sélectivité de l'effet du M = dose utilisée pour obtenir l'effet pharmaco est **100X inférieure** à dose qui entraîne effet secondaire néfaste.

D) Variabilité de la réponse :

Inter individuelle ou **intra** individuelle => **effets bénéfiques** ou **indésirables**

Liée à :

- Etat physiologique (âge, grossesse)
- Etat pathologique (insuffisance rénale, hépatique)
- Interactions médicamenteuses
- Sensibilité réceptorielle individuelle
- Effets propres du M (tolérance et dépendance)

❖ Tolérance :

Tolérance = **diminution** de l'effet pharmacologique d'une dose de M lors de l'**administration répétée**.

Tolérance **croisée** => **même classe** pharmacologique

ex : analgésiques opioïdes (douleur), benzodiazépines (psychotropes)

Mécanisme = désensibilisation des Rc => perte d'efficacité au cours du temps

- Diminution du nb de Rc
- Découplage entre message Rc/effecteur

❖ Pharmacodépendance :

Pharmacodépendance = **usage répété et compulsif** d'un M pour le plaisir chimique qu'il procure ou éviter les effets désagréables de sa suppression. Ex : analgésique opioïdes, barbituriques, benzodiazépines.

Dépendance **physique** => syndrome de sevrage

Dépendance **psychique/chimique** => état compulsif

3) Polymorphisme d'ordre pharmacologique : = **variabilité** de la réponse à l'effet d'un M
=> diminution de l'effet thérapeutique et risques d'effets indésirables

- D'ordre PK (gènes impliqués dans métabolisme des M)
- D'ordre PD (gènes codant pour des Rc)

Hyperthermie maligne = induite par les anesthésiques halogénés => mutation d'un Rc dans 50% des cas

Polymorphisme du gène du transporteur de sérotonine (=cible d'action de certains antidépresseurs)
=> mutation => modif de l'effet thérapeutique (réponse au ttt antidépresseur).

On peut avoir :

- Modif du profil PK = diverge selon les patients
ex de la cispératopurine
- Polymorphisme sur les Rc = différence de la sensibilité

=> Très difficile de traiter les patients, tester le M = important

❖ Particularités pharmacodynamiques selon l'âge :

Petit enfant => immaturité des organes cibles qui modifie la réponse pharmaco :

- Variation du nombre de Rc
- Altération du couplage récepteur-effecteur

Effets indésirables spécifiques liés aux phénomènes de maturation et de croissance :

Retard de croissance	corticoïdes
Epaississement des os longs et ossification des cartilages de conjugaison	fluoroquinolones et rétinoïdes
Dyschromie et hyperplasie dentaire	tétracyclines

Personnes âgées :

- * effets indésirables + fréquents
- * hospitalisations + fréquentes souvent liées aux effets indésirables =>
- * problèmes de PK et PD dus à l'âge
- * automédication, mauvaise observance, poly médication, évaluation incorrecte du rapport bénéfice/risque

< 65 ans : 5%
> 65 ans : 10%
> 80 ans : 24%

5) Modification pharmacodynamiques :

Altérations des différents organes ou des systèmes de régulation de l'homéostasie :

↘ sensibilité barorécepteurs	Risque hypotension orthostatique avec neuroleptiques ou anti HTA
Altération régulation temp corporelle	Risque d'hyper/hypothermie
Altération régulation de la glycémie	
Altération innervation parasympathique	Anti cholinergiques déconseillés, risque occlusion intestinale et tachychardie
↗ sensibilité du SNC	↗ effets dépresseurs centraux des benzodiazépines

Altération des récepteurs et/ou des voies de signalisation :

- ↓ réponse aux β -bloquants (altération des voies de signalisation)
- ↓ nombre récepteurs dopaminergiques (↑ risque de syndrome pseudo-parkinsonien avec neuroleptiques)
- ↑ sensibilité aux analgésiques morphiniques

- **Limite inférieure** : dose induisant les effets thérapeutiques (ET)
- **Limite supérieure** : dose induisant les effets indésirables (EI)
- **Marge thérapeutique** : EI / ET
- Marge thérapeutique faible → **ajustement rigoureux de la dose**
- Exemples : anticoagulants, lithium, aminosides, digitaliques...