

Pharmacocinétique (2)



IV/ DISTRIBUTION :

A) Définitions :

Distribution = processus de transfert réversible du PA de la **circulation sanguine** vers l'ensemble des **tissus**.

- Phénomène à 2 niveaux :
 - diffusion à l'extérieur du système vasculaire (conditionné par degré de lipophilie)
 - parfois, affinité pour certains transporteurs => aide au franchissement de la barrière endothéliale

Explique :

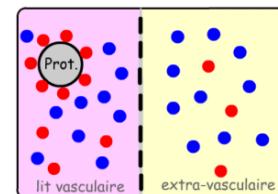
- Rapidité d'action (+ un médoc diffuse rapidement vers ses sites d'action, + il agit rapidement)
- Rémanence (longue durée de vie dans l'organisme ou concentration dans un compartiment spécifique => potentiellement toxique)
- Oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de ses cibles
- Demi-vie du médicament (relation directe entre demi-vie et V apparent de distribu°)

Plusieurs molécules équivalentes in vitro n'auront pas forcément les mêmes résultats in vivo.

B) Distribution sanguine :

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

- **Lié** aux éléments figurés du sang (généralement hématies) ou aux prots plasmatiques
- **Non lié** => forme libre hydrosoluble



NB : La liaison à la protéine n'est pas obligatoire, elle est réversible sauf exceptions.

Les caractéristiques de la liaison vont rendre compte d'un **équilibre dynamique** (tout est simultané).

⇒ équilibre permanent entre fraction libre et fraction fixée = 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 = empêche diffusion => **seule la fraction libre** du Mdc **peut passer** la barrière biologique. A l'état libre, les médicaments liposolubles peuvent traverser la membrane lipidique si gradient de C° favorable.

La fixation dépend du M et des protéines plasmatiques concernées. Il existe des liaisons ≈ 100% ou <10%.

1) Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur :

On retrouve des liaisons différentes, régies par les lois physico-chimiques avec tous les types de forces différentes (Van Der Waals, ioniques => voir pH, covalentes = rares et irréversibles).

Constante **K élevée** = **liaison stable**.

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

RMQ : Les visiteurs médicaux présentent souvent le « pourcentage de liaison aux protéines ».

Le mdc est présenté comme plus efficace car se liant en moins aux protéines, ce qui n'est pas totalement vrai.

⇒ Tjrs connaître la constante d'affinité et de dissociation du principe actif.

Si $K_d > K_a$, même si le médicament se fixe à 90%, la fixation est dite « **précative** », facilement relargable.

Comme cet équilibre est dynamique, moins on aura de fraction libre, + la protéine va libérer le PA.

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]}$$

$$\text{ou } f_u = 1 - f$$

f_u = quantité de fraction libre

f = quantité de fraction liée

2) Liaison aux protéines plasmatiques et interactions :

Il faut tenir compte des **interactions médicamenteuses**.

Si jamais deux substances se fixent sur la même protéine => **compétition**.

Les médicaments ont les **mêmes sites de fixation** sur la protéine donc celui qui a la **+ forte affinité l'emporte**.

⇒ phénomène de déplacement d'une première substance par une autre

Fixation = forme de stockage du médicament (tant qu'il est fixé, le médicament est inactif).

Problème car si ajout d'une molécule à l'affinité plus forte, **relargage massif** du 1^{er} médicament

⇒ surdosage et effets indésirables graves.

Ex : Les AVK et les anti inflammatoires non stéroïdiens ou les antidiabétiques oraux => risque d'interaction

Conséquences de la fixation :

- **Diffusion** tissulaire/extra vasculaire **retardée** (d'autant + lente que la fixation est importante).

NB : Cas particulier où le médicament a une + forte affinité pour ses récepteurs tissulaires => dans ce cas arrivé au tissu concerné, les protéines relarguent massivement le M, fraction libre => tissu en question

- Augmentation du **temps de présence** dans l'organisme (si liaison importante, élimination difficile)

Intérêt en pratique :

- Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques (syndrome néphrotique, cirrhose, dysgammaglobulinémies...)
- Risque d'interactions médicamenteuses

Différences **qualitatives** : albumine de nouveau-né = immature (pas les mêmes propriétés fixatrices)

⇒ variation physiologique qui se traduira par des différences de concentration sanguine

Différences **quantitatives** : syndrome néphrotique => perte d'une grande quantité de prots ⇒ $\searrow C^o$

- Peu d'impact si c'est le seul processus concerné
- Pertinence clinique si processus d'élimination altéré également (par le médicament interférent lui-même)

même ou altération physiopathologique)

- Si 2 médicaments avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation

3) Protéines concernées et liaison :

- albumine
- autres protéines (α -1 glycoprotéine acide, γ globulines, lipoprotéines) et toutes les prots circulant ds sang.

Liaison = rapide (qq s), réversible (99%), plus ou moins spécifique, parfois saturables, parfois compét

Médicament libre	Médicament lié à une protéine
<ul style="list-style-type: none">▪ Non saturable▪ diffusible▪ bio transformable▪ éliminable	<ul style="list-style-type: none">▪ saturable▪ non diffusible▪ libéré progressivement▪ * non éliminable
Supporte l'effet pharmacologique	Pas d'effet pharmacologique

4) Paramètres quantitatifs :

- Pourcentage de liaison aux protéines
- Affinité (rarement communiqué par les labos)
- Coeff de pénétration (C° tissu / C° sang)
- Volume apparent de distribution

Liaison réversible $\Rightarrow K_{on}$ = constante cinétique d'association / K_{off} = dissociation \Rightarrow en équilibre

Liaison irréversible (exceptionnel) $\Rightarrow K_{off} = 0$ donc pas de dissociation, le médicament reste sur la protéine jusqu'à qu'elle soit détruite \Rightarrow libéra° du PA

D) Distribution Tissulaire :

C'est dans la **cible tissulaire** que le médicament exerce son **effet** pharmaco et son éventuelle toxicité.

La forme libre se répartit dans les tissus en fonction :

- Du **différentiel d'affinité** qu'elle a pour les récepteurs (si grande affinité tissulaire, le médicament aura du mal à revenir ds le sang \Rightarrow accumulation tissulaire \Rightarrow toxicité et élimination ralentie).
- Des **caractéristiques du PA**
- De **l'irrigation des organes** (organe + vascularisé pourra recevoir + de médicaments)
 - \Rightarrow Poumons bien vascularisés
 - \Rightarrow Os peu vascularisé, peu exposé sauf Mdc aux particularités tropiques (fluor = os, iode = thyroïde)
- La **structure** de la barrière tissulaire

➤ Conditions de passage au niveau tissulaire :

Elimination/distribution :

- **non restrictive** : affinité + forte pour les récepteurs **tissulaires** (forte liaison protéique non restrictive car n'empêche pas la diffusion) \Rightarrow *propanolol*
- **restrictive** : affinité + forte pour les **protéines vasculaires** donc peu diffusion/élimination \Rightarrow *acide valproïque*

➤ Tissus protégés :

Le **SNC** = **pénétration réduite** voire impossible, liée à la lipophilie et à son affinité pour certains transporteurs.
⇒ Problème des virus qui y pénètrent, difficilement atteignables donc traitables par manque de passage de la barrière Hémato-méningée par le médicament (+pompes d'efflux).

RMQ : Le Fentanyl est 100 fois + liposoluble que la Morphine, il passera donc bcp + dans le SNC pour se fixer sur les récepteurs de la douleur => durées d'actions différentes

- Testicules
- Placenta = protection moins efficace, fœtus protégé contre M et xénobiotiques de manière peu efficace (éventuelles contre indications)

E) Volume apparent de distribution :

Def = Volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même C^o que dans le plasma.

- Paramètre **pharmacocinétique** => décrit la **distribution**.
- Donne une idée de la possibilité du médicament à sortir du sang.

On injecte une dose Q de médicament et on mesure la C^o dans les minutes qui suivent ⇒ On obtient alors Vd.

$$C = Q / Vd$$
$$Vd = Q / C$$

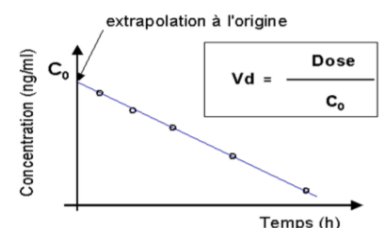
$C = C^o$ ds compartiment central (sanguin)
 Q = quantité dans l'organisme
 Vd = volume apparent de distribution

Problème (+++) : certains médicaments peuvent avoir une affinité plus grande pour certains tissus, il se concentrent dans des lieux privilégiés. (graisse si le médicament hyper liposoluble).

- ⇒ Le Vd en tant que tel **ne peut pas renseigner sur la localisation** du médicament.
- ⇒ La concentration sera alors plus faible donc le volume de distribution plus grand.

Méthodes de calcul :

- Méthode graphique (dosage directement après injection en IV ou extrapolation graphique à partir de points de la courbe).
- Equation : **$Vd = \text{Clairance} / \text{pente d'élimination}$**



Il existe différents volumes de distribution selon le médicament : parfois on peut trouver de valeurs complètement **aberrantes** par rapport au volume du corps, qui ne correspondent pas à la réalité physiologiques, d'où le terme de « apparent ».

La seule méthode pour déterminer la **localisation** du Mdc = **dosage in situ** (fait lors du développement des M)
⇒ hiérarchiser les tissus où le médicament est allé se distribuer

On peut **comparer** le Vd 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

⇒ savoir si un **Mdc** va pénétrer dans les cellules ou rester dans le milieu interstitiel, utile en dev

V/ METABOLISATION :

A) Définitions :

= ensemble des **biotransformations** que peut subir le Mdc dans l'organisme. Non-obligatoire

Deux grandes étapes :

- **Modification** de la structure de médoc (phase 1)
- Réactions enzymatiques via les **molécules endogènes** ⇒ transformation en métabolites hydrosolubles éliminables

Réactions à plrs endroit de l'organisme (**foie** = organe de métabolisation par excellence, mais aussi rein, TD, poumon, peau, enzymes plasmatiques etc...).

Rôle des **cytochromes P450** (foie et intestin).

RMQ : La métabolisation concourt à l'élimination car elle agit sur l'hydro solubilisation des M.

B) Réactions de Biotransformations :

Les cytochromes P450 = impliqués ds la plupart des réactions de biotransformations de substrats :

- **Endogènes** (cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires)
- **Exogènes** (xenobiotiques, médicaments => réactions de phase I)

Il en existe un grand nombre, dont le **CYP 3A4 (50%** des biotransformations).

⇒ grande homologie de structure avec qqs différences

RMQ : Un même médicament peut être métabolisé par plusieurs CYP.

Il existe un code permettant de les **classifier** en familles, plus on avance dans nom => sous famille.

Nom = codé selon classification de Nebert

2 grands types de biotransformations :

<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

hydrosolubilité

NB : Ces mécanismes peuvent être indépendants ou couplés (médicaments non métabolisés, phase 1 sans phase 2 ou inversement.. etc..). Si couplés, phase 1 en premier.

Objectif ppal = **HYDROSOLUBILITE** qui facilite l'élimination du produit de l'organisme (sauf Mdc obtenus par génie génétique, copies de molécules endogènes).

- ⇒ Elimination rénale (⇒ urines, le M doit être + hydrophile)
- ⇒ Elimination hépatique (via l'élimination biliaire ou la molécule est glucoronée)

NB : Les molécules **glucoronidées** ne sont plus toxiques et facilement éliminables.

Exemple : Médicament immunosuppresseur : Mycophenolate Mofetil :

Phase 1 = étape estérase => acide mycophenolic => CYP 450 => métabolite M3

Phase 2 = transférases => glucuronide déméthylé (facilement éliminable)

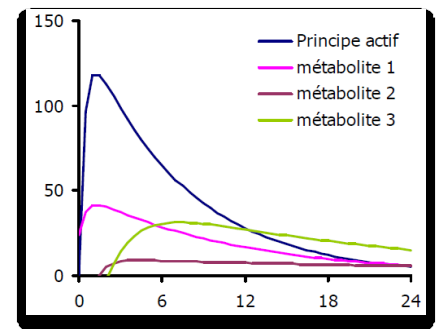
C) Réactions de fonctionnalisation (phase 1) :

Plusieurs types de réactions :

- **oxydation** aliphatique = permettant de rendre certains PA plutôt hydrophobes => hydrophiles
- oxydation sur structures aromatiques
- azote, soufre ...

Organisme = capable de faire ces mécanismes naturellement.

⇒ Ce n'est pas l'ajout de Mdc qui permet ça.



Quoi que la molécule que l'on administre, l'organisme tente de trouver solution pour biotransformer, détoxifier et favoriser son élimination.

Si plusieurs espèces, chaque métabolite vit sa vie indépendamment des autres. Chaque métabolite a :

- son propre profil PK.
- En partie dépendant de la molécule mère car prend naissance à partir de la biotransformation de la molécule mère.

=> Pas de profil PK superposable à celui de la molécule mère. (++)

Les **métabolites** peuvent être :

- nombreux ou pas (réactions enzymatiques en cascade)
- inactifs / moins actifs / aussi actifs / plus actifs que le médicament initial
- toxiques (ex du paracétamol ⇒ métabolites toxiques en trop grande quantité).

Promédicaments = médicaments nécessitant une biotransformation pour être actifs (PA = un des métabolites).

Métabolite réactif = transformation d'une substance non-toxique en métabolite toxique.

D) Réactions de conjugaison (phase 2) :

Différentes enzymes :

- bcp de **transférases** qui, via des substances endogènes qui se fixent, détoxifient et rendent hydrosolubles.
- Les étapes 1 et 2 ont pour points communs les risques d'induction.

Autres enzymes : UDP-glucuronyl-transférases, Sulfo-transférases, N-acetyl-transférase, Gluthation-S-transférases

E) Risques d'Induction et modification d'une voie métabolique :

Au niveau hépatique, les enzymes du métabolisme vont pouvoir être l'objet de :

➤ Induction :

Mdc A induit production de la part de l'organisme de + d'enzyme responsable de la métabolisation du médoc B.

- ⇒ ↗ élimination et de la clairance orale
- ⇒ ↘ de la C° du médoc B.

En fonction des cara du métabolite on aura :

- ✓ ↘ de l'activité voir échec du traitement C° sous seuil thérapeutique
- ✓ ↗ de la toxicité
- ✓ ↗ activité (prodrogues)

Dans le foie, induction du CYP 450 3A4 par un 1er médoc => induction métabolisme du médoc.

➤ Inhibition :

≠ un mécanisme de répression des gènes mais un **blocage du site de métabolisation** d'une enzyme.

La présence de l'inhibiteur au niveau du site actif de l'enzyme empêche la biotransformation du substrat.

Il y aura alors :

- perte d'activité (si pro médicament)
- augmentation de la toxicité

On étudie lors des études médicamenteuses, les différents effets inducteurs/inhibiteurs.

=> adapter la posologie lors de la prescription

Ex : Ritonavir inhibe PgP et CYP450, il augmente la biodisponibilité du M sans avoir changé la posologie = mise à profit d'une inhibition.

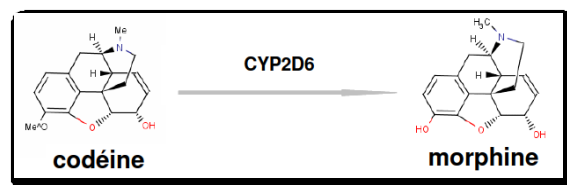
4) Cytochromes et polymorphismes génétiques :

Polymorphisme génétique ⇒ allèles mutés, pas la même fonction que l'enzyme sauvage

Codéine utilisée par toxicos pour ses propriétés morphiniques.

Utilisée en clinique pour :

- propriétés antitussives
- propriétés antalgiques (due à la transfo en morphine)



Métabolisée par le cytochrome CYP2D6. Les patients qui en sont déficients (mutation), ne peuvent pas utiliser la codéine comme antidouleur ⇒ établir des profils génotypiques avant TTT

Tuberculose : ttt = izoniazide, qui sera acétylé.

Dans la population, acétyleurs lents et rapides ⇒ Etudier le génotype et adapter le ttt :

- acétyleur rapide => élimination rapide donc plus grande dose
- acétyleur lent => surveiller neuro et hépatotoxicité (dues respectivement au métabolisme et à la rémanence).

5) Informations utiles au professionnel de santé :

- Intensité du métabolisme : varie de 0 à 100%
⇒ dépend de manière fonctionnelle du foie. Toute pathologie hépatique => retentissement sur la PK du Mdc
- Nature des métabolites formés : actifs, inactif, toxiques
- Voies enzymatiques impliquées = nombreuses même si voie hépatique + CYP450 = majeures du métabolisme
⇒ peuvent donner naissance à des interactions médicamenteuses modifiant la réponse au ttt
- Facteurs génétiques

VI/ ELIMINATION :

A) Introduction :

Disparition du médicament de l'organisme (métabolisme en amont puis élimination proprement dite).

Voies d'élimination :

- * **Rénale** = élimination urinaire : la + courante (forme inchangée ou métabolites + hydrosolubles)
- * **Foie** = excrétion biliaire : (intervention de transporteurs, grosses molécules, métabolites conjugués)
=> ne passe pas par les reins => directement selles
- * Autres voies : poumons (air exhalé) > salive > peau (sudation) > lait maternel

B) Paramètres quantitatifs :

1) La Clairance : volume de sang totalement épuré d'une substance (M) par unité de temps. en mL/min ou L/h

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

NB : Clairance élevée = capacité de l'organisme à éliminer importante. Ne renseigne pas sur sites d'élimination.

⇒ aire sous la courbe = AUC, voie IV = best manière d'éviter erreurs

Si Mdc administré par **voie orale** => tenir compte de la **biodisponibilité F** :

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

Clairance systémique :

Calculée à partir du sang, résultante de **toutes les Cl de l'organisme** (parfois élimination pluri organique).

2) Clairance hépatique :

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

Chaque organe peut avoir clairance spécifique. Ex du foie :

$CL_{\text{EXCRETION BILIAIRE}}$: médicament éliminé par le foie, sécrété dans la bile => réabsorption dans l'intestin = le cycle entérohépatique

$CL_{\text{METABOLISME}}$: clairance métabolique hépatique correspondant à l'activité des enzymes de biotransfo hépatique.

On mesure la **C° d'entrée** Ca au niveau de l'artère hépatique puis la **C° de sortie** au niveau de la veine hépatique. Ce qui a disparu entre temps a été soit éliminé par métabolisme, soit excrété par la bile.

$$Cl = Q \times E$$

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

Cl = clairance
Q = débit sanguin
E = coeff d'extraction

=> autre méthode sans pouvoir préjuger d'une prédominance biliaire ou métabolique

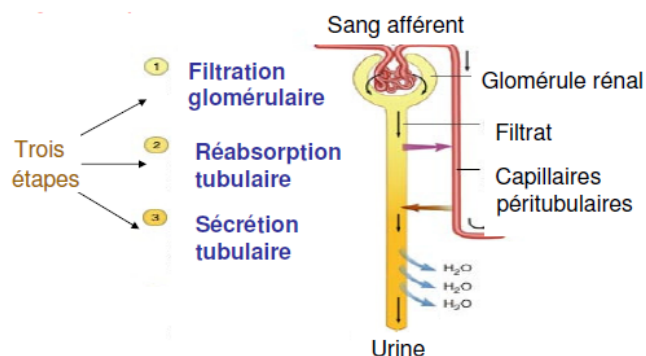
A partir du coefficient d'extraction E, classification des médicaments en 3 catégories :

$E < 0.3$	$0.3 < E < 0.7$	$0.7 < E$
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

3) Elimination rénale :

Elimination surtout au niveau du **néphron** :

Créatinine : substance subissant **uniquement** **filtration glomérulaire** => utilisée pour déterminer la capacité de filtration glomérulaire
=> adapter posologies car bonne idée de l'état du rein.



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 Mdc 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 réabsorbées</p> <p>* Utilise transports actifs</p> <p>(possibilités de saturations, compétitions et interactions)</p>

➤ Méthode de calcul :

- Semblable au foie, tenir compte de la filtration glomérulaire, sécrétion et absorption/réabsorption
= négatif car rémanence dans le sang.

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

➤ Clairance totale :

$$CL_{TOTALE} = CL_{RENALE} + CL_{HEPATIQUE} + CL_{AUTRES}$$

Parfois, la clairance rénale ou hépatique représente la totalité de la clairance.

Fonctions d'élimination perturbées ➡ **posologie à adapter**

- ⊗ insuffisances fonctionnelles des émonctoires hépatiques ou rénales => moins bonne élimination et risque élevé de toxicité. (personnes âgées +++)
- ⊗ interactions médicamenteuses => risques (↗ avec âge car personnes âgées = poly médicamentées)
- ⊗ modification physiologique de la quantité de prots, d'albumine ou du rapport eau/graisse => modif du Vd