

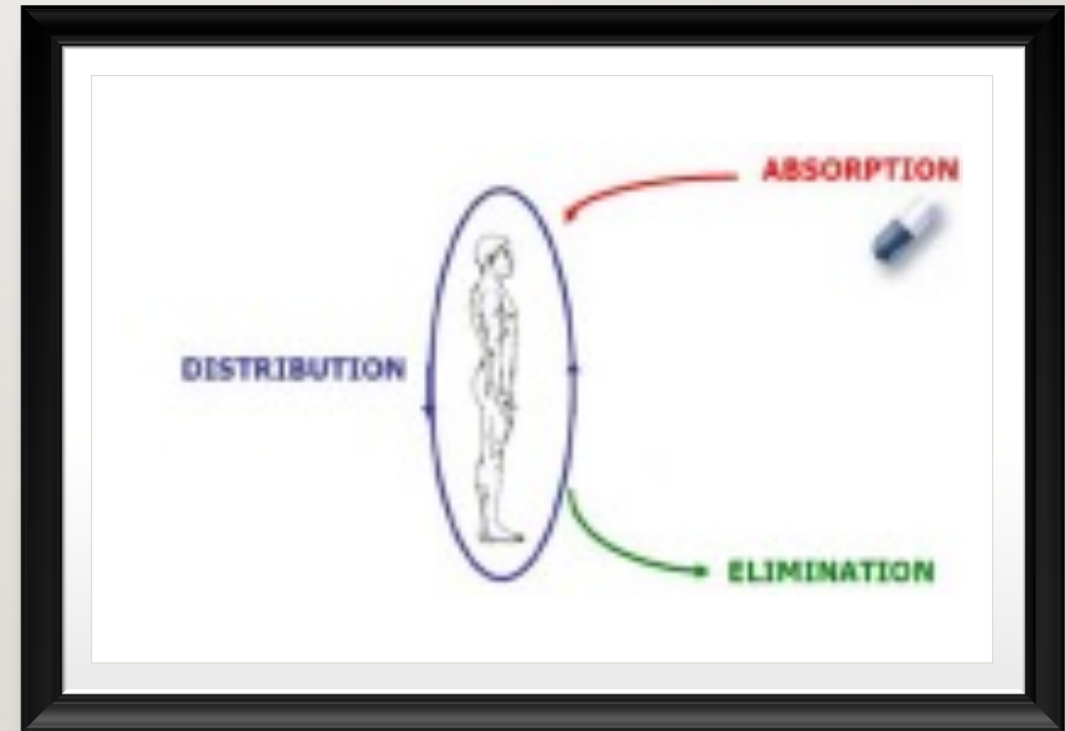
PHARMACOCINÉTIQUE & PHARMACODYNAMIE

ANiSM



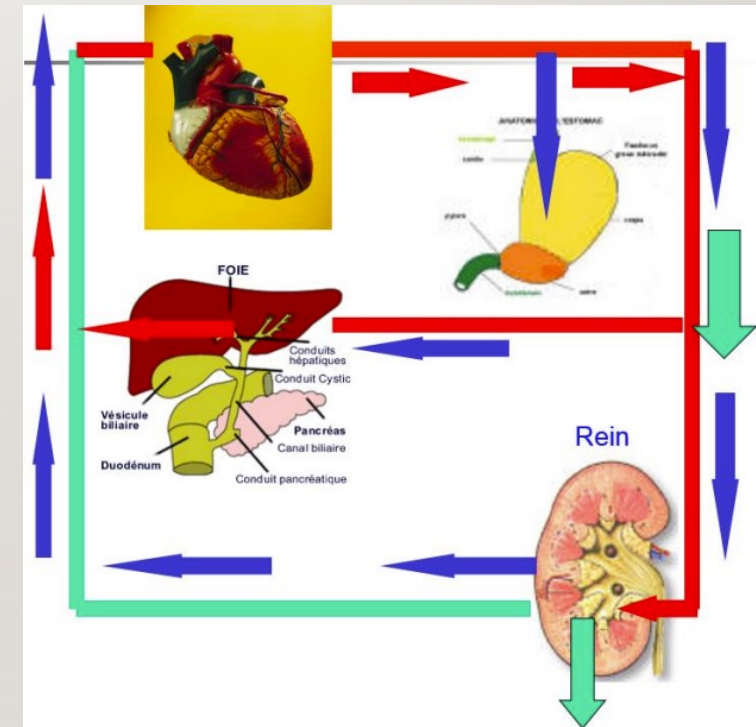
III) MÉTABOLISME OU BIOTRANSFORMATION

- Il faut savoir que le métabolisme précède l'élimination, mais qu'il peut être couplé à elle :
par exemple,
le métabolisme hépatique se qualifie aussi
« **d'élimination hépatique** »



A) AMBIVALENCE : MÉTABOLISME & ÉLIMINATION

- I) Métabolisme et/ou élimination
- Ensemble des processus permettant aux produits administrés de quitter l'organisme
- **L'excrétion** : produit administré éliminé sous forme inchangée
- **Le métabolisme** : processus modifiant les structures chimiques, surtout au niveau du foie



PARAMÈTRES ESSENTIELS POUR QUANTIFIER LES CAPACITÉS D'ÉLIMINATION

La **clairance** (CL)

aide à préciser **la dose** car elle donne une idée de **la capacité d'élimination du produit** par l'organisme

La **demi-vie d'élimination** ($T_{1/2}$)

pour choisir le **rythme d'administration**
(selon la relation concentration/effet)

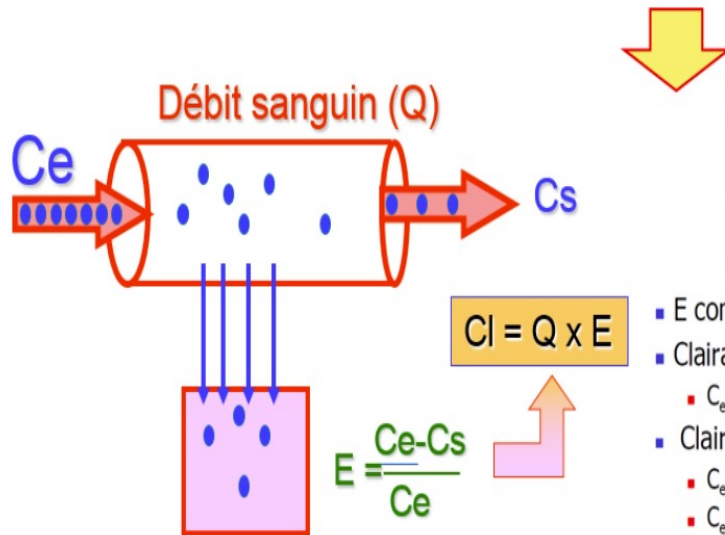
LA CLAIRANCE

- On peut exprimer la clairance de **différentes manières**.
 - Par **entité d'élimination** → L'organisme lui-même (Clairance totale, brute, systémique)
→ Un organe défini (Clairance hépatique : foie ; Clairance rénale)
 - Par **mécanisme** → Clairance **métabolique** (souvent clairance **hépatique**)
→ Clairance **d'excrétion / d'élimination** (rénale, biliaire)
 - Clairance **sanguine** vs **plasmatique**

Clairance plasmatique = CL sanguine x Ratio sang/plasma

CALCUL DE LA CLAIRANCE

Volume de sang totalement épuré d'une substance (médicament) par unité de temps : *clairance systémique*



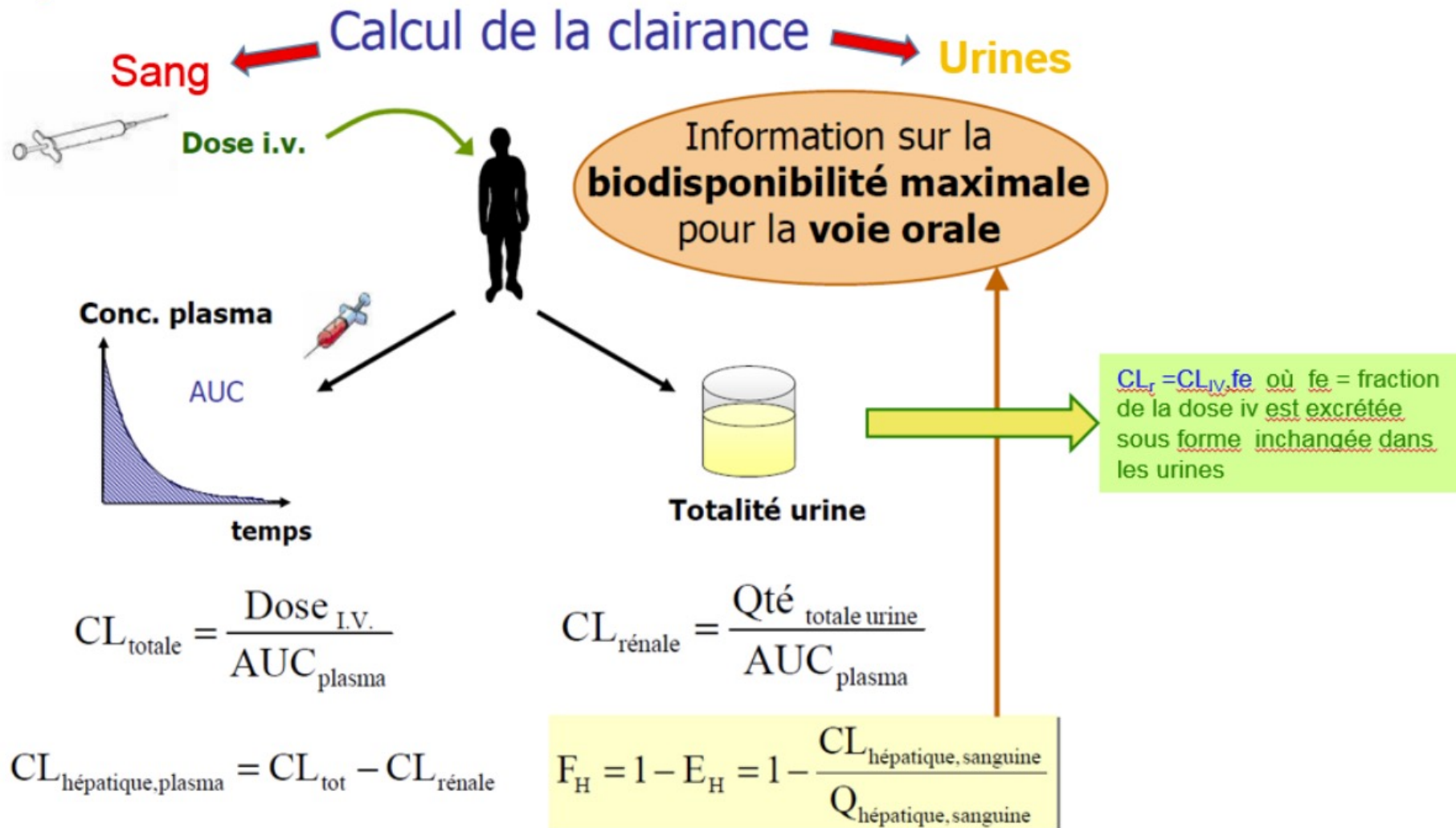
$$CL = Q \times E = Q \times \left(\frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}} \right)$$

- E compris entre 0 et 1 $\Rightarrow CL_{\text{max}} = Q$
- Clairance totale: Q = débit sanguin cardiaque
 - $C_{\text{entrée}}$ = conc. aortique approximée par conc. veine jugulaire
- Clairance d'un organe: Q = débit sanguin de l'organe
 - $C_{\text{entrée}}$ = concentration artérielle pour reins
 - $C_{\text{entrée}}$ = concentration veine porte pour le foie

Si une certaine quantité de médicament rentre, il en ressort moins : qu'une partie a été prélevée par l'organe dans lequel le sang est passé. On peut donc calculer le coefficient d'extraction E.

- Q étant le débit sanguin
- E étant le coefficient d'extraction

Mesure d'une clairance



-
- Généralement, le calcul de la clairance se fait par **le sang**, mais il est possible de le faire aussi par les urines.
- ➔ Cela donne une idée de **la clairance rénale**, même si ce n'est pas très précis.
- Si on donne un produit par **voie orale** : la biodisponibilité **n'est pas maximale**.
 - **Par voie IV**, la biodisponibilité est **maximale** (pas d'interférence), on pourra calculer la **clairance systémique**.

Pour **connaître une clairance spécifique : clairance totale – clairance rénale**

B) LE MÉTABOLISME EN LUI-MÊME

- Il ne concerne pas forcément tous les médicaments
- On a des modifications de la structure chimique
- Il transforme le produit actif en métabolite(s) plus hydrosolubles, éliminables dans les urines
- Réactions enzymatiques
- Dans le foie principalement
- Concourt à l'élimination car le médicament en tant que tel disparaît de la circulation

Le métabolisme se fait en deux étapes :

- 1) **Chimique** : Produit actif transformé en métabolite + hydrosoluble et éliminable

- 2) **Conjugaison** : Structure de la molécule mère **non-modifiée**

I) CLAIRANCE HÉPATIQUE

- La clairance hépatique se décompose en deux :

➔ **clairance métabolique :**

➔ **clairance biliaire**

2) BIOTRANSFORMATIONS

Parmi les réactions mises en jeu :

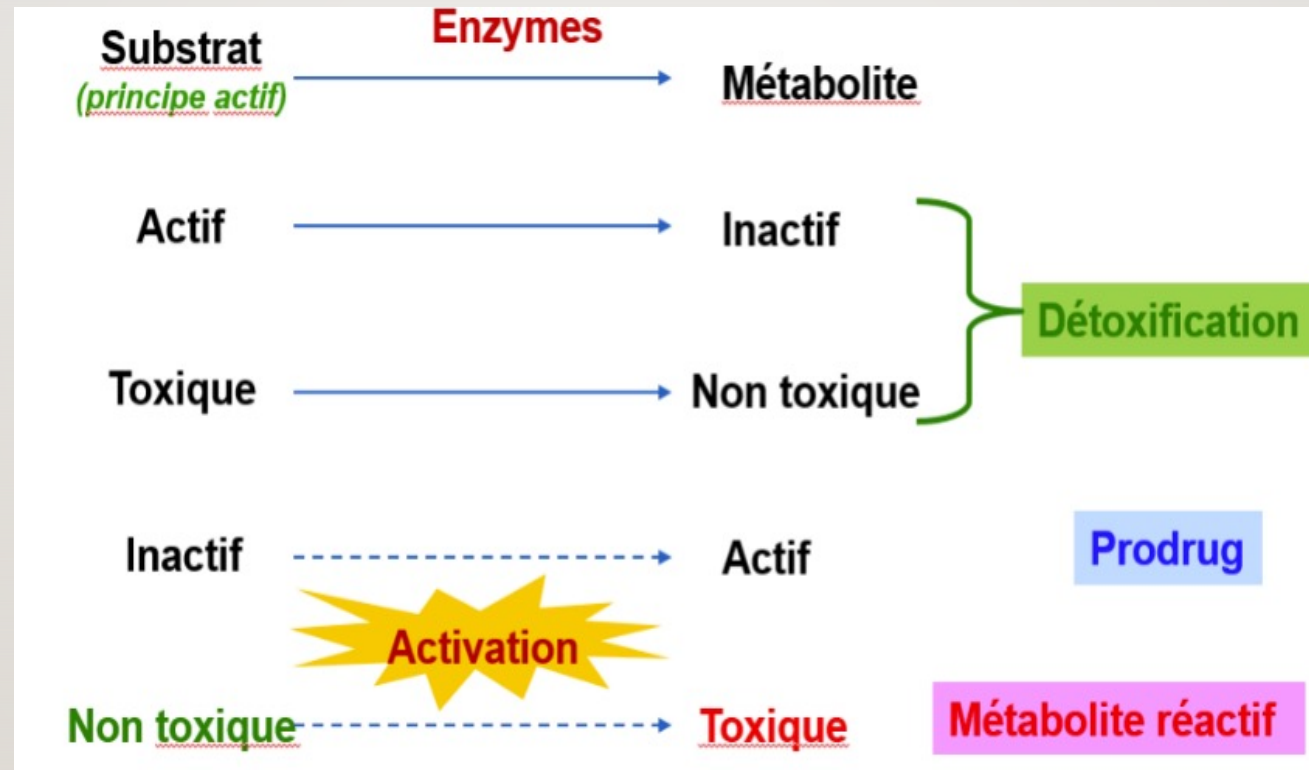
- Réactions de phases I : création ou modification d'un groupement fonctionnel
- Réactions de phases II : Le médicament se lie à une molécule endogène **(+ hydrosoluble, - toxique)**

MÉCANISMES MIS EN JEU

- Généralement, ce sont les molécules **apolaires ou liposolubles** qui vont subir des biotransformations (donnent des métabolites **polaires** éliminés plus facilement).

<u>Fonctionnalisation</u>	<u>Conjugaison</u>
<u>dé-alkylation</u> = enlever un méthyl <u>réduction</u> = ajout d'H <u>oxydation</u> = ajout O à la place H ou O se fixe sur N, <u>hydrolyses (estérases)</u> = couper le lien entre un OH et autre chose.	<u>La molécule ne change pas, (+++)</u> mais vont se fixer différents substrats endogènes, - Cela va permettre de rendre le PA plus hydrosoluble - Cela permet de protéger la molécule mère.

CONSÉQUENCE DU MÉTABOLISME SUR LES MÉDICAMENTS



3) PARAMÈTRES INFLUENÇANT LA CLAIRANCE HÉPATIQUE

- La clairance hépatique va dépendre :
 - **du débit sanguin hépatique (QH)**
 - **de l'activité enzymatique hépatique**
(CLint = clairance intrinsèque)
 - **De la fraction libre fu**

L'équipement enzymatique va varier entre les individus et leur santé

NOTION DE CLAIRANCE INTRINSÈQUE

C'est le reflet de la capacité des hépatocytes à **éliminer une substance** en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique.

Elle dépend :

- Du **coefficient de partage** de la substance entre les hépatocytes et le sang
- De la **taille du foie**
- De la **somme des activités enzymatiques**

NOTION DE COEFFICIENT D'EXTRACTION

Le coefficient d'extraction nous permettra de faire une classification des médicaments

On rappelle que le Coeff d'extraction, c'est $EH = (C \text{ entrée} - C \text{ sortie}) / C \text{ entrée}$

Si $E > 0,7$: extraction hépatique importante

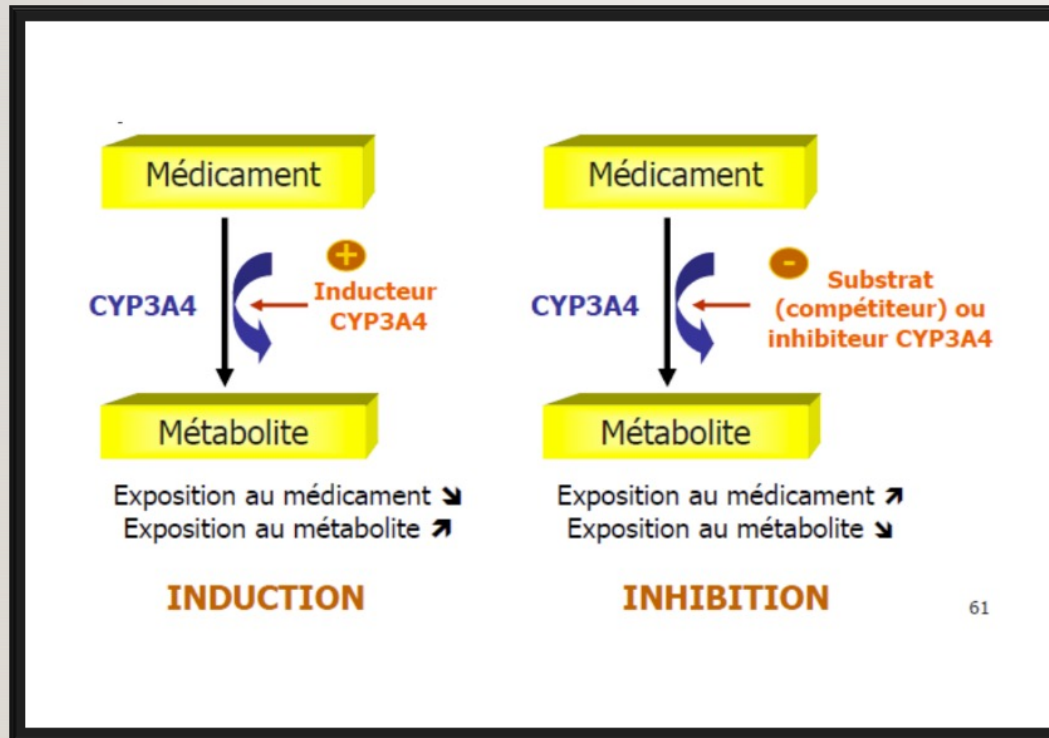
Si $0,3 < E < 0,7$: extraction hépatique modérée

Si $0,3 < E$: extraction hépatique faible

FACTEURS INFLUENÇANT LA CLAIRANCE INTRINSÈQUE

- Modification du **débit sanguin hépatique**
- Modification de **la clairance intrinsèque** : **Induction et Inhibition enzymatique**
- Modification de la **fraction libre**
- Modification de la **clairance biliaire**

NOTION D'INDUCTION ET D'INHIBITION ENZYMATIQUE



Certains médicaments peuvent modifier l'activité enzymatique, en provoquant soit une **induction**, soit une **inhibition** des **cytochromes P450**

Induction

- **Fonctionnement moléculaire**
- On va augmenter la **synthèse protéique de cytochromes**
- L'exposition au médicament mère **diminue** alors que l'exposition aux métabolites (produits de la transformation du médicament) va **augmenter**.
- **Plusieurs jours pour avoir les effets**

Inhibition

- Fonctionnement physique
- On a un médicament qui est associé au premier médicament **avec une forte affinité aux cytochromes**. Le 2e médicament va venir se fixer sur les sites de biotransformation de ces cytochromes
- Donc l'exposition au premier médicament = substance mère **va augmenter**
- La durée correspondra au **temps de présence du 2e médicament dans l'organisme**

EFFET DU POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE ET LA PHARMACODYNAMIE D'UN MÉDICAMENT

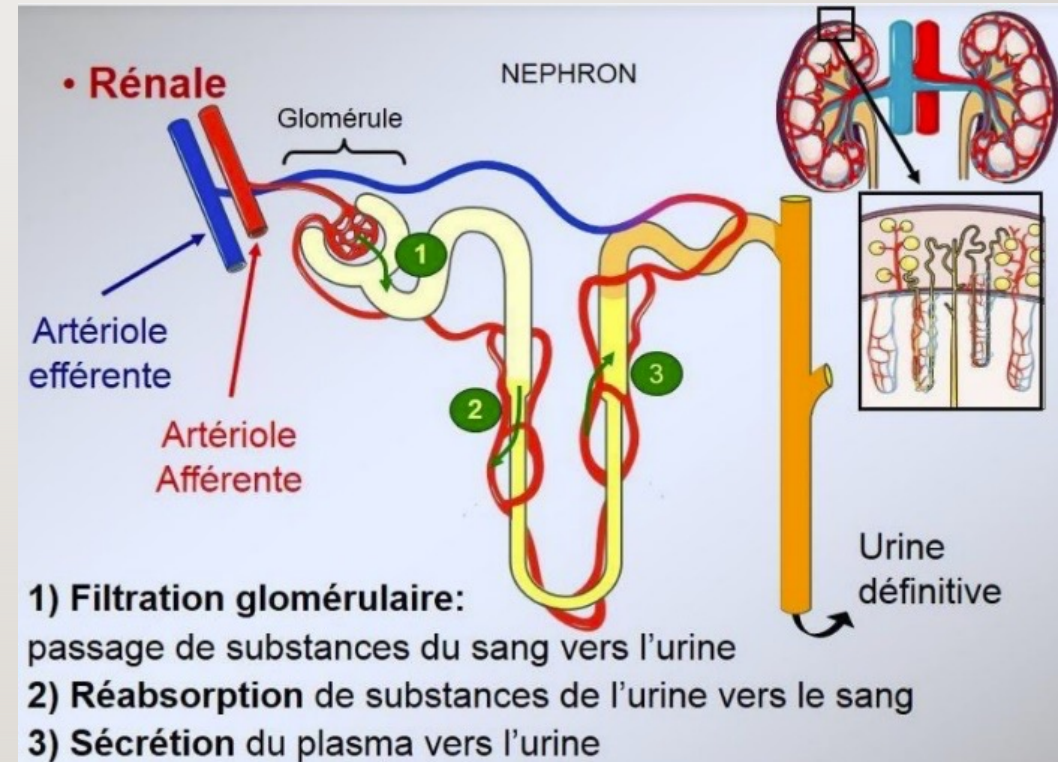
- On a 3 catégories de patients :
 - On retrouve tout d'abord la pharmacocinétique normale, des patients « normaux ».
 - Les métaboliseurs rapides = extensifs :
 - Les métaboliseurs lents :

4) EXCRÉTION BILIAIRE

- Concerne surtout les molécules de **haut poids moléculaire**
- Touche toutes les molécules : aussi bien la molécule mère que le(s) métabolite(s)
- **Polarité, ionisation** favorisent cette voie
- Transport actif possible (saturable, induit ou inhibé)
- Interactions médicamenteuses possibles
- Participation éventuelle à un cycle entéro-hépatique

IV) ÉLIMINATION

- **Les reins** sont les principaux organes d'élimination des médicaments et/ou de leurs métabolites.
- L'unité de base qui permet l'élimination est le **néphron**

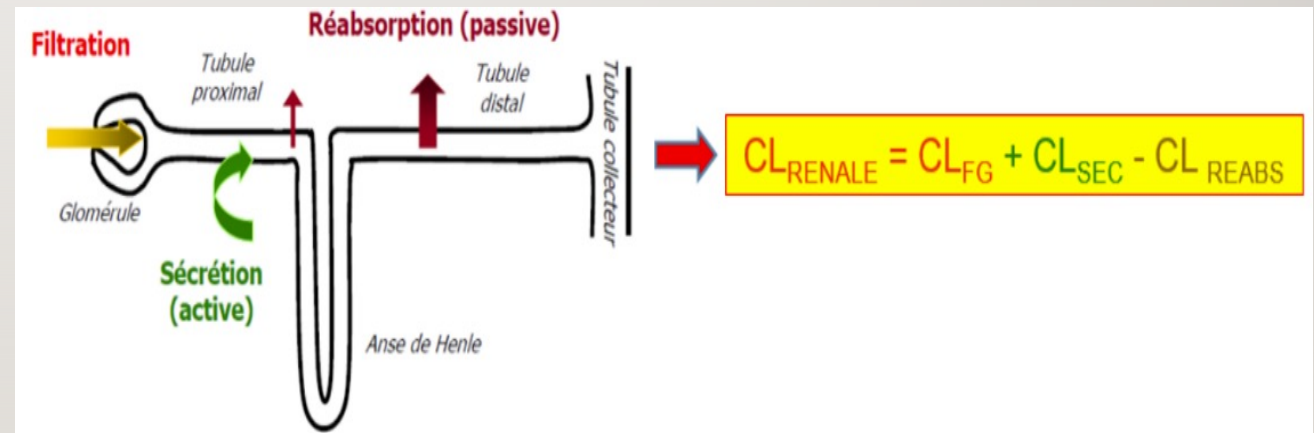


3 ÉTAPES AU NIVEAU DU NÉPHRON

- 1) **La filtration glomérulaire** : les substances vont être filtrées, et vont passer au niveau du glomérule dans **l'urine primitive**
- 2)) **La réabsorption tubulaire** : Des substances qui vont de l'urine vers le sang :
C'est un processus non obligatoire pour un médicament, par diffusion passive
- 3) **La sécrétion** : concerne les molécules qui n'ont pas été ultrafiltrées, processus non obligatoire pour un médicament , par diffusion active

CLAIRANCE RÉNALE (ENCORE)

- Plusieurs paramètres influencent la clairance rénale, parmi eux le débit de filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire, la réabsorption tubulaire ou encore la variation de la fraction libre du médicament



CALCULS ET FORMULES

La clairance systémique après IV se calcule selon:

$$\text{CI} = \text{dose IV} / \text{ASC IV}$$

- Si le médicament est administré per os (per os = par voie orale)

$$\text{CI} = F \times \text{dose orale} / \text{ASC orale}$$

- Importance relative de l'élimination rénale par rapport à l'élimination totale ?

$$\text{CLTOTALE} = \text{CLRENALE} + \text{CLHEPATIQUE} + \text{CLAUTRES}$$

DEMI-VIE D'ÉLIMINATION

C'est le temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, **sa concentration plasmatique diminue de moitié**. La demi-vie est exprimée en unité de temps.

- $T_{1/2} = 0.7 / K_e$

$$C = C_0 \times \exp(-k_e \times t)$$

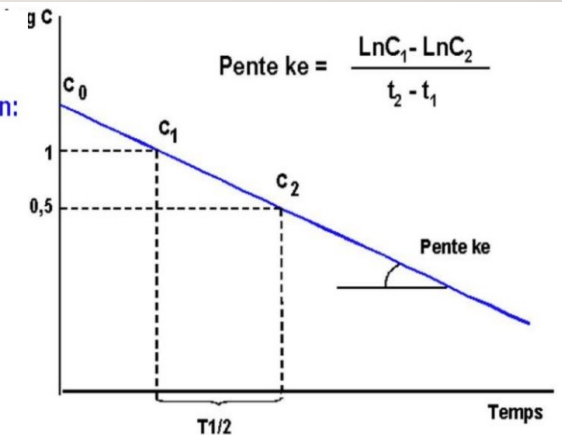
Pour $t = T_{1/2}$ et en passant en logarithme népérien:

$$\ln C_0/2 = \ln C_0 - (k_e \times T_{1/2})$$

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

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

$$T_{1/2} = 0,693 / k_e$$



-
- La clairance joue sur la **dose**
 - La demi-vie joue sur le **rythme d'administration**

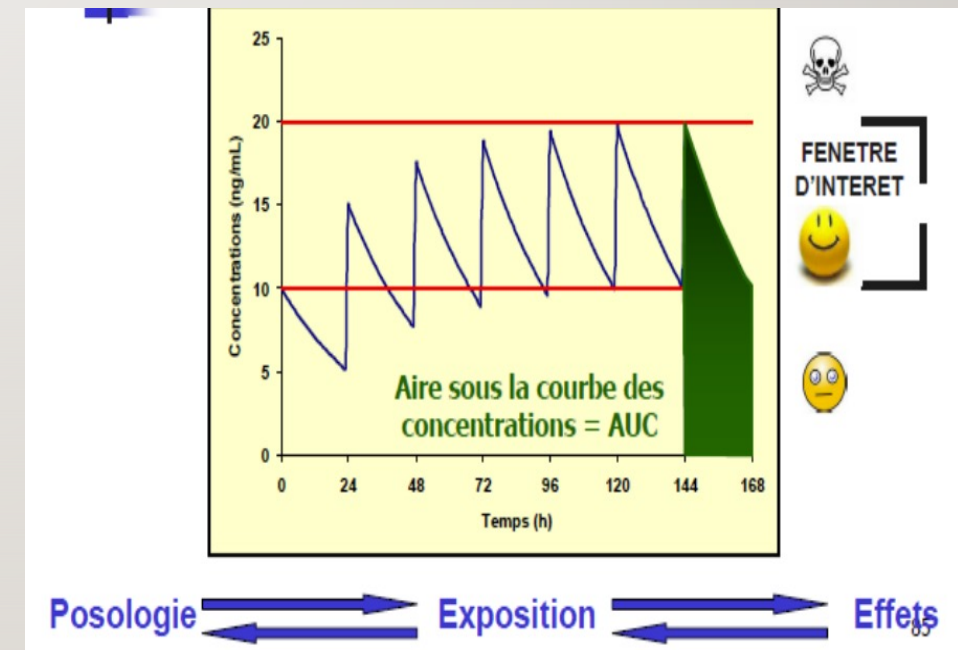
- Il faut **5 demi-vies** pour atteindre l'état d'équilibre
- Quand on veut arrêter un traitement, il faut attendre **7 demi-vies après la dernière administration**
- La concentration à l'équilibre est **proportionnelle** à la dose administrée et au rythme d'administration.

DÉFINITION D'UNE EXPOSITION CIBLE

- On définit l'exposition au médicament en calculant **l'aire sous la courbe** une fois à l'équilibre.

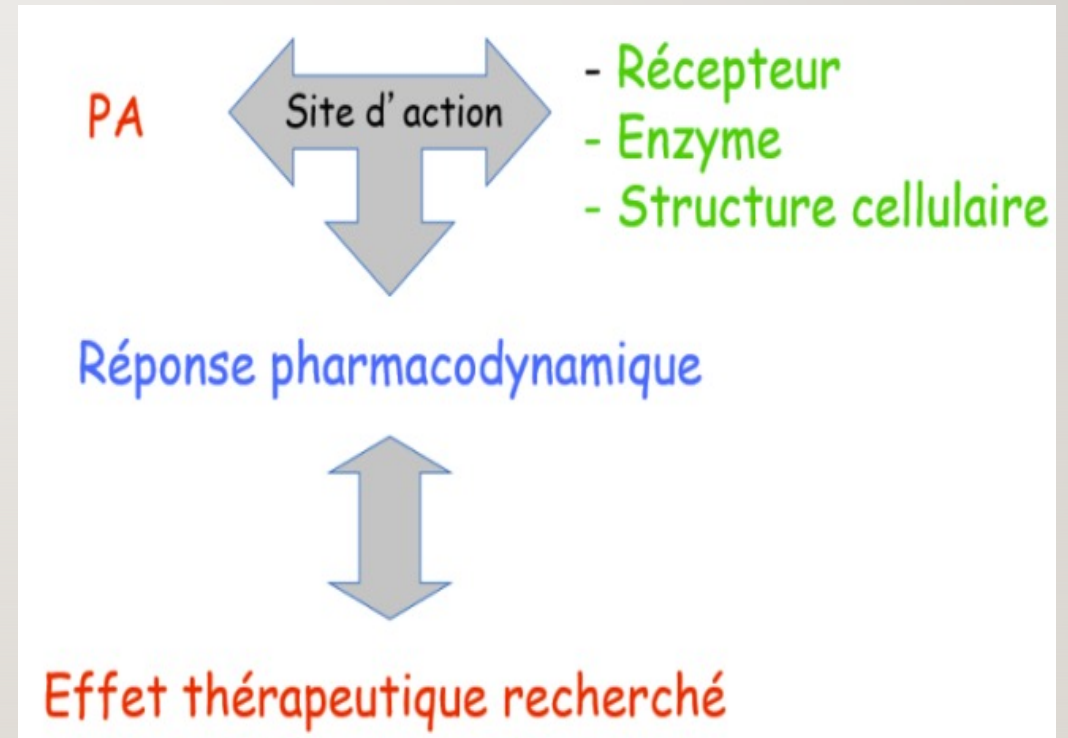
Il faudra se trouver **dans la fenêtre d'intérêt** : c'est là où le médicament est efficace et a une **toxicité moindre**. La fenêtre d'intérêt s'appelle aussi **l'index thérapeutique**.

➔ Pour certains médicaments, l'index thérapeutique est très élevé : Il n'est donc pas difficile de connaître la posologie, pour d'autres médicaments, l'index thérapeutique est très étroit : il faudra faire très attention à la posologie.



PHARMACODYNAMIE

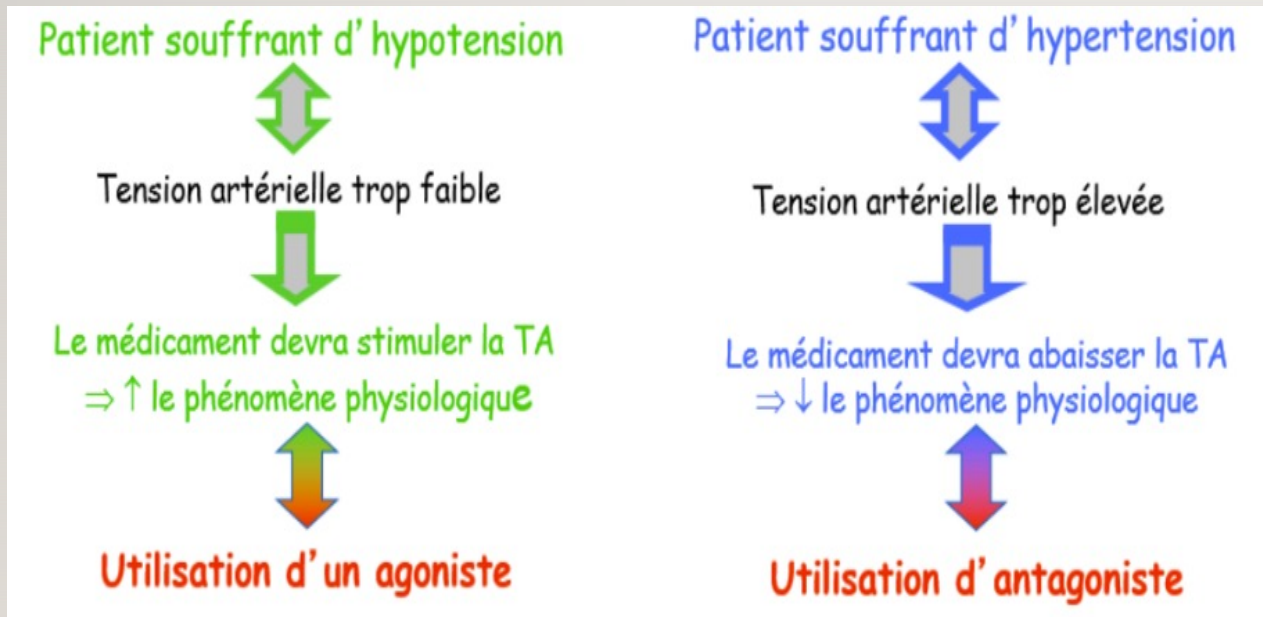
- C'est l'étude des effets des **principes actifs** et de leurs **mécanisme d'action**.



A) ETUDE DOSE-RÉPONSE DANS UNE POPULATION

- Si on fait une étude entre la dose et la réponse dans une population donnée, la majorité de la population se trouve au milieu de la courbe de Gauss.
- A **gauche de la courbe de Gauss**, pour une même dose, on aura une **réponse faible**, un effet minimal, les individus résistants.
- A **droite de la courbe de Gauss**, pour la même dose, on aura une **réponse extrême**, un effet maximal, les individus sensibles.

B) AGONISTE / ANTAGONISTE



➤ Deux types d'actions:

➔ **Déclenchement ou stimulation** = on potentialise un phénomène physiologique : action agoniste (hormones, corticoïdes...)

• **Suppression ou dépression d'un phénomène physiologique**: action antagoniste (antihistaminiques, bêta-bloquants...)

Liaison → Amplificateur → Effecteur → Réponse biologique

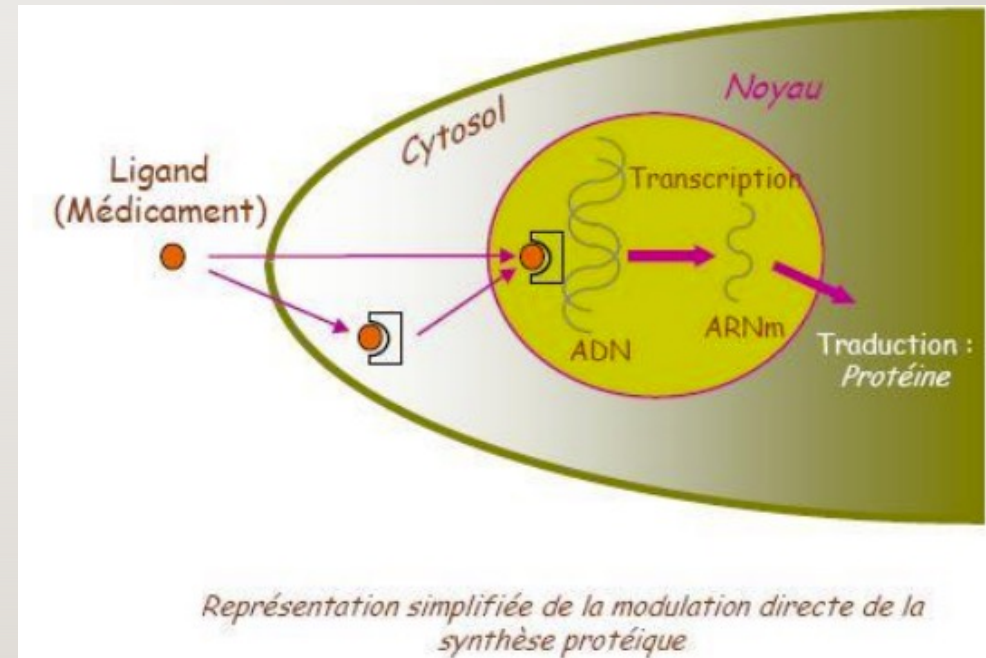
C) DIFFÉRENTS TYPES DE RÉCEPTEURS

1) RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

-

→ **Fixation sur l'ADN** après liaison avec le ligand

→ **Modification de la synthèse de protéines**



2) RÉCEPTEURS TRANSMEMBRANAIRES

À activité de canal ionique : permettant un passage d'ions

Couplés aux protéines G : entraînant une induction de la production de second messagers

Couplés à une enzyme

D) LIAISON MÉDICAMENT – RÉCEPTEUR

- **Liaison spécifique :**

- Liaison au récepteur avec une forte affinité

- Induit l'effet biologique

- Liaison saturable

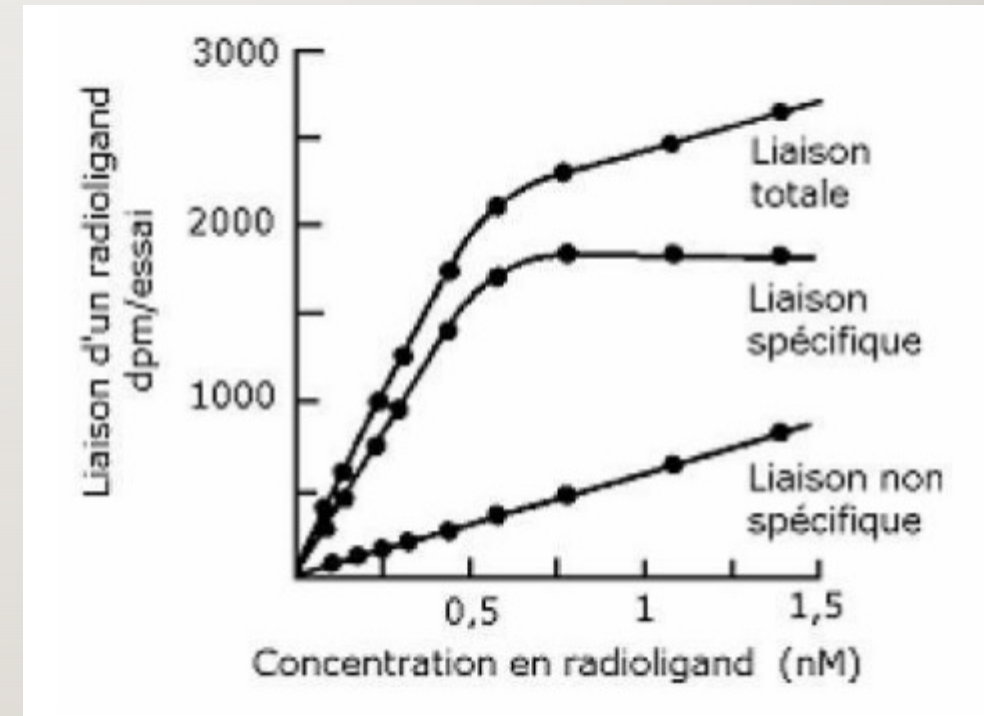
- **Liaison non spécifique :**

- Liaison sur d'autres sites que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine) → Pas d'effet biologique

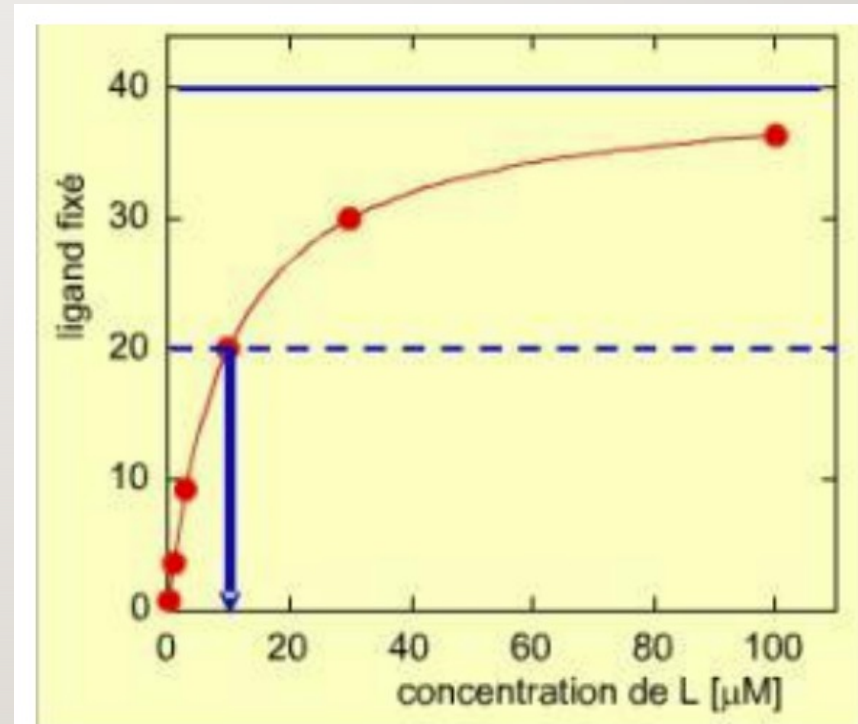
- Liaison non saturable (accumulation de médicament dans le tissu)

ON PEUT OBTENIR 3 PROFILS DE COURBE

- 1) on a **la liaison totale** c'est-à-dire la liaison des deux ligands utilisés
- 2) la **liaison spécifique**
- 3) la **liaison non spécifique**

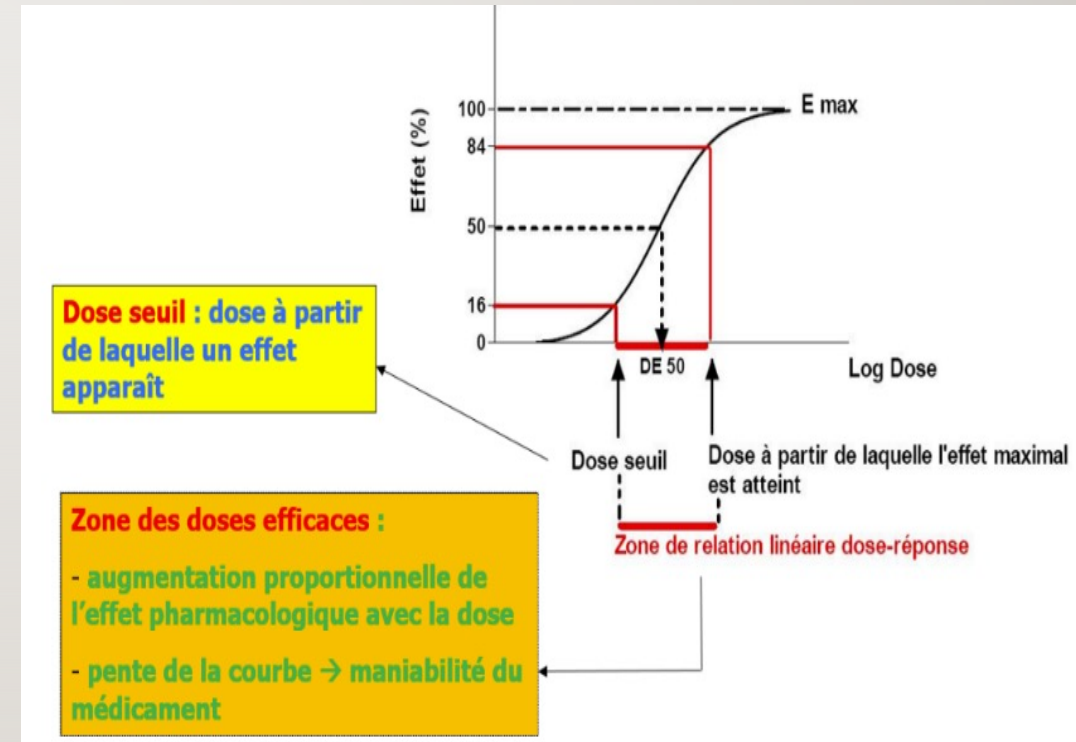


- A l'équilibre à constante de dissociation **KD** :
- Utilisé pour **caractériser l'affinité du ligand** pour le récepteur.
- Plus KD est faible, **plus l'affinité du récepteur** pour le ligand est importante.



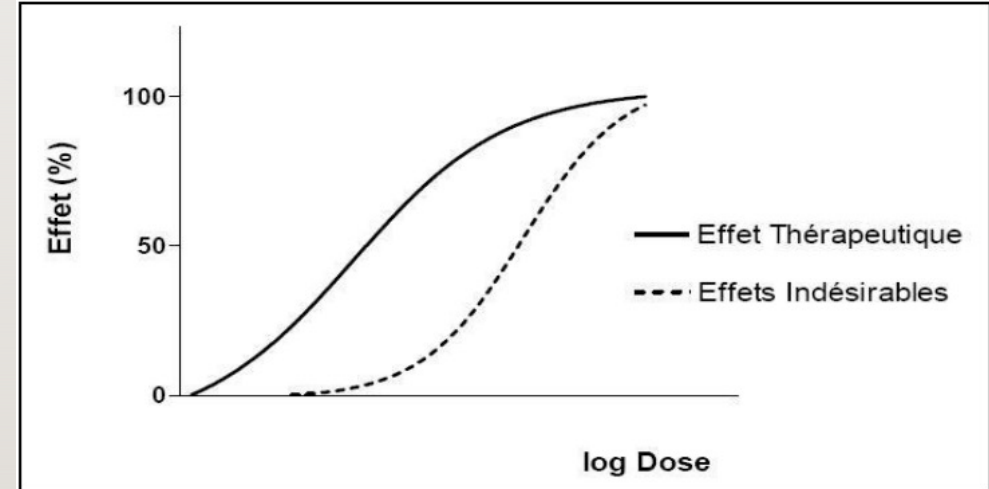
V) COURBE DOSE – RÉPONSE

- La courbe dose-réponse est une courbe en **S**
- Si la dose administrée devient **supérieure** à la dose max, l'effet pharmacologique n'augmentera pas mais il y a un risque de survenue d'effets indésirables parfois **graves**.



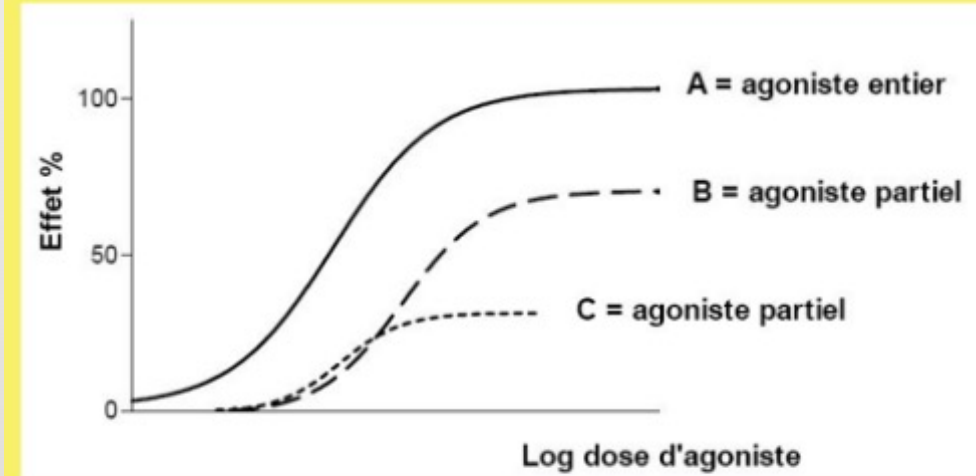
UTILISATION DE LA COURBE DOSE-EFFET EN PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- La courbe d'effet thérapeutique et la courbe des effets indésirables ont à peu près la même forme.
 - Entre les 2 on trouve **l'index thérapeutique**, cela permet de :
 - - Prévoir la relation entre **posologie** et **effet thérapeutique**
 - -Prévoir la relation entre **posologie** et **effets indésirables**
- ➔ Plus la distance entre les 2 courbes est **importante**, mieux le médicament est **toléré**.



NOTION D'AGONISTE

- Médicament qui provoque un effet **comparable à celui du médiateur naturel** après sa liaison au récepteur
- L'effet pharmacologique maximal obtenu est variable d'un agoniste à un autre
- → module l'efficacité de l'agoniste



Efficacité :

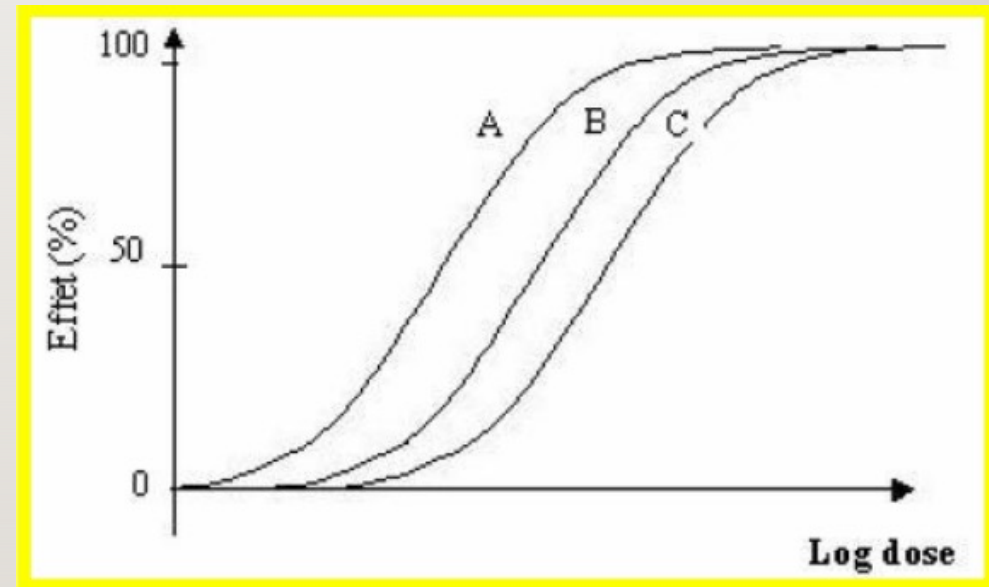
$$A > B > C$$

PUISSANCE D'UN AGONISTE

- Plus la concentration pour obtenir l'effet pharmacologique est faible, plus le ligand a d'affinité pour le récepteur
- Quand l'affinité $\uparrow \rightarrow$ la puissance \uparrow
- Sur le schéma, A, B et C donnent l'effet maximal \rightarrow **même efficacité** (agonistes purs)

Mais c'est différent concernant la puissance, car l'affinité de $A > B > C$:

- **Affinité : $A > B > C \rightarrow$ Puissance : $A > B > C$**



NOTION D'ANTAGONISTE

- **Antagoniste non compétitif**

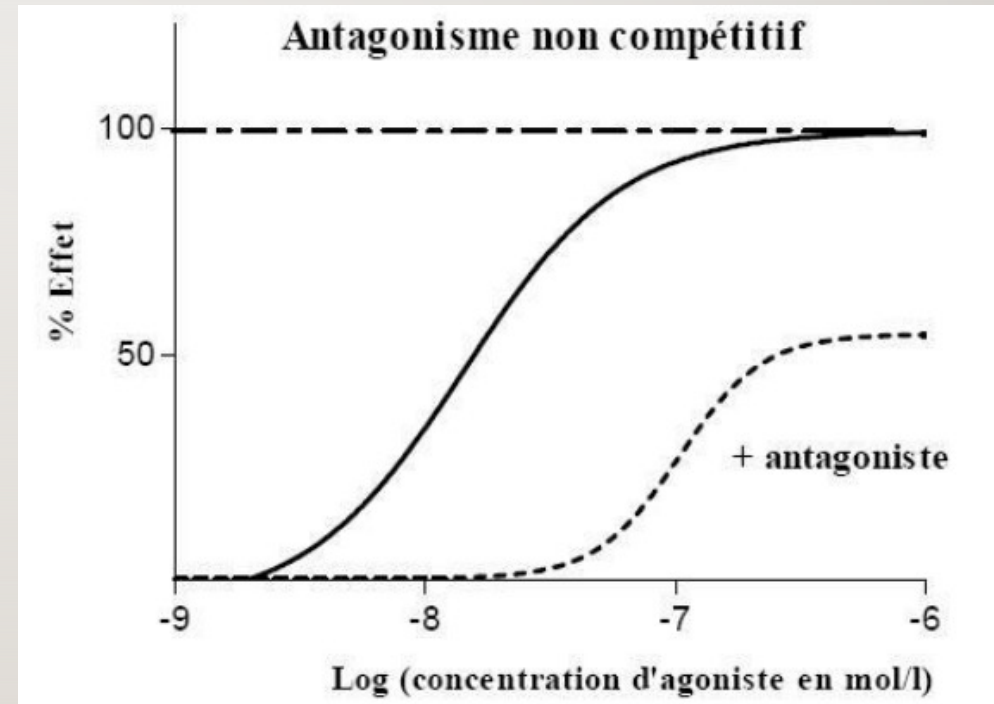
→ Liaison au récepteur sur un autre site que l'agoniste

→ Diminution de l'affinité du récepteur pour l'agoniste

→ **Diminution de l'effet maximal**

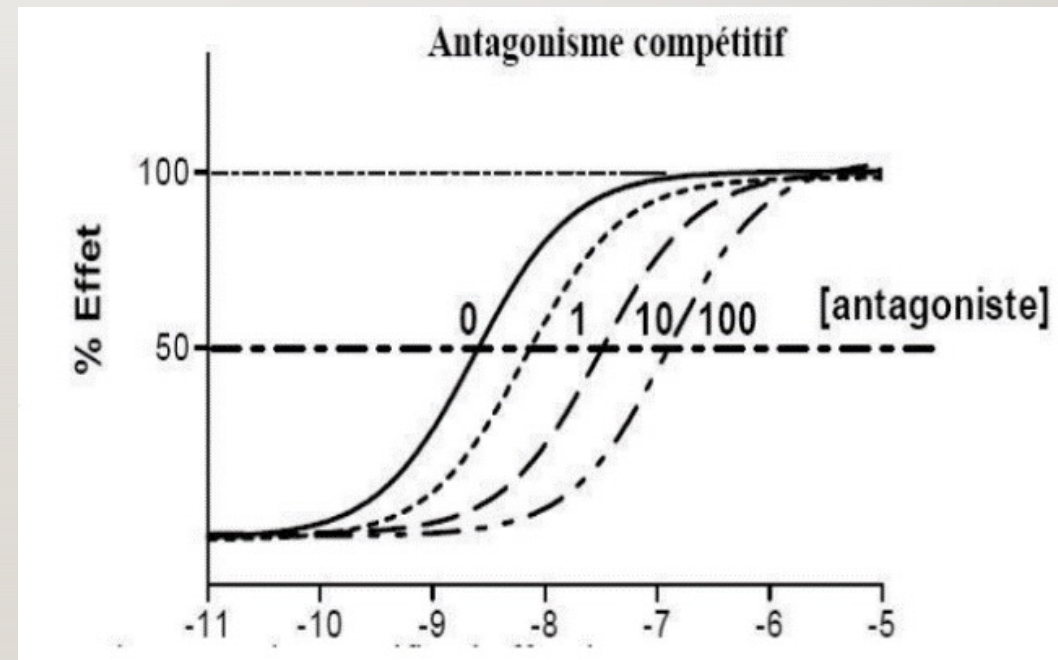
→ Diminution de l'efficacité

- Antagonisme **insurmontable**



ANTAGONISME COMPÉTITIF

- Compétition entre l'agoniste et l'antagoniste pour la liaison sur le même site.
- En présence d'antagoniste, il faut augmenter les doses de ligand pour obtenir le même effet qu'en son absence.
- L'effet maximal peut toujours être obtenu à des **concentrations plus élevées**
- → Antagonisme **réversible** ou **surmontable**



ET MERCI DE VOTRE
ATTENTION ❤️

