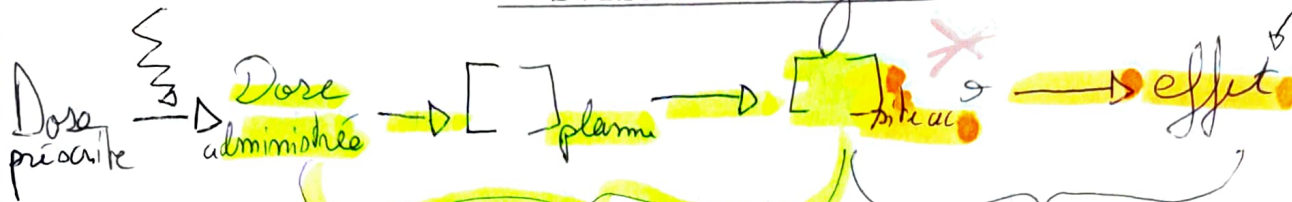


erreur + compléance

Pharmacologie

effet placebo
résistance



Objectif =

comprendre:

Pharmacocinétique

- 1° Absorption
- Distrib^o tissulaire
- Metabolisme
- Elimina^o

Pharmacodynamie

- 2° Interac^o médicament / récepteur
- Etat fonctionnel du syst. visé
- Sélectivité du médicament

Voies d'administrat^o: Intraveineuse ou Per os (oral) le + répandue

Absorb^o = arrivée jusqu'au sang ≠ Distrib^o = passage du sang au tissu cible

↓ f^o du moyen de passer les membranes: ① Diffusion K_p où K_p est le coefficient de part. "huile / eau"

Loi de Fick app^o à MP $\Rightarrow \vec{J} = -D \times K_p \text{ grad}(C)$ ex: 20% $\Rightarrow$ 20% ds MP 30% soluble
 $\log(K_p) = -2 \Rightarrow$ hydrophile $\log(K_p) = 5 \Rightarrow$ lipophile

② Charge $\Rightarrow$ diffusion Seule la forme non-ionisée d'un médicament peut passer la membrane. Et la majorité sont des Bases faibles permet de passer le duodénum qui a un pH de 8!
 $\text{pH} = \text{pKa} + \log\left(\frac{A^-}{AH}\right)$ (ou $\frac{B}{BH^+}$)

Transport actif: ex de la Pgp = P-glycoprotéine: pompe à efflux

Fait tt le contraire de ce qu'on souhaite en pharmacie:

* intestin: b abs. * reins: P-élimina^o * bbb: limite le passage est responsable de la résistance des tumeurs aux chimio

Distrib^o = f^o (taux de perfusion; type de capillaires) spécif. de l'organe

aux extrêmes: bbb capillaires et capillaires du foie

La substance a une fr^o libre $\Rightarrow$ amplitude de l'effet et une fr^o liée (à albumine, α_2 Glycoprotéine acide) $\Rightarrow$ durée de l'effet

Metabolisme du médicament = transformer une substance lipophile pour permettre l'excrétion par reins ou bile

- par le foie
- car: - il contient les enzymes appropriées
- il est très perfusé (1,2 port 0,4L syst / min)
- $\text{pH} \text{ Stot} \Rightarrow$ b v a b. Diprotiques du foie
- les épines st largement fenestrées + hépatocytes ont microvill $\Rightarrow$ Sechange

Metabolisme des médicaments par le foie

→ réaction de phase I par enzyme de phase I ∈ cytochromes P450 = oxydoréductases
nomenclature: CYPiAj — isoforme
famille — sous famille → 1 substrat → 1 isoenzyme CYPiAj

→ réaction de phase II (peut suivre une réaction de phase I)
= plus grosse transformation par des transférases, ds 50% des cas

Glucosyl
UGT, transférase
ou
SULT, Sulfonyle
transférase

⚠ les enzymes de phase I et II, ainsi que les transporteurs:

- peuvent être inhibés par inhibiteurs compétitifs
 - peuvent voir leur effet ↑ par un inducteur qui → transcrit de plus d'enzymes.
 - sont sujet à un polymorphisme génique ⇒ ⚠ aux doses grossières les personnes qui ont des variants
- ⚠ un métabolisme lent ⇒ il faut une dose + faible!

Rq: le foie est l'organe métabolisant principal, mais les CYP et UGT sont aussi présents dans l'intestin et les reins.

Élimination: excrétée par le rein:

- filtrée par le glomérule (pour la + part des médicaments)
car l'urine passe les molécules < 5000 Da (voire 50000 Da)

⚠ certains médicaments peuvent être réabsorbés en fonction de leur pH!
Car l'urine est de pH + concentrée ⇒ inversion du gradient

ex: amine pKa 6,5 à pH 7 3x plus présente en non chargée ⇒ peut repasser

Bilan: le pH de l'urine est capital et peut impacter sérieusement des médicaments

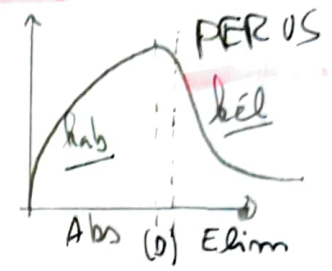
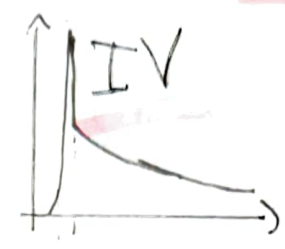
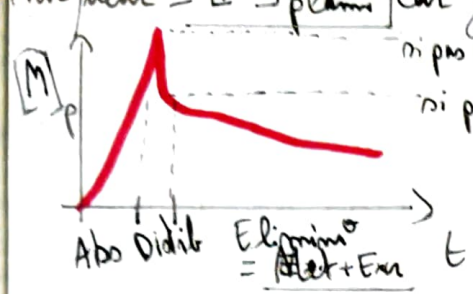
- Récrétion tubulaire par des transporteurs spécifiques

Pharmacocinétique

= ce que le corps fait au médicament

ADME = Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

Manqueme = $[M]_{plasma}$ car facile à mesurer
ni pas d. pas e.
ni pas e.



Cinétique d'ordre 0: $V_{elim} = \text{conste}$ ex: alcool

Cinétique d'ordre 1: $V_{elim} = k[M]_p$! c'est LA cinétique appliquée aux médicaments.

$$\frac{dC}{dt} = -k_{el} C \Rightarrow C = C_0 e^{-k_{el} \cdot t} \quad \Delta \quad V_{el} = f(C) \text{ linéaire !! piège.}$$

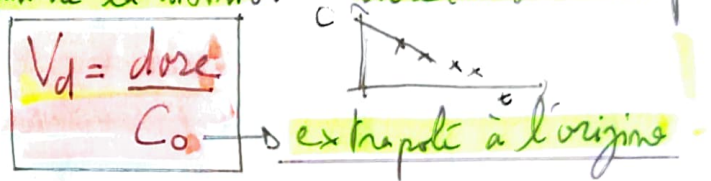
Méthode: régression linéaire $\ln\left(\frac{C}{C_0}\right) = -k_{el} t$ Rq: échelle semi-log permet aussi.

! Administré Per Os,

$$\frac{dX_p}{dt} = k_a F D \cdot e^{-k_{el} t} - k_{el} \cdot V_d \cdot C_p$$

Distrib: généralement rapide, à la fin de la distrib dose (mg) $\propto [C]_{plasma}$

! $V_d =$ volume de distrib apparent



- Rq: Di M reste ds le plasma $V_d \approx V_{sg}$
ex: héparine
si M $\rightarrow$ eau corporelle $V_d \approx 50L$!
ex: antitbio
si M $\rightarrow$ tissus (lipophiles) $V_d \approx 1000L$!
ex: psychotropes

! Pas un volume physiologique c'est un volume fictif

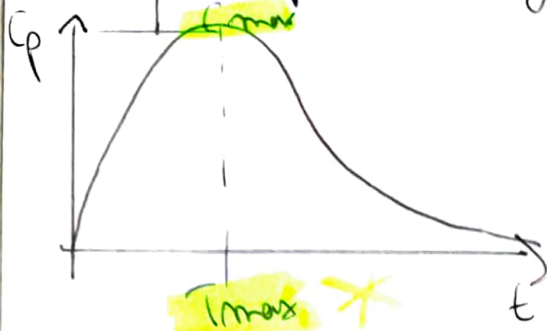
Elimina = Métabolisme + Excré
Ni pas par transformé disp par excré

Clairance totale = $\sum \text{clairance}$ = clairance hépatique + clairance rénale
Co/métabo Co/urine

Unité ml/min $\Rightarrow \frac{dX}{dt} = -Cl \times C_p$ Rq $\frac{dC_p}{dt} = -k_{el} C_p \Rightarrow CL = k_{el} V_d$

Rq: $t_{1/2} = f(k_{el})$ ou graphiquement entre 2 pts
 $t_{1/2} = f\left(\frac{CL}{V_d}\right)$! $\frac{\ln 2}{k_{el}}$ ces 2 pts ! car pas fonction de C!
 $t_{1/2} = \frac{V_d \ln 2}{CL}$

Aborp^e (si per os only)



⚠ PAS estomac

Aborée par le I.G.

↓
Effet de premier passage (Foie), métabolisme

↓
Systémique

Def: T_{max} = time d'absorption

$$Expos_{(AVC)}^{\circ} = C_0 \times t_{p\text{expos}}^{\circ} = \int_{C_0}^{\infty} dt = \frac{C_0}{k_{el}}$$

(ou méthode trapézoïdale)

$$\frac{C_0}{k_{el}}$$

biodisponibilité (F) = $F = \frac{AVC_{oral}}{AVC_{iv}}$

ex 50-50% bon, 20% mauvais

paracétamol 90% ≠ morphine 30%

↳ devrait tripler la dose!

⇒ coût hémeifrice...

$F = \int$ {
gastro-intestinal
passage paroi gastro-intestinal
premier passage hépatique
général → libère principe actif

Cinétique des doses répétées et maintien d'une CSS

Régime permanent est atteint au bout de $4 \times t_{1/2}$ (car $0.5^4 < 10\%$)

Notamment de le cas d'une perfusion $C_p \uparrow$ jusqu'à SS où $Vel = V_{pay}$

$\hat{a} t_{1/2}$
 $C_p = 90\%$
 C_{ss}

La concentr^e C_p est prop à la dose administrée $\Rightarrow C_p = \frac{D}{V_d} \Rightarrow$ On peut faire des
Au bout de $4 \times t_{1/2}$ On a le steady state prédic

Doses répétées à interval de temps $\tau < 7t_{1/2} \Rightarrow$ Accumulation!

On atteint toujours l'équilibre au bout de $4 \times t_{1/2}$

mais $C_{ss_{or}} = \int \left(\frac{\tau}{t_{1/2}} \right) = \frac{C_0}{\tau \cdot k_{el}} = \frac{D}{\tau \cdot CL}$ Rq: Si $\tau = t_{1/2}$ $C_{ss_{min}} = 2 \cdot C_0$

Rq: En pratique pour obtenir une concentration souhaitée, on fait:

① Dose de charge = $C_0 \cdot V_d$ vire à remplir directement V_d souhaitée

② On prend une dose d'entretien = $(1-x) \cdot D_c$ à $\tau = t_{1/2}$

Rq: ⚠ ces principes de doses répétées s'appliquent AVSS; aux dose per os!

⚠ alcool, phénytoïne, salicylate → ordre 0 pas 1. Méthode N/A

Pharmacodynamique $\equiv [X]_{\text{site action}} \rightarrow \text{effet}$

⚠ l'effet pharmacologique dépend : mécanisme d'action + substance sur corps

1°/propriétés pharmacocinétiques ⊕ 2°/propriétés pharmacodynamiques ✕

Def: substance spécifique ne se lie que à 1 récepteur

* substance sélective: 1 récepteur préféré, mais en excès x se lie à d'autres

⚠ Il n'existe PAS de substance "absolument spécifique", au mieux hautement sélective

Cibles courantes: GPCR; ECR; Canal; Récepteur intra cell → ⊕ lent
↳ ⊕ rapide

Rela° concentra°-effet Δ Pas linéaire, plutôt hyperbolique $\text{Effet} = \text{Effet}_{\text{max}} \cdot \frac{C}{C + EC_{50}}$

fonction de:
 - frac° de récepteurs occupés
 - cinétique liaison medic/récepteur
 - processus cellulaire aval → en pratique le ⊕ limitant

Agoniste

⚠ a une activité intrinsèque

Se lie au m. endroit

→ (full) Agoniste m. effet

→ Ago. partiel (effet < endo)

→ Agoniste inverse: produit effet inverse à l'endogène

Antagoniste

✕ Pas d'activité/cascade

Se lie au m. endroit

→ Compétitif (↑ K_m)

→ Non-compétitif
 (abaisse la courbe (E_{max}))
 Change conforma° du récepteur de manière pseudo-irréversible

⇒ endo ne peut plus se lier
 antagoniste comp + X

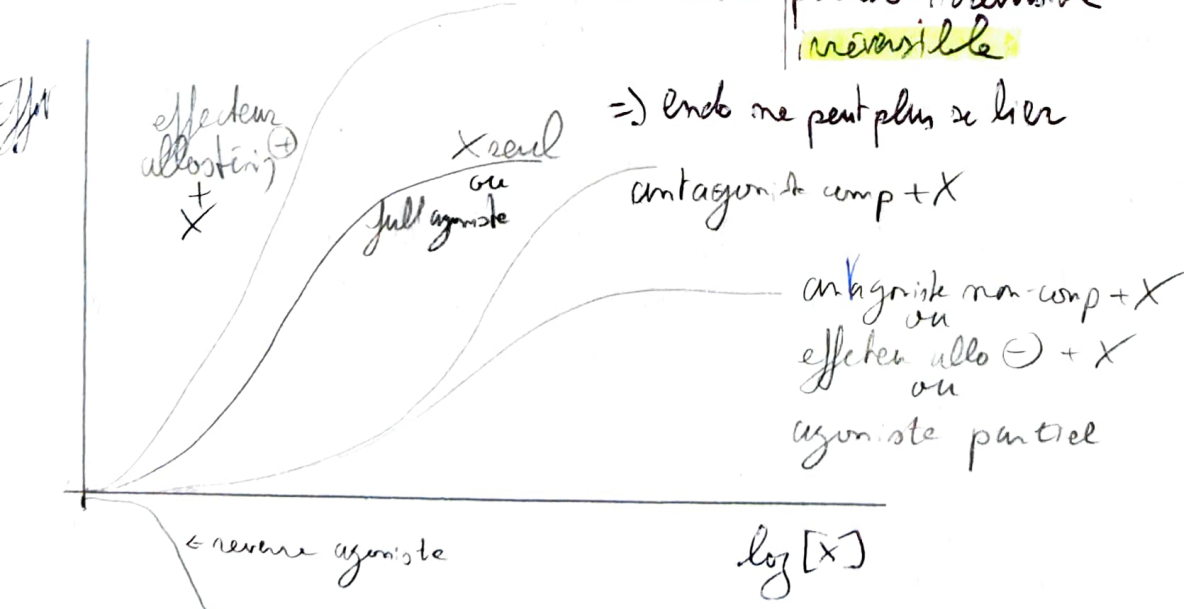
Effecteur allostérique +/-

Pas activité seul: module celle de endogène

Autre site

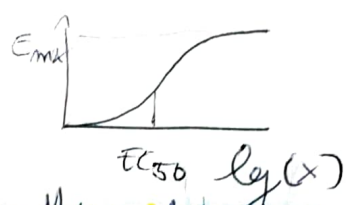
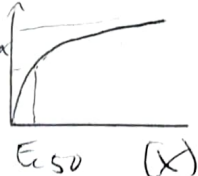
ex: benzo =

eff. allos ⊕ du GABA



Rela^e dose réponse : $= f(EC_{50}, Effet_{max})$

Δ EC_{50} est une concentration



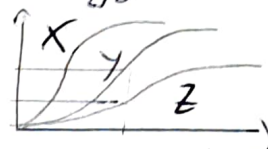
Efficacité $\leftrightarrow E_{max}$ $\equiv$ capacité d'une substance à produire un effet $\rightarrow$ activité intrinsèque

Puissance $\leftrightarrow EC_{50}$ (ED_{50}) $\equiv$ capacité à prod. effet m à faible [X] $\rightarrow$ affinité

Effet net dépend de l'efficacité et de la puissance

Δ Par définition les antagonistes n'ont PAS d'efficacité

Rg: Pz un antagoniste, la seule qualité requise est bonne affinité (car l'efficacité n'est pas définie)



X + puissance que Y

Y + efficace que Z

Y aussi puissant que Z

Développement nouveau médicament: Dose-effet in vitro = étape zéro mais Δ mécanisme compensatoire

$\oplus$ $\otimes$ mesurable faible; effet faiblement mesurable; suppression des mécanismes de compensation

$\ominus$ lésion de l'organe; perte du challenge physiologique; caractère artificiel de l'env.

Puis Dose-réponse animal; Dose réponse val. sain; test chez malade

Def: Marge thérapeutique = intervalle de concentration de X entre efficacité et toxicité

Plein elle est large, mieux c'est $[ED_{50}, LD_{50}]$ Δ fonction de l'âge

Def: index thérapeutique $\frac{LD_{50}}{ED_{50}} \rightarrow$ doit être le plus grand possible ex: anesthésie

Effets indésirables

Type A (pharmacologiques)

$\neq$ Type B (Allergies)

le $\oplus$ fréquent
lié à l'effet pharmacologique attendu
qualitativement attendu
quantitativement exagéré
évitable (on s'y dose)

$\oplus$ rare ne dépend pas de la dose
inévitable (m à faible dose, présente)
imprévisible

Δ pas la 1^{re} fois mais la 2^e fois
La 1^{re} fois nécessite réaction immunitaire

ex: présence d'autres récepteurs ailleurs (le m) ex: atropa belladonna

manque de spécificité ex: neuroleptiques

fonction de l'âge

La anesthésie

Δ même en topique
ex: β_2 agoniste inhalé $\rightarrow$ avalé!

Adapt^e pharmacodynamique

Tolérance = oblige à dose plus élevée

à cause de 1^{re} Desensibilisation ou 2^e induit enzymatique

Dependance $\equiv$ syndromes de sevrage (effet mineur involu)

Addic^o $\equiv$ pas chez l'homme, induit sevrage mais pas

Desensibilisation récepteur (suite à) prolongée
Hypersensibilisation récepteur (suite à) prolongée

$\otimes$ congo
interruption
d'activité
à l'ATV
(suite à)
prolongée

Pharmacodynamie (1)

- ✓ Ce que le médicament fait au corps
- ✓ Etude du mécanisme d'action des substances
- ✓ Etude de l'effet positif ou négatif des substances en clinique
- ✓ Une substance agit par le biais de sa liaison à un récepteur
- ✓ Sélectivité: liaison préférentielle d'une substance avec un récepteur. Lorsque la substance est présente en grande quantité, elle « perd sa sélectivité » et se lie à d'autres récepteurs.
- ✓ Spécificité: liaison exclusive avec un récepteur.

Pharmacodynamie (3)

- ✓ Antagoniste non compétitif /pseudo irréversible ou irréversible: substance sans activité intrinsèque, dont la liaison avec le récepteur en modifie la configuration $\Rightarrow$ inhibition « irréversible » ou prolongée de l'effet.
- ✓ Effecteur allostérique: se lie à un site distinct du ligand endogène et peut soit en potentialiser, soit en diminuer l'effet.

Pharmacodynamie (5)

- ✓ 2 types d'effets indésirables:
- ✓ A: dose dépendants, prédictibles $\Rightarrow$ diminution des doses.
- ✓ B: non dose dépendants, imprévisible $\Rightarrow$ arrêt de la substance
- ✓ Tolérance: adaptation de l'organisme à la présence continue d'une substance. Nécessite une augmentation des doses pour avoir le même effet.
- ✓ Dépendance « pharmacologique »: se manifeste chez tous les sujets par un syndrome de sevrage à l'arrêt brusque.
- ✓ Syndrome de sevrage: ensemble des symptômes qui surviennent au moment de la privation d'une substance qui induit une pharmacodépendance.

Pharmacodynamie (2)

- ✓ Agoniste: substance ayant une activité intrinsèque qui, une fois liée à le même effet que le ligand endogène.
- ✓ Agoniste partiel: substance ayant une activité intrinsèque moins importante que l'agoniste $\Rightarrow$ déclenche partiellement l'effet.
- ✓ Agoniste inverse: substance avec une activité intrinsèque, sa liaison avec le récepteur produit un effet différent (souvent opposé) à celui produit par la liaison ligand-récepteur.
- ✓ Antagoniste compétitif: substance n'ayant pas d'activité intrinsèque, mais qui prend la place du ligand endogène $\Rightarrow$ inhibition réversible de l'effet le temps de la liaison de l'antagoniste.

Pharmacodynamie (4)

- ✓ Efficacité: définie par E_{max} sur la courbe dose-réponse, dépend de l'activité intrinsèque de la substance.
- ✓ Puissance: définie par l' ED_{50} sur la courbe dose-réponse, dépend de l'affinité de la substance pour le récepteur.
- ✓ Marge thérapeutique: différence entre la courbe dose-réponse et la courbe dose-effet toxique.
- ✓ LD_{50} : dose à laquelle 50% des animaux meurent.
- ✓ Index thérapeutique: se mesure chez l'animal: LD_{50} / ED_{50}



Pharmacodynamie (6)

- ✓ Dépendance psychologique ou addiction: ne survient pas chez tous les sujets exposés à la substance et va bien au-delà des manifestations du syndrome de sevrage à l'arrêt brusque de la substance.