

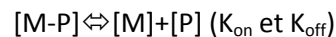
Distribution

L'objectif du PA est d'arriver dans le sang pour diffuser à l'extérieur du système vasculaire (lipophile et affinité avec certains transporteurs)

On va décrire la vitesse et l'importance de cette distribution tissulaire, le facteur dissolution dans les graisses, ces facteurs expliquent :

- Différence entre les médicament dans la rapidité d'action
- Rémanence ou accumulation dans l'organisme → toxicité
- Orientation dans le choix d'une molécule
- Demi-vie du médicament

Le médicament, dans le sang rencontre des protéines, il pourra s'y fixer (dépend des mdc), ou pourra se fixer sur les éléments figurés du sang. Donc 2 formes de mdc : fixé à la prot et libre. La liaison est en général réversible → équilibre dynamique selon, la loi d'action de masse



Si une molécule libre de mdc quitte le sang, une prot libérera une molécule de mdc. Une prot ne traverse pas l'endothélium.

Le médicament lorsqu'il a passé l'endothélium pourra se fixer sur un Rc → effet pharma. Ou alors il se fixera sur une protéine sans intérêt → peut devenir toxique ou être éliminé.

$$K = k_a / k_d \quad f = [\text{mdc fixé}] / [\text{mdc total}] \quad f_u = 1 - f$$

Les interactions avec les protéines peuvent donner lieu à des interactions médicamenteuses (compétition donc un mdc peut devenir inutile s'il a une affinité supérieure à un autre qui diffusera bien mieux *anticoagulant oral et anti inflammatoires non stéroïdiens, etc*).

Plusieurs types de protéines concernées, la plus représentée est l'**albumine**.

La liaison est :

- Rapide
- Réversible
- Plus ou moins spécifique
- Parfois saturable et soumise à compétition

Un mdc lié ne diffuse pas et n'est pas éliminé !! Donc cela retarde mais n'empêche pas (à moins d'une très forte affinité) l'effet pharmacologique

On caractérise un % de liaisons aux protéines, rarement l'affinité, coefficient de pénétration [tissus]/[sang]

On peut observer des variations pathologiques des protéines plasmatiques (syndrome néphrotique, syrose,...) physio : albumine (celle du nouveau né est différente de celle de l'adulte). --> impact sur la pharmacocinétique du mdc

Une accumulation tissulaire est due à une trop forte affinité avec le récepteur. La répartition des médicaments dépend de la vascularisation de l'organe (os difficile à atteindre → on met un ion fluor) et de l'endothélium.

Le pH, le pKa jouent sur la liaison avec la protéine

On peut avoir une élimination **non restrictive (diffuse car liaison faible avec protéine)** ou **restrictive (reste dans le sang car liaison avec protéine forte)**

Rappel sur l'endothélium cérébral, endothélium non fenêtré, ...

Pour atteindre le SNC, le mdc peut passer grâce aux transporteurs ou être viré direct avec des pompes d'efflux. On retrouve ce type de barrière dans le placenta mais beaucoup moins efficace

Rapport dose/concentration

$V=Q/C_0$ avec V=volume de distribution et Q=dose administrée. Ce volume varie énormément en fonction des organes (répartition hétérogène) donc on parle de volume **apparent** de distribution. (ne pas oublier de prendre en compte le facteur de distribution) Il peut aussi être calculé graphiquement avec une concentration vue à l'ordonnée à l'origine. Ce volume varie en fonction des médicaments, ceux qui se distribuent le plus vont remplir les réservoirs (au cours du développement préclinique on détermine ces zones de réservoir). On peut comparer ce volume au volume physiologique d'eau (→Biophy).

Métabolisme

Ensemble des biotransformation que **peut** subir le médicament, il se divise en 2 étapes. Les métabolisations peuvent se faire à différents endroits (90% foie) → cytochromes p450 (intestinaux, hépatiques...) métabolisent plus de la moitié des mdc, il n'y a pas que les mdc qui sont métabolisés par le cyt p450, il y a aussi des substances **endogènes**, il existe aussi d'autres cytochromes (cyt 3/4) et un même mdc peut être métabolisé par **plusieurs** cytochromes.

2 grands types de biotransformations :

- Phase 1 : essentiellement oxydo-réductions, un peu d'hydrolyse, réactions de fonctionnalisation (ajoutent ou enlèvent une fonction) → **Hydrosolubilité (favorise élimination rénale et hépatique biliaire)**
- Phase 2 : ne modifient pas la structure, ajoutent une structure endogène (acide gluturonique(?)) au mdc grâce à des enzymes (qui peuvent être **induites** ou **inhibées**) → **Réactions de conjugaison**

Ces réactions peuvent être couplées (pas phase 1 forcément avant 2) et ne sont pas forcément réalisées. Ainsi la molécule mère devient un ou plusieurs métabolites.

Ensuite chaque métabolite prend une voie indépendante, pas forcément superposable avec celle de la molécule mère (caractéristiques différentes). Il peut ne pas y avoir de métabolite, 1 métabolite, 2, 3, etc... Ce processus peut aussi modifier l'activité des mdc, et certains mdc nécessitent cette phase de biotransformation (métabolite=PA) → promédicaments, un métabolite peut aussi être toxique (paracétamol) ou détoxifié.

→ Mdc+molécules accolées → induction du métabolisme → [mdc] baisse → perte d'efficacité

→ En présence d'un inhibiteur, on peut avoir une impossibilité de biotransformation car enzymes saturées et le mdc peut ne pas agir ou on peut avoir une apparition d'effets secondaires car surexposition au mdc. Ce phénomène peut se dérouler sur tout les cytochromes.

Dans certains cas on met à profit cette inhibition : pour améliorer les profil pharmacocinétique d'une drogue (ttt du SIDA), ainsi il y a beaucoup de mdc qui circule.

Il peut y avoir un **polymorphisme enzymatique** (problème génétique) qui peut dans certains cas poser des problèmes car le PA n'est pas synthétisé (codéine -> morphine)

CCL : l'intensité du métabolisme a des variations interindividuelles, la nature des métabolites formés est très variée, les voies enzymatiques également, il y a également des facteurs génétiques

Elimination

La voie la plus courante est l'élimination **rénale**, ensuite vient l'**hépatique (bile)**, puis les **poumons**, la **peau**, le **tube digestif**, la **salive**, le **nez**, le **lait maternel**.

2 paramètres : clairance, demi-vie

Clairance : Volume de sang qui pourra être complètement épuré d'une substance par unit é en temps (mL/min). C'est le rapport entre la dose administrée et l'exposition du malade au médicament → clairance **systemique** car elle est la résultante de toutes les clairances de l'organisme

!\Ne pas oublier de corriger le résultat que l'on obtient par le facteur de biodisponibilité, c'est pareil pour le volume de distribution.

→ **Clairance hépatique = clairance biliaire + clairance métabolique**

Mais par voie biliaire il peut y avoir réabsorption et repassage par l'intestin., elle peut contenir des métabolites, etc

Pour mesurer la clairance, on regarde la concentration à l'entrée (artère) et à la sortie (veine) de l'organe et on prend en compte le débit sanguin.

Coefficient d'extraction permet de classer les mdcs en 3 catégories

- >0.3 : très faible : (due par exemple à affinité trop importante) : donc c'est pas en amenant plus de mdc que ça va changer les choses, ça dépend du taux de **mdc libre**
- <0.7 : fort : la clairance hépatique **ne dépend pas que de la clairance métabolique**, elle **dépend du débit sanguin hépatique** !

Élimination rénale: au niveau du néphron où arrive le sang,

- **Filtration glomérulaire** (endothélium fenêtré) mais les protéines ne passent quand même pas. La capacité maximale de filtration est de 120 mL/min, donc si la clairance est supérieure, la voie d'élimination est soit sécrétée ou soit non rénale.
- **Réabsorption tubulaire** : peut permettre le retour dans le sang du mdc, diffusion peut être passive (sensible au pH), retarde l'élimination
- **Sécrétion tubulaire** (non obligatoire) concerne les molécules non encore filtrées ou réabsorbées, utilise mécanismes **actifs** → **interaction médicamenteuse**

La clairance rénale=clairance par filtration glomérulaire+clairance par sécrétion tubulaire – clairance par réabsorption tubulaire !!!!!