



DISTRIBUTION

= répartition du produit administré dans l'organisme à partir de la circulation générale :
homogène ou **hétérogène**

La D est le processus de **transfert réversible** du PA, **à partir de la circulation sanguine** vers l'ensemble des tissus et des organes
Les paramètres PK qui décrivent le processus de distribution d'un PA dans l'organisme est le **volume apparent de distribution V_D** et la **liaison aux protéines**.

Donc phénomènes à 2 niveaux :

- Distribution sanguine ou plasmatique
- Distribution dans les tissus

- Passage transmembranaire (lipophilie/ transporteurs/passif)
- Perfusion tissulaire (\neq selon les organes)
- Fixation réversible du PA aux macromolécules sanguines ou tissulaires

Elle décrit la **vitesse** et l'**importance de la distribution tissulaire** d'un médicament. Elle est déterminée essentiellement par la dissolution dans les graisses et la liaison aux protéines.

Intérêt ?

- Comprendre les différences de **rapidité d'action**
- Explique la **rémanence** : un mdc ayant une longue durée de vie dans l'organisme ou qui se concentre dans un compartiment spécifique aura potentiellement une toxicité majorée.
- **Orienté le choix d'une molécule** en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique
- Influence la **demi-vie d'élimination** d'un mdc

➔ Distribution Vasculaire

Des tissus **les plus** vascularisés vers les tissus **les moins** vascularisés : on peut atteindre un **équilibre homogène de distribution** après **plrs injections**, bien que certains mdc auront tjrs une **distribution hétérogène**.

➔ Distribution Sanguine

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

Lié	non obligatoire lié aux éléments figurés du sang ou aux p° plasmatiques Sauf exception, la liaison est réversible et rapide <ul style="list-style-type: none"> ▪ Equilibre dynamique : forme libre et liée constante ▪ Loi d'action de masse : $mdc\ libre + prot\acute{e}ine \leftrightarrow mdc\text{-}prot\acute{e}ine$. La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée. <i>Ex : mdc 90% forme liée, 10% forme libre, au fur et à mesure que la forme libre diffuse vers les tissus, une partie du mdc liée passe sous forme libre pr respecter la proportion 90/10</i> → quand la liaison est irréversible (rare) il faut la dégradation de la protéine avec qui il est lié pr que le mdc soit libéré Rappel! : Ne peux pas traverser les membranes plasmiques ☹️
	Non lié : Libre, correspond à la forme hydrosoluble

Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur :

Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliqués dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son récepteur, par exemple :

- Forces de Van Der Waals
- Forces ioniques
- Liaisons hydrogènes
- Liaisons covalentes (en général irréversible) : rare ++

Liaison des mdc aux protéines plasmatiques :

$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{K_a}{K_d} \quad + K \uparrow + \text{la liaison est stable}$$

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]} \quad \text{ou } f_u = 1 - f$$

avec f = fraction liée et f_u = fraction libre

☛ Connaître le % de liaison aux protéines ne suffit pas pour juger de l'efficacité du produit pharmaceutique ! Il faut aussi connaître la **constante d'affinité ou de dissociation d'un principe actif**

→ si on a une K_a (d'association) < K_d (dissociation) : même si le médicament est fortement fixé, le médicament pourra être relargué par la protéine.

Liaison aux protéines plasmatiques et interaction médicamenteuse :

Attention aux interactions possibles par compétition entre les substances qui se lient aux mêmes sites : **déplacement** d'une première substance par une autre qui se lie au même site (si affinité + forte)

La fixation aux protéines est une forme de **stockage** (Ø activité) : si déplacement par un autre mdc = risque surdosage !

Exemple : le dicoumarol (AVK, anticoagulant oral) et plusieurs anti-inflammatoires (AINS), anti-diabétiques oraux, qui se fixent sur les mêmes sites. Risque d'interactions si associés.

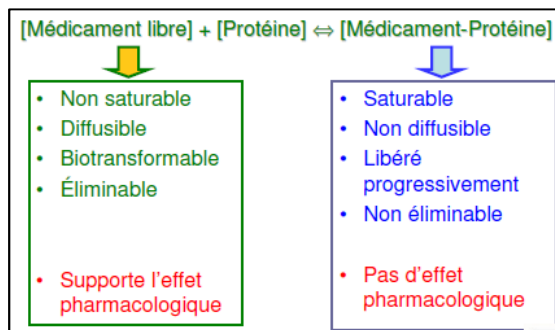
Les protéines plasmatiques concernées :

Albumine	La plus présente quantitativement, lie de très nombreuses substances Lie surtout les acides faibles
α_1-glycoprotéine	Lie surtout les bases faibles
Transcortine	Lie le cortisol

+ **yglobuline** et **immunoglobulines**....

→ Toutes les p° circulantes dans le sang sont susceptibles de fixer des médicaments.

En récapitulatif :



Conséquences de la fixation :

- Diffusion tissulaire **retardée**, plus lente (sauf si affinité tissulaire supérieure à la plasmaticque ++)
- **Prolongation du temps de présence** dans l'organisme (sauf si affinité pr l'organe d'élimination est supérieure)

→ La forme liée ne peut ni être distribuée, ni être éliminée ☛☛

Intérêt en pratique :

- Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques
- **Risque d'interactions médicamenteuses**
 - **Peu d'impact** si c'est le seul processus concerné
 - Pertinence clinique si processus d'élimination altérés également (par le mdc interfèrent lui-même ou altération physiologique ou pathologique)
 - si 2 mdcs avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation

Ces protéines sont soumises à des variations :

Syndrome néphrotique	↓ importante de la quantité de protéines dans le sang Un mdc qui se lie normalement aura sa fraction liée diminuée. = ↑ forme libre : élimination accrue/activité accrue/voire toxicité (généralement impact modéré)
Nouveau-né	L'albumine du nouveau-né n'a pas les mêmes caractéristiques de fixation que l'adulte Variation physiologique se traduisant par une modification des \neq de c° sanguine. Besoin d'un certain temps de maturation de l'albumine.

➔ **Distribution tissulaire**

Généralités :

Le mdc doit atteindre son site d'action pr produire l'effet pharmacologique.

Il atteindra tous les tissus dans lequel il est capable de diffuser (stockage ou effets latéraux voire toxicité).

La forme libre peut diffuser dans les tissus selon :

- **Affinité respective tissu-protéine plasmaticque**
- Affinité particulière : accumulation tissulaire (élimination plus lente, voir toxicité)
- Caractéristique du PA : PM, ionisation, coeff de partage
- Irrigation des organes : plus un organe est vascularisé, plus grande est la quantité de mdc qu'il peut recevoir
- Structure de la barrière tissulaire : Certains tissus sont plus « protégés » :
 - Protection efficace des organes et tissus (SNC, testicules, ...)
 - placenta : relatif
 - difficulté d'accès des mdcs, administration « in situ »

Liaisons aux protéines tissulaires

Elimination/distribution non restrictive	ex : propranolol (β -bloquant): affinité enz hépatique > protéines plasmatiques
Elimination/distribution restrictive	ex : ac valproïque (mdc antiépileptique) Affinité protéines plasmatiques > protéines tissulaires

Système nerveux central et volume de distribution

- Le SNC est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible
- La pénétration et la sortie d'une drogue dans le SNC est liée à sa **lipophilie** et son **affinité pr certains transporteurs**
- Exemple : les différences dans le début et la durée de l'action de la morphine et du fentanyl peuvent s'expliquer par le fait que le fentanyl est 100x plus soluble que la morphine

➔ Paramètres quantitatifs

- Pourcentage de liaison protéines plasmatiques
- Niveau affinité de cette liaison (protéine sang, protéines ciblée par le mdc...)
- Rapport c° tissus/sang (**coeff de pénétration** : plus spécifique)
- **Volume apparent de distribution (VD)** : moins spécifique

Le Volume de distribution

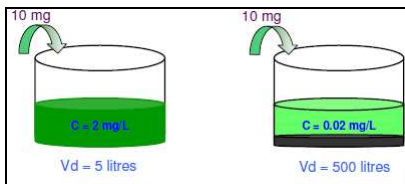
$$c = Q/V_d$$

→ V_d = volume de distribution ; $C = c^\circ$ dans le compartiment central (=compartiment en équilibre d'échange rapide avec le sang) ; Q = quantité dans l'organisme

On parle de **Volume apparent de distribution** :

= c'est volume dans lequel devrait être dissous le mdc pr être partout à la même c° que dans le plasma.

☛ Ce paramètre ne nous informe pas de la localisation du mdc quand il sort du sang.



Ex : on a un cristalliseur dans lequel la quantité de liquide avec colorant est connue, on mesure la c° du colorant dans le cristalliseur.

→ On peut en déduire le volume de liquide qu'il y a dans le cristalliseur.

Si on rajoute un peu de charbon actif (absorbe molécules du colorant), on observe une même quantité d'eau, mais il y a une **différence énorme de volume de distribution** car on réduit la c°

Dans organisme mdc = colorant, eau = sang

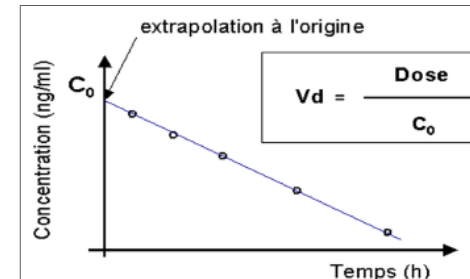
Donc :

Le Volume **apparent** de Distribution nous renseigne que le mdc sort du sang pr aller qlqe part, mais on a aucune idée s'il est allé dans l'organe visé.

C'est le facteur de proportionnalité entre la quantité de mdc présente dans l'organisme au temps t (A_t) et la concentration $C(t)$: **$V_d = A_t/C_t$**

Modalités de calcul du volume apparent de distribution

- Graphiquement avec **$V_d = \text{dose}/C^\circ$** (pour un système monocompartimental)
- Par résolution d'équation, selon la formule **$V_d = CL/k_e$** (avec CL = **clairance** et k_e = **pente d'élimination**)



→ on estime le V_d par extrapolation de la c° à l'origine

→ Si on veut un V_d exacte, il faut le calculer avec un mdc injecté par voie IV (ici : V_d calculé après IV)

/!\ valable pr une distribution simple monocompartimentale

Diversité des volumes de distribution :

- Il y a des mdc qui diffuseront bien avec de grands V_d et d'autres avec un V_d peut important.
- Les unités sont en **L/Kg**
- Si $V_d < 10$ L** : Le mdc reste dans le compartiment sanguin
- A l'opposé, on pourra retrouver des mdc avec un **$V_d > 50\,000$ L**. Le mdc se distribue dans des tissus réservoirs. La seule méthode pour localiser le mdc consiste à faire des **dosages in situ**.

Volume du compartiment et volumes physiologiques de l'organisme :

- Quand on **connait les valeurs des V_d physiologiques**, on peut comparer les volumes apparents de distribution à ces données.
- Cela nous permet de savoir si un mdc va pénétrer dans les \emptyset ou rester dans le milieu interstitiel

METABOLISME

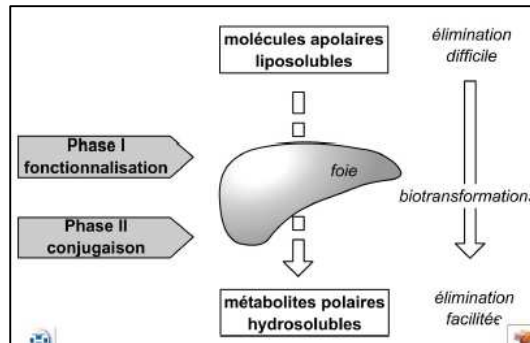
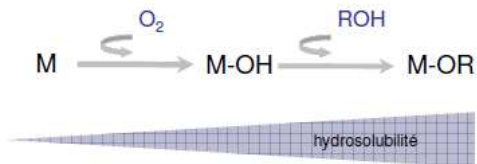
= Ensemble des biotransformations que va subir le mdc. Non obligatoire ♥

- modification de la structure chimique (**type I**)
- transformation du PA en métabolite(s) plus hydrosolubles, éliminables dans les urines
- réactions enzymatiques
- principalement au niveau du foie (+ intestin, poumons, reins...)
- concourt à l'élimination car le mdc en tant que tel disparaît de la circulation

Rôle Des Cytochromes P450 :

- Biotransformation des subs endogènes : cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires.
- Biotransformation de médicaments (réaction de phase I)
- le **CYT P3A4** métabolise 50% des mdc ♥
- Réaction d'oxydoréduction par transformation du site actif du cytochrome en état ferrique (3+) ↔ ferreux (2+) ou inversement

Les phases de métabolisation



On distingue deux types de biotransformations :

Phase I Phase de fonctionnalisation	Essentiellement représentées par la superfamille des CYP450 . Nombreuses isoenzymes (grande homologie de structure, mais ≠ structurales et fonctionnelles) <u>Classification de Nebert des CYP</u> : superfamille génique/famille/sous-famille/isoE/variant allélique Modification de la structure la molécule = créat° d'un groupement fonctionnel : oxydation, réduction, hydrolyse
--	--

les différentes réactions :

Oxydation par un cytochrome P450	Oxydation aliphatique
Autres réactions d'oxydation	Oxydation aromatique
Réduction	
Hydrolyse d'ester, d'amide, de liaison peptidique	N-oxydation S-oxydation

→ on obtient tjrs un métabolite + hydrosoluble que la molécule mère

→ les métabolites peuvent encore avoir une activité pharmacologique ou une toxicité

→ un même mdc peut être métabolisé par plusieurs CYP

Objectif : **rendre plus hydrosoluble la molécule**

Ajout de groupements-conjugaison : le mdc se lie à une **molécule endogène** à l'aide de transférases

Glucoronidation ♥	UDP-glucuronyl-transférases (classification similaire, ex : UGT1A1*28)
Sulphoconjugaison	Sulfo-transférases
Acétylation	N-acétyl-transférases
Conjugaison glutathione	Glutathion-S-transférase

→ les molécules rajoutées sont des molécules de « **détoxications** »

→ les métabolites n'ont plus d'activité pharmacologique !

→ ttt des tentatives de suicide par autolyse (TS médicamenteuses) : on administre des mdc (acétylcystéine) accélérant ces réactions par une élimination + rapide

Objectif : **détoxication et meilleure hydrosolubilité du mdc**

♥ les deux phases peuvent être indépendantes ou couplées ♥

Si elles sont couplées, la phase de fonctionnalisation est la 1ère phase de métabolisme
Les métabolites obtenus subiront dans un 2ème temps une réaction de conjugaison

Caractéristiques de la métabolisation

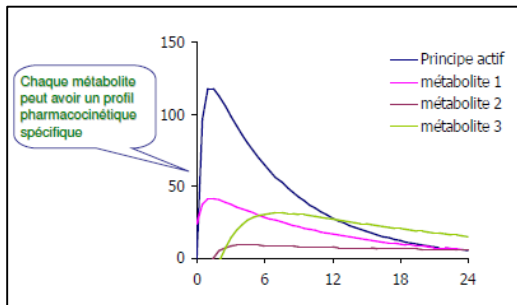
Résultat du passage par les deux phases : production d'un dérivé conjugué hautement soluble qui permet

- **L'élimination rénale** (en particulier par sécrétion tubulaire active pour certains conjugués anioniques)
- **L'élimination hépatique** via élimination biliaire (la molécule à éliminer sera alors glucoronidée)

Lieu de métabolisation

Le Principal tissu responsable du métabolisme des xénobiotiques est le **Foie**. Mais on retrouve aussi les reins, le TD, les poumons, la peau, les enzymes plasmatiques ... ect.

Caractéristiques des métabolites :



Chaque métabolite pourra avoir son propre profil pharmacocinétique et modifié celui de la mère (↓ présence molécule mère)

Les **profils PK** vont dépendre :

- De la molécule mère
- De ses caractéristiques PK propres liées à la physicochimie

Ils peuvent être :

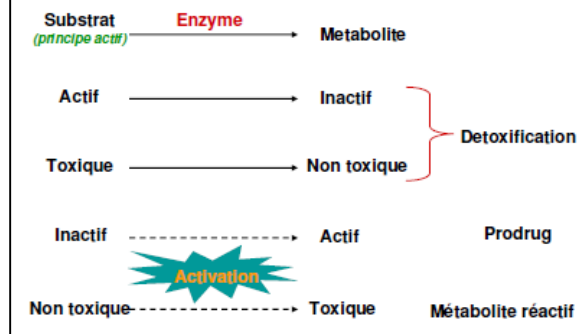
- **Nombreux** (réactions enzymatiques en cascade)
- **Inactifs** ou moins actifs que le mdc initial
- aussi **actifs** ou plus actifs que le mdc initial
- **toxiques** (ex : paracétamol)

Ce processus peut :

- **modifier l'activité** des mdc (pro-médicaments)
- **faciliter leur élimination**
- permettre la **neutralisation** de substances toxiques

Mais :

- produire des **substances toxiques (métabolite réactif)**
- être modifiés par divers facteurs, avec des conséquences sur les effets du mdc



Facteurs de variation

Le **Métabolisme = Enzymes** avec :

- Des inhibitions, inductions, interactions médicamenteuses...
- L'influence des gènes, environnement
- Variabilité inter- et intra-individuelle

Il existe une **grande variabilité interindividuelle** dans la prise en charge de certains médicaments.

Mécanismes inductions/inhibition

INDUCTION	INHIBITION
<p>Exposition au médicament ↗ Exposition au métabolite ↗</p> <p>INDUCTION</p>	<p>Exposition au médicament ↗ Exposition au métabolite ↘</p> <p>INHIBITION</p>
<p>= interaction avec un autre mdc qui ↑ la quantité d'E disponible</p> <p>Les conséquences d'une induction du métabolisme d'un mdc donné sont une accélération (parfois considérable) de l'élimination du mdc (↑ de sa clairance orale)</p> <p>Il s'en suit une ↓ des c° plasmatiques → <u>si métabolite - actif</u> : ne ↓ de l'efficacité clinique voir une disparition de l'effet → <u>si métabolite + actif</u> : ↑ efficacité effets pharmacologiques (risque toxicité ++) (cas particulier du prodrug)</p>	<p>= interaction avec un autre mdc qui entre en compétition avec, ou inactive, la même isoenzyme <i>Il ne s'agit pas d'un mécanisme de répression de gène !</i></p> <p>La plupart des substances qui inhibent des E du métabolisme des mdc sont d'autres mdc.</p> <p>Les conséquences d'une inhibition du métabolisme d'un mdc donné sont un ralentissement (parfois considérable) de l'élimination du mdc (↓ de sa clairance orale).</p> <p>Il s'en suit une élévation des c° plasmatiques → <u>si métabolite - actif</u> : ↑ efficacité clinique, risques toxicité → <u>si métabolite + actif</u> : ↓ efficacité clinique (cas particulier du prodrug)</p>

→ on doit tenir compte des \neq effets inducteurs/inhibiteurs lors de la prescription, en \uparrow ou \downarrow la posologie du substrat afin de rester dans les zones de c° tolérables.

Ex : Interêt du Ritonavir (RTV) en Boster

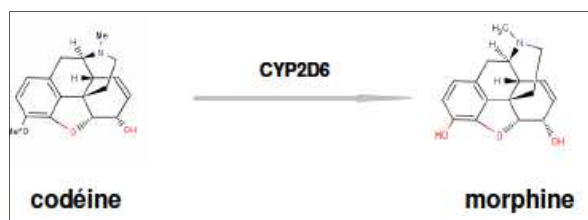
Certains inhibiteurs de protéases (mdc antiVIH) marchent très bien in vitro mais pas en vivo. Car ils sont Substrat de protéine p-Gp et des cytP450 = peu quantité mdc actif dans le sang.

Des mdc sont **substrat et inhibiteur** de la p450 et de la p-GP dont **Ritonavir®** = capacité à bloquer p-GP + cytP450. Il rend alors le mdc antiVIH plus efficace

Polymorphisme Génétique :

Tous les CYP sont concernés.

Ex codéine



La codéine (antitussif à la base) est transformé par le **cyt 2D6** en **morphine** pr calmer des douleurs (antalgique), elle permet de ne pas avoir recours à la morphine (\emptyset dépendance). Mais si mutation sur gène 2D6 = Enzyme non fonctionnelle, on perd l'activité antalgique (il ne reste que l'activité de départ : antitussif) = ttt inutile contre la douleur

Ex : isoniazide :

Utilisé initialement dans le ttt de la tuberculose, elle est éliminée de l'organisme par acétylation, or un grand nombre de patients ne sont pas capables de l'acétyleur.

Ce qui nous a permis de classer la population en 2 catégories :

acétyleurs lents	Risque de donner une dose trop élevée → accumulation, toxicité
acétyleurs rapides	Risque de donner une dose trop faible → élimination trop rapide avant d'observer les effets

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 modifications du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies - interactions médicamenteuses - facteurs génétiques

ELIMINATION

= **Disparition du mdc de l'organisme** : (Métabolisme), Elimination proprement dite
= sortie de l'organisme

Les voies d'élimination sont:

Rénale	La plus courante. Le mdc subit différentes phases du métabolisme destinées à rendre plus hydrosoluble le mdc au niveau du foie, in fine éliminé via le rein
Hépatique	Si les métabolites passent par voie d'excrétion biliaire
Autres voies	Poumon (air exhalé), Peau (sudation), Tube digestif (sécrétions digestives), Salive, Lactation, ect...

➔ Clairance systémique

= **volume de sang totalement épuré en mdc par unité de temps ♥ (mL/min ou L/H)**

→ plus la clairance est élevée plus les capacités d'élimination du mdc par l'organisme est importante

Calcul de la clairance systémique :

Après injection par voie IV	$CL = \frac{\text{dose IV}}{AUC_{\text{plasma}}}$
Après injection per os	$CL = \frac{F \times \text{dose orale}}{AUC \text{ après per os}}$ → quand on utilise la voie orale : facteur correctif = la biodisponibilité (F)

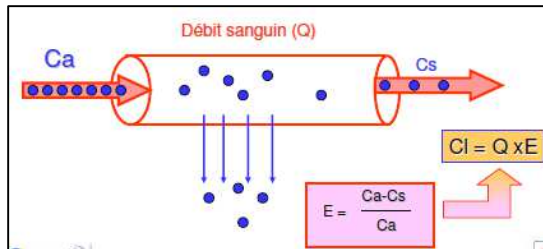
Elle est la **résultante de toutes les clairances** que l'on peut avoir dans l'organisme.

$$CL_{tot} = CL_{rénale} + CL_{hépatique} + CL_{autres}$$

Elle permet uniquement de nous renseigner sur les capacités de l'organisme à éliminer le mdc, mais **ne donne pas de renseignement sur le(s) site(s) d'élimination**.

Autre méthode de calcul :

$$CL_{organe} = \frac{\text{vitesse élimination}}{C_{site d'élimination}} = \frac{Q_{organe} \times (C_{entrée} - C_{sortie})}{C_{entrée}} = Q \times E$$



Coefficient d'extraction (E):

Il nous renseigne sur la capacité d'extraction de l'organisme ou d'un organe.

$$E = \frac{C_{entrée} - C_{sortie}}{C_{entrée}}$$

E est compris entre 0 et 1.

Si $E=1 \rightarrow CL_{max} = Q$, donc l'organe en question extrait tout le mdc du sang.

➔ Clairance hépatique

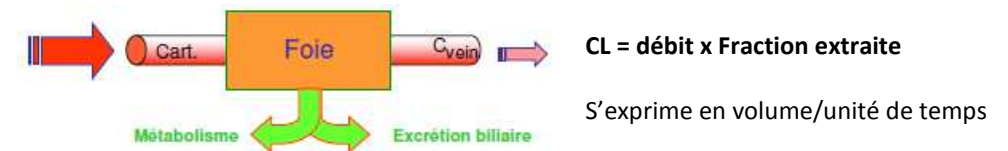
Pour calculer spécifiquement la clairance du foie :

$$CL_{hép} = CL_{métabolisme} + CL_{excrétion\ biliaire}$$

Avec :

Clairance excrétion biliaire	<p>Lorsque le mdc est éliminé par le foie, il est excrété par la bile. Il y a possibilité de résorption du mdc au niveau de l'intestin :</p> <p>Cycle entéro-hépatique :</p> <p>Foie (canalicules biliaires) → passage dans la vésicule biliaire → TD → réabsorption (CEH) ou élimination fécale</p> <p>L'excrétion biliaire concerne surtout les grosses molécules et les métabolites sous forme conjugués.</p> <p>Elle fait intervenir des transporteurs au niveau des canicules biliaires.</p>
Clairance métabolisme	Elle correspond à l'activité des enzymes de biotransformation hépatique.

Méthode de calcul (à l'aide du coeff d'extraction) :



Se mesure au niveau de :

- **L'artère hépatique** : porte d'entrée
- **La veine hépatique** : sortie

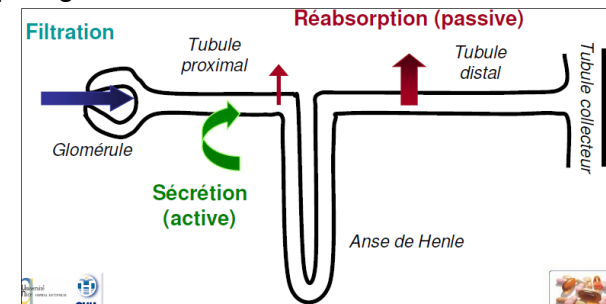
Ce qui a disparu entre les deux est soit éliminé grâce au métabolisme, soit excrété par la bile.

On peut classer les mdc en fonction des **coeff d'extraction** :

$E < 0,3$	la clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque (due au métabolisme des mdc)
$0,3 < E < 0,7$	la clairance hépatique dépend de la fraction libre , de la clairance intrinsèque (=activité enzymatique) et du débit sanguin hépatique
$E > 0,7$	La clairance hépatique en dépend que du débit sanguin hépatique . Ce dernier est le facteur limitant de l'élimination.

➔ Elimination rénale

♥ C'est le principal organe d'élimination des médicaments et de leurs métabolites ♥



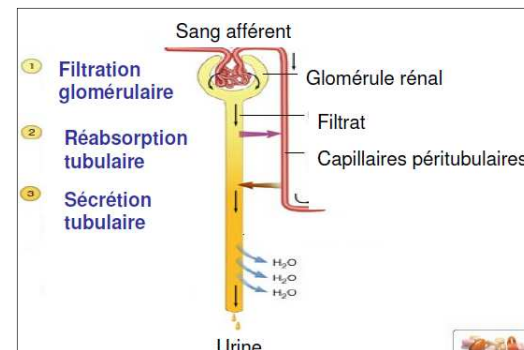
→ L'élimination de fait au niveau de chaque unité fonctionnelle (= **néphron**)

Trajet du mdc :

- 1) GLOMERULE : filtration du mdc pour passer dans le néphron (forme libre).
- 2) TUBULE PROXIMAL : possibilité de **sécrétion tubulaire** du mdc (ou autres molécules) de manière **active**
- 3) ANSE DE HENLE
- 4) TUBULE DISTAL : possibilité de **réabsorption passive** (mdc non ionisé) + sécrétion tubulaire
- 5) TUBULE COLLECTEUR : transport jusqu'aux urines

Circuit élimination rénale:

<p>(1) FILTRATION GLOMERULAIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Glomérule : endothélium fenêtré - Passage libre : PM<65000 Da et mdcs non liés - Clairance de filtration maximale = 120ml/min - Processus obligatoire pr tous les mdcs s'ils répondent aux critères de taille <p>→ on utilise la Créatinine (subit uniquement la filtration glomérulaire) pour calculer la CL_{totale rénale} : si CL supérieure à la théorique le mdc doit être éliminé par d'autre(s) organe(s) que le rein.</p>
<p>(2) REABSORPTION TUBULAIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Non obligatoire - Concerne les molécules qui ont été filtrées - Retour dans la circulation sanguine - Forme non ionisée ♥ - Diffusion passive : sensible au pH urinaire (degré d'ionisation) - Ralentit/retarde l'élimination : modifiable par alcalinisation ou acidification des urines <p>→ Ex : influence du PH : l'alcalinisation urinaire peut être recommandée comme première mesure thérapeutique dans les intoxications</p>
<p>(3) SECRETION TUBULAIRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Non obligatoire - Concerne les molécules : <ul style="list-style-type: none"> → qui n'ont pas (encore) été filtrées (passage par une voie collatérale) → qui ont été réabsorbées - Transport actif via transporteurs : Saturation/ Compétition/ <p>Risques d'interactions médicamenteuses</p>



Clairance Rénale : addition de plusieurs phénomènes physiologiques

$$CL_{\text{rénale}} = CL_{\text{fg}} + CL_{\text{sécrétion}} - CL_{\text{réabs}}$$

→ fg: filtration glomérulaire

→ sur le même principe que le foie, on aura un coefficient d'extraction rénal.