



Absorption :
Voies orale et rectale

PO: Facteurs modulant l'absorption



1. Désintégration de la formulation

- Selon la formulation (capsule, comprimé..)
- pH du milieu aqueux du suc gastrique

2. Dissolution du médicament

- Caractéristiques physicochimiques Rx et pH milieu
- Estomac pH acide
 - Rx acide : non ionisée (liposoluble)
 - Rx basique: ionisée (hydrosoluble)

3. Vitesse de vidange gastrique

- Variabilité interindividuelle

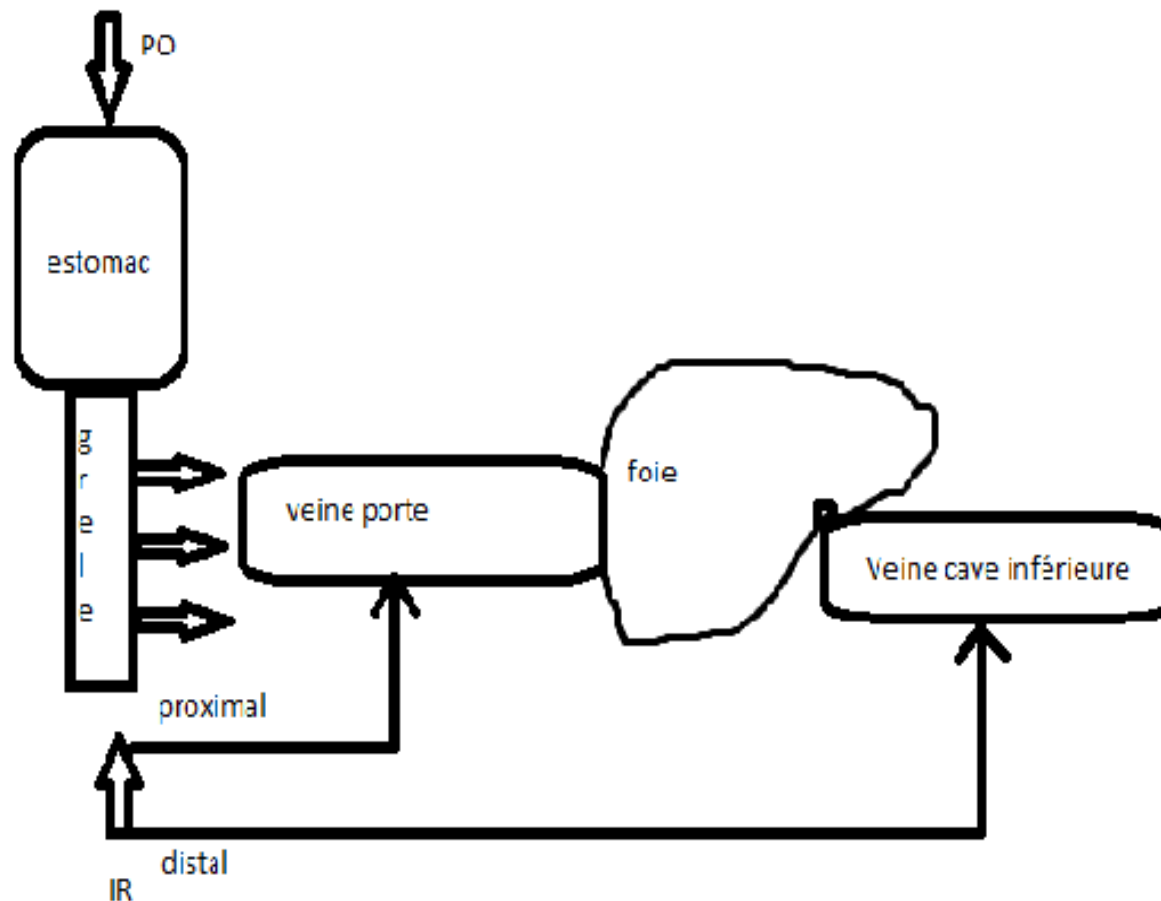
PO: Facteurs modulant l'absorption



4. Mise en contact du Rx avec paroi GI
 - Péristaltisme et aliments
5. Absorption du Rx (intestin grêle)
 - Via transporteurs membranaires (OATP, OCT et ASBT) vs MDR1-MRP2
 - diffusion passive : liposolubilité/non ionisée
6. Perfusion intestinale

Biodisponibilité

- La résultante après l'absorption du Rx et le premier passage au foie (*et 1er passage GI*) : Dose efficace



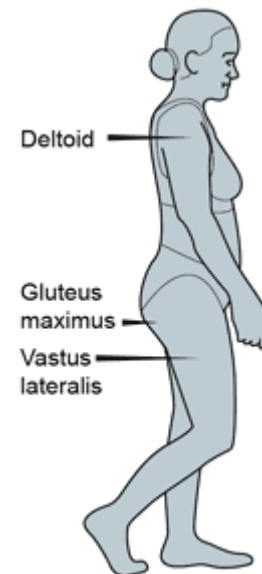
Voie rectale



- Rectum proximal
 - Via veine rectale supérieure et veine porte
- Rectum distal
 - Via veines rectales moyenne et inférieure et veine cave inférieure
- Ex: Acétaminophène
 - PO : abs rapide et complète, pic plasmatique 30min
 - IR : Absorption lente et incomplète, pic plasmatique + long et variable

Absorption IM

- Concentration plasmatique max 15-20 min
- Bio disponibilité 100%
- Delais debut action ad 10 min plus lente que voie IV
- Niveaux sériques \pm constants
- Facteurs qui déterminent l'absorption :
 - perfusion *locale*
 - État volémique (imprévisible)
 - taille des particules
 - type de solution
 - dépôt



Absorption IM

- Douleurs site d'injection
- Limitation volume (2 à 5 ml)
- Injection iv accidentelle
- Lésion nerf
- Infection
- Hématome AC
- Courte durée du traitement

Absorption SC

- Facteurs qui déterminent l'absorption :
mêmes que pour IM
- Plus lente que IM < vascularisation
mais plus rapide que Po
- Bien tolérée , alternative Po
- Biodisponibilité élevée
- Possibilité d'une perfusion
- Longue durée du traitement

Absorption SC

Pas recommandée si choc , anasarque

* Réaction inflammatoire locale

	Intravenous	Intramuscular	Subcutaneous
Onset time (min)	5	10	10
Bioavailability	max	high	medium to high
First pass	—	—	—
Duration of treatment	long	short	long
Self-administration	— (+)	—	+
Invasive	+	+	+
Advanced equipment	+	—	+

Absortion SC

Review



Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project

Palliative Medicine

25(5) 578–596

© The Author(s) 2010

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0269216310383739

pmj.sagepub.com



review found good evidence that subcutaneous administration of morphine or other opioids is an effective alternative for cancer patients if oral treatment is not possible. However, for a number of patients intravenous, rectal or transdermal therapy will offer a good alternative to the subcutaneous route. The review found no significant differences in efficacy or side effects between the alternative application routes.

Absorption IV



- Absorption rapide et totale
 - Pas premier passage hépatique
- Atteint directement la circulation générale
 - Circulation artérielle (aorte)
 - Via veine périphérique ou centrale
- Valeur de référence :
 - Biodisponibilité 100%
 - Fraction médicament qui atteint circulation générale et la vitesse à laquelle elle y accède
 - **Premier passage pulmonaire**
- Limitation = vitesse d'administration du médicament

Absorption IV

- Permet d'obtenir rapidement taux plasmatique efficace... ou toxique!
 - Voie à privilégier en cas d'URGENCE
 - Titration plus efficace de la dose administrée
 - Expertise, formation
 - Toxicité plus rapide et réaction systémique plus sévère
 - TPP, douleur à l'injection



Autres voies d'absorption

- Voie intra-artérielle
 - Peu utilisée, limitation technique
 - Dx : artériographie
 - Tx : Thrombolyse intra-artérielle
 - Biodisponibilité absolue
 - Pas premier passage hépatique
 - Pas premier passage pulmonaire

Autres voies d'absorption

- Voie sublinguale
 - Absorption rapide via capillaire muqueuse plancher buccal puis passage veines jugulaires
 - Limitée par surface d'absorption
 - Pas premier passage hépatique
 - Formulation spéciale
 - Ex : Ativan pour patient anxieux en CDJ

Autres voies d'absorption

- Administration local
 - Par exemple : intra-thécale, intraoculaire, intra-articulaire, inhalation
 - Toujours une certaine absorption systémique via diffusion passive vers capillaires/veines
 - Dépend vascularisation locale et propriétés physico-chimique solution injecté
 - Ex 1 : tachycardie/hypertension post infiltration muqueuse nasale en chirurgie ORL
 - Ex 2: bradycardie post instillation goutte ophtalmique bétabloquante (glaucome)
 - Ex 3 : Suppression axe surrénalien post infiltration cortisonée en clinique de douleur chronique

VOLUME DE DISTRIBUTION

VOLUME DE DISTRIBUTION centrale

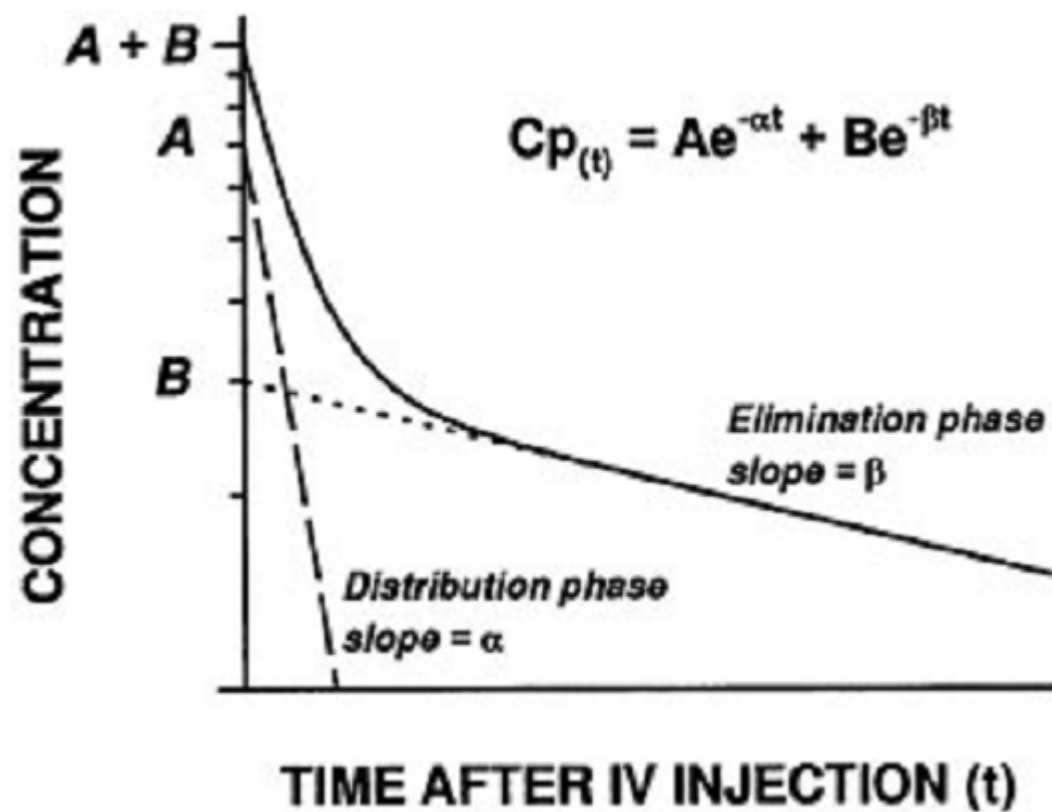
John Nguyen

Volume de distribution

- Index numérique de l'étendue de la distribution
- La distribution du médicament est gouverné par la capacité du sang et des tissus pour le médicament
- La capacité tissulaire est affecté par:
 - La masse totale des tissues
 - L'affinité tissulaire au médicament

- Si un médicament se distribue plus extensivement la concentration sérique sera plus faible (i.e. lipophile > hydrophile)

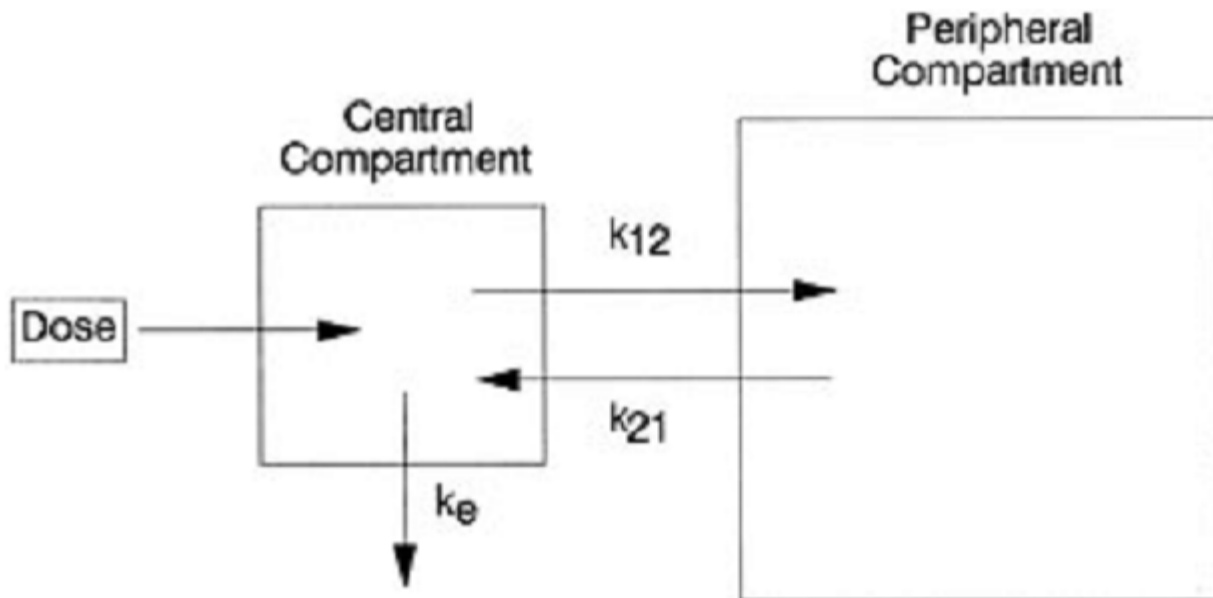
$$V_d = \frac{\text{total amount of drug present}}{\text{concentration}}$$



Compartiment central

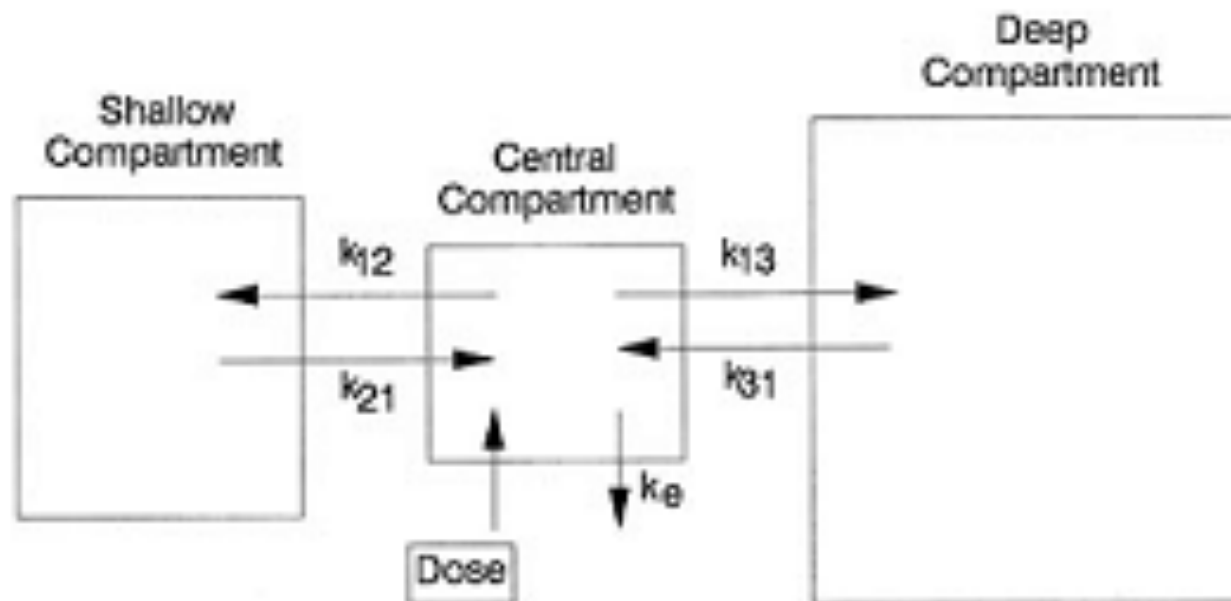
- Dans lequel le médicament est injecté
- “plasma compartiment”
- Concentration dépisté avec prise sanguine
- Seul compartiment duquel le médicament est éliminé
- Distribution du médicament considéré "immédiat"

2 compartments



$$Cp(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

3 compartments



$$Cp_{(t)} = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + G^{-\gamma t},$$

VOLUME DE DISTRIBUTION périphérique

Mihal Nowakowski

Volumes de distribution périphérique

- Reliés au compartiment central par le plasma... Le modèle mamillaire



Volumes de distribution périphérique

- Taille des volumes-- selon la solubilité du médicament

MAIS! Solubilité réelle dans chaque compartiment rarement connue

- utilisation de la solubilité plasmatique
- d'où les volumes périphériques très grands

en anesthésie...

- Volumes de distribution périphérique souvent très grands

La redistribution du
Médicament du compartiment périphérique vers le
central

- effet persistant malgré arrêt de perfusion

VD_{ss} (steady state) = qté totale de médicament dans
le corps / concentration plasmatique

VD_{ss} inclue le volume central et périphérique

D'où l'importance de la $1/2$ vie contextuelle...

ÉLIMINATION



Clairance hépatique

Gab Péloquin

Clairance hépatique (Cl_H)

- Capacité du foie à éliminer un médicament du sang
- Fraction du flot sanguin qui traverse le foie qui est complètement épurée du médicament par unité de temps (mL/min)

Clairance hépatique (Cl_H)

- $Cl_H = Q \times E$
 - Q : débit sanguin hépatique (mL/min)
 - E: coefficient d'extraction (fraction)
 - $E = \frac{C_A - C_V}{C_A}$
 - C_A : [médicament] à l'entrée du foie
 - C_V: [médicament] à la sortie du foie

$$Cl_H = Q \times E$$

- La clairance hépatique dépend de :
 - **Débit sanguin (Q)**
 - **Coefficient d'extraction (E)**
 - Fraction libre du médicament
 - Activité enzymatique hépatique (Cyt P-450)





$$Cl_H = Q \times E$$

- Si le coefficient d'extraction est élevé ($E \geq 0.7$):
 - La clairance hépatique est **débit-dépendante** et dépend du flot sanguin hépatique
 - Effet de premier passage important
 - Peu d'influence de la fraction libre et de l'activité enzymatique



ÉLIMINATION DÉBIT-DÉPENDANTE

ÉLIMINATION DÉBIT-DÉPENDANTE

E	Q_h	E	Cl_H
$E > 0.7$		 	

↓ Q_h Agents volatils, anesthésie neuraxiale, chirurgie intra-abdominale, β -bloqueur, insuffisance cardiaque, choc

Ex. : Une hypotension secondaire à une **anesthésie neuraxiale** diminue le flot hépatique et pourrait théoriquement diminuer la clairance hépatique du **Fentanyl** ou du **Propofol**

$$Cl_H = Q \times E$$

- Si le coefficient d'extraction est faible ($E \leq 0.3$):
 - Seule une petite fraction du médicament est délivrée au foie pour l'élimination
 - La clairance hépatique dépend de l'activité enzymatique (Cyt P-450) et de la fraction libre du médicament
 - Pratiquement **indépendante du débit sanguin**



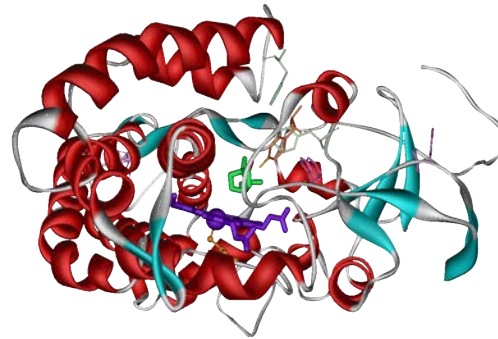
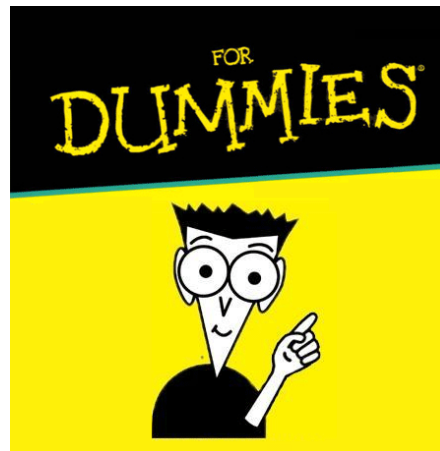
ÉLIMINATION DÉBIT-INDÉPENDANTE

LOW	INTERMEDIATE	HIGH
Diazepam	Alfentanil	Alprenolol
Lorazepam	Methohexital	Bupivacaine
Methadone	Midazolam	Diltiazem
Phenytoin	Vecuronium	Fentanyl
Rocuronium		Ketamine
Theophylline		Lidocaine
Thiopental		Meperidine
Acétaminophène		Metoprolol
Aspirine		Morphine
Warfarine		Naloxone
		Nifedipine
		Propofol
		Propranolol
		Sufentanil

Cytochromes **FOR DUMMIES**

par Marina Belda

Cours de Pharmaco 29 mai 2013



Cas Clinique

- Bébé de 4 jours, né par césarienne
- Allaitement maternel
- Retrouvé léthargique, hypothermique, pupilles en miose

Élimination : Cytochromes

- Réaction Phase I
(Modification)

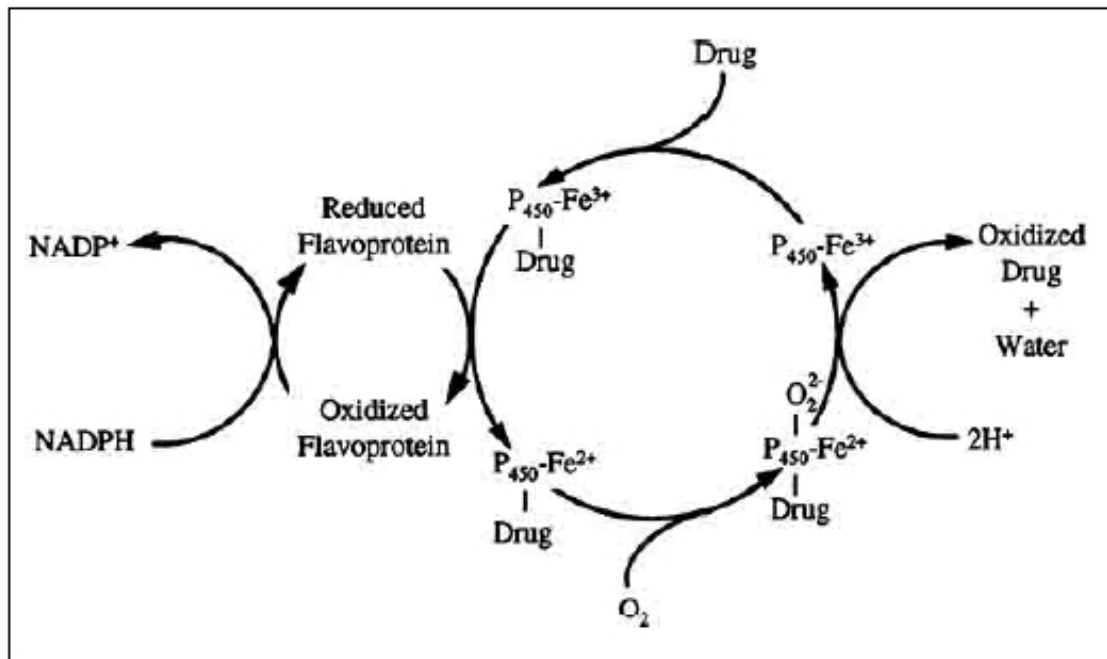
- Modifie l'activité (expose ou ajoute un groupe fonctionnel)
 - Oxydation*
 - Réduction
 - Hydrolyse
- Création métabolites
- catalysée par cytochrome p450
(et autres...)

- Réaction Phase II
(Conjugaison)

- Modifie la solubilité
- Conjugaison avec des substrats hydrophiles
 - Glucuronoconjugaison
 - Sulfoconjugaison
 - Méthylation
 - Acétylation
 - Glycoconjugaison
 - Conjug. glutathione
- catalysée par différentes enzymes

Élimination : Cytochromes

- Cytochrome P450
 - Microsomes (réticulum endoplasmique lisse des hépatiques et intestinaux)
 - hémoprotéine (protéine avec groupe hème)
 - fer ferrique Fe^{3+} (oxydé) \rightarrow réduction \rightarrow fer ferreux Fe^{2+}



Élimination : Cyp450

CYP450	% prévalence	Médicaments
CYP1A2	15%	Acétaminophène
CYP2C9	20%	Ibuprofen
CYP2D6	5%	Codéine, Oxycodone
CYP2E1	10%	Enflurane
CYP3A4	30%	Lidocaïne, Fentanyl Midazolam



POLYMORPHISME

Métaboliseurs ultrarapides : 5%
Métaboliseurs très lents : 10%
(intermédiaires 25%)

Élimination : Cyp450

CYP	Inducteurs	Inhibiteurs
2D6	Rifampin St-John wort	Paroxétine
3A4	Dilantin Barbituriques	Jus de pamplemousse -conazole

- Interactions de deux substrats (affinité)
- Retour sur le cas
 - Oxycodone pour la mère post-césarienne
 - CYP2D6 métaboliseur ultrarapide
 - Dose de naloxone
 - Aucune séquelle



Clairance rénale

Cours des résidents

Par
Marc André Blais
R3 Anesthésiologie
29 mai 2013



Rein

- Rôle de métabolisation, mais surtout un rôle majeur d'élimination
- Clairance(Cl.) rénale selon la résultante de 3 processus
 - filtration glomérulaire
 - sécrétion tubulaire
 - réabsorption tubulaire

Filtration glomérulaire

- Élimination peu efficace
 - environ 20% du débit rénal plasmatique
 - fraction libre du médicament
 - si le médicament n'est pas sécrété ou réabsorbé, alors $\text{clairance du médicament} = \text{clairance glomérulaire}$
 - correspond à un ratio faible d'extraction rénale
 - Dépend du degré de liaison aux constituants sanguins
 - liaison aux protéines
 - liaison aux érythrocytes

Sécrétion tubulaire

- Processus de transporteurs
 - possibilité de saturation
 - compétition pour les transporteurs
 - interférence avec les autres molécules sécrétées
- Si médicament n'est pas réabsorbé par la suite
 - ratio élevé d' extraction rénale
 - clairance dépend du débit sanguin rénal

Réabsorption tubulaire

- Clairance du médicament filtré ou sécrété peut être diminuée par la réabsorption
- Si extensive
 - ratio très faible d' extraction rénale
- Processus de transporteurs actifs et de diffusion passive
- Réabsorption d'eau facilite la réabsorption passive
 - oligurie peut diminuer la cl. rénale du médicament
- Réabsorption passive dépend
 - liposolubilité
 - degré d' ionisation (affecté par le pH)

Altération de la cl. rénale

- Capacité d'excréter les substances endogènes et exogènes dépend du nombre de néphrons intacts
- Diminution de la filtration glomérulaire est associée à une diminution similaire de la fonction tubulaire rénale
- Importance de déterminer le TFG pour estimer la fonction rénale
 - Formule de Cockcroft-Gault ou MDRD (HMR)

$$\text{ClCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge [années]} \times \text{poids (kg)})}{49 \times \text{créatinine sérique (umol/L)}}$$

- X 0,85 pour une femme
- âge (créatinine N égale pas Cl. créatinine N)

Médicaments et IR

- Agents d'induction
 - Benzodiazépine: aug fraction libre, accumulation métabolites actifs
- Opioides
 - Accumulation de métabolites: morphine, mépéridine, hydromorphone, oxycodone, codéine
- Curares
 - SUX: peu d'effet si 1 dose, accumulation si perf.
 - Rocuronium: dim excrétion, effet prolongé

Clairance tissulaire

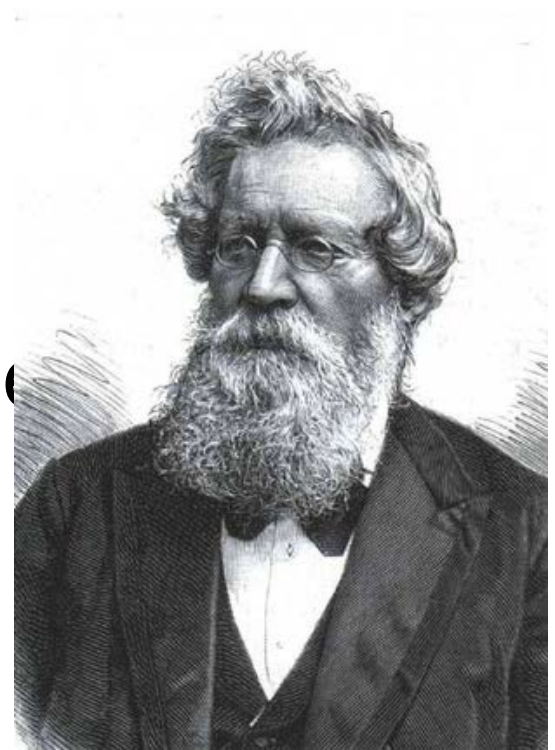
Ariane Clairoux

Clairance tissulaire

- Estérases non-spécifiques
 - Rémifentanil
- Dégradation de Hofmann
 - Cisatracurium
- Butyrylcholinestérases
 - Esters choline:
 - Succinylcholine
 - Mivacurium
 - 2-chlorprocaïne

Dégradation de Hofmann

- Dégradation spontanée dans le plasma et les tissus à température normale et pH normal
- Diminue avec acidose et hypothermie
- Amine quaternaire transformée en tertiaire



Succinylcholine

- Hydrolyse rapide par les butyrylcholinestérases en un métabolite (succinylmonocholine) qui est un BNM faible
- Petite fraction de la dose initiale agit à la jonction neuromusculaire
- Fin de l'effet: diffusion hors de la jonction neuromusculaire et retour en circulation pour hydrolyse

Pseudocholinestérases atypiques

- Différentes modifications génétiques (E1a, E1f, E1s, etc.) qui prolongent la curarisation et l'apnée de 30 minutes à plusieurs heures
- *Dibucaine number/Fluoride number*:
Pourcentage d'inhibition de l'activité enzymatique
- Hétérozygotes: 1/25-1/50
- Homozygotes: 1/3000
- Dosage pseudocholinestérases (N: 3200-6600 IU/L), PCR pour identifier mutations

Pseudocholinestérases

- Autres causes de diminution des cholinestérases plasmatiques: diminution de la synthèse hépatique, inhibition (néostigmine, organophosphates, métochlorpramide), diminution de la disponibilité (étomidate, esters, MTX, esmolol)
- Diminution de l'activité: grossesse, brûlés, CO, IMAO, néoplasie, IRC, malnutrition, CEC, lèpre ...
- Obésité: augmentation de l'activité des cholinestérases plasmatiques

Clairance de distribution et liaison protéique

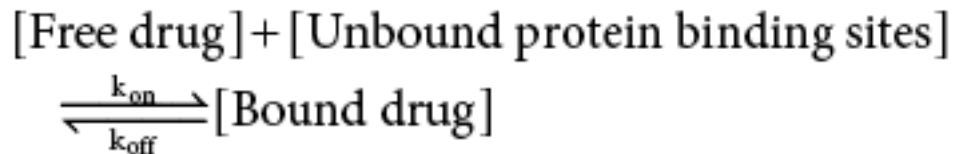
Tran Do

Clairance de distribution

- Se définit par le transfert d'un agent pharmacologique entre le compartiment sanguin et les tissus périphériques
- Est dépendante :
 - Débit cardiaque
 - Flot sanguin régional
 - Perméabilité des capillaires
 - Propriétés physicochimiques de la molécule

Liaison protéique

- Les médicaments sont souvent liés à des protéines plasmatiques (alpha1-acid glycoprotein et albumine)
- Décrit par les relations

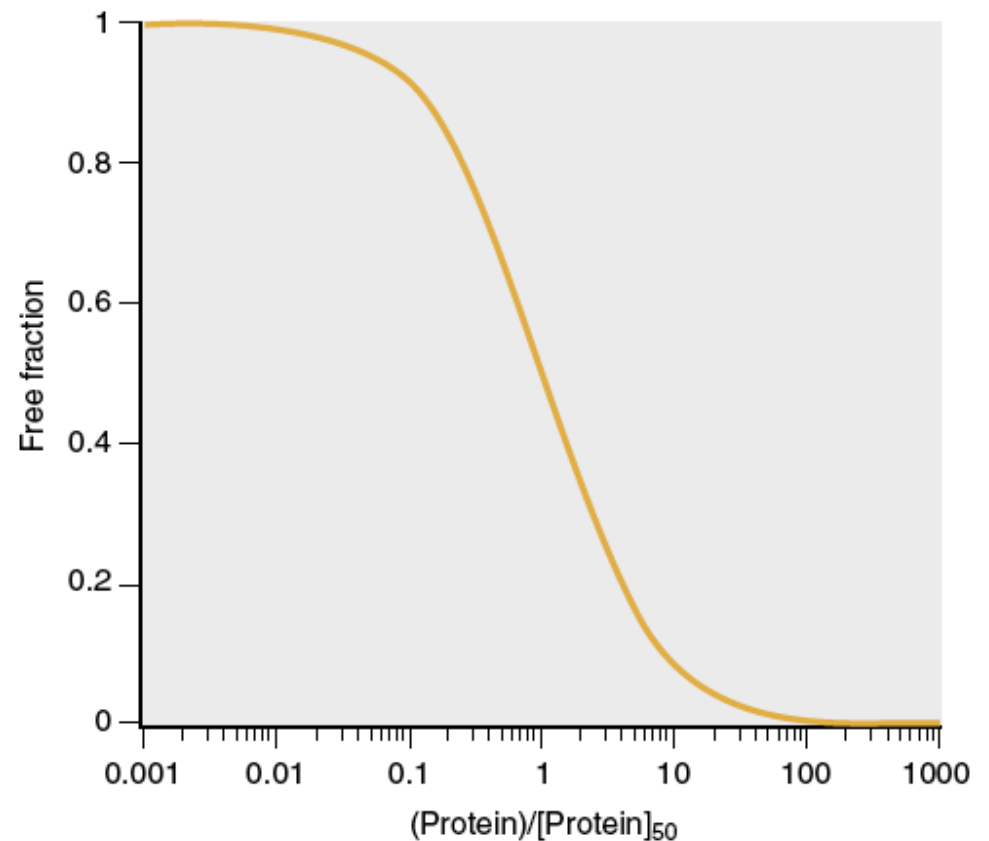


$$f_u = \frac{\text{[Free drug]}}{\text{[Bound drug]} + \text{[Free drug]}}$$

$$K_a = \frac{1}{\text{[Protein]}_{50}}$$

Liaison protéique

- Ce qui nous intéresse
 - K_a définit l'affinité protéique du médicament
 - $[\text{Protein}]_{50}$ est la quantité de protéine nécessaire pour lier 50% du médicament
 - Si celui-ci est élevé : alors la fraction libre sera élevée
 - Si celui-ci est bas : alors la fraction libre sera faible



Liaison protéique – l'impact

- Équilibre plasmatique – tissu se fait avec la fraction libre
- L'augmentation de la fraction libre → une augmentation de la concentration au site effecteur → peut occasionner une augmentation de l'effet
- Une grande affinité protéique occasionne une fraction libre moindre
 - Seule la fraction libre est filtrée par les glomérules
 - La sécrétion tubulaire n'est pas influencée par la liaison protéique

Cas clinique

- Homme 50 ans – 50 kg
- Syndrome néphrotique en investigation
- Anasarque à l'examen
- Fracture de l'humérus
- Vous décidez de faire un bloc interscalénique sous écho – 1 ponction – single shot – atraumatique
- Bupivacaine 0.25% x 30 ml (75 mg)
- Patient est en FV 30 minutes plus tard

Questions?



"...YOUR INSURANCE COMPANY NO LONGER COVERS REGULAR ANESTHESIA ... BUT,
IT DOES COVER A GENERIC ALTERNATIVE ..."

Cinétique: Ordre zéro

- Par
 - Audrey Monastesse
 - R3 Anesthésiologie
 - Université de Montréal

Définition

Élimination d'une quantité constante par unité de temps d'un médicament dans l'organisme

Vitesse de réaction constante

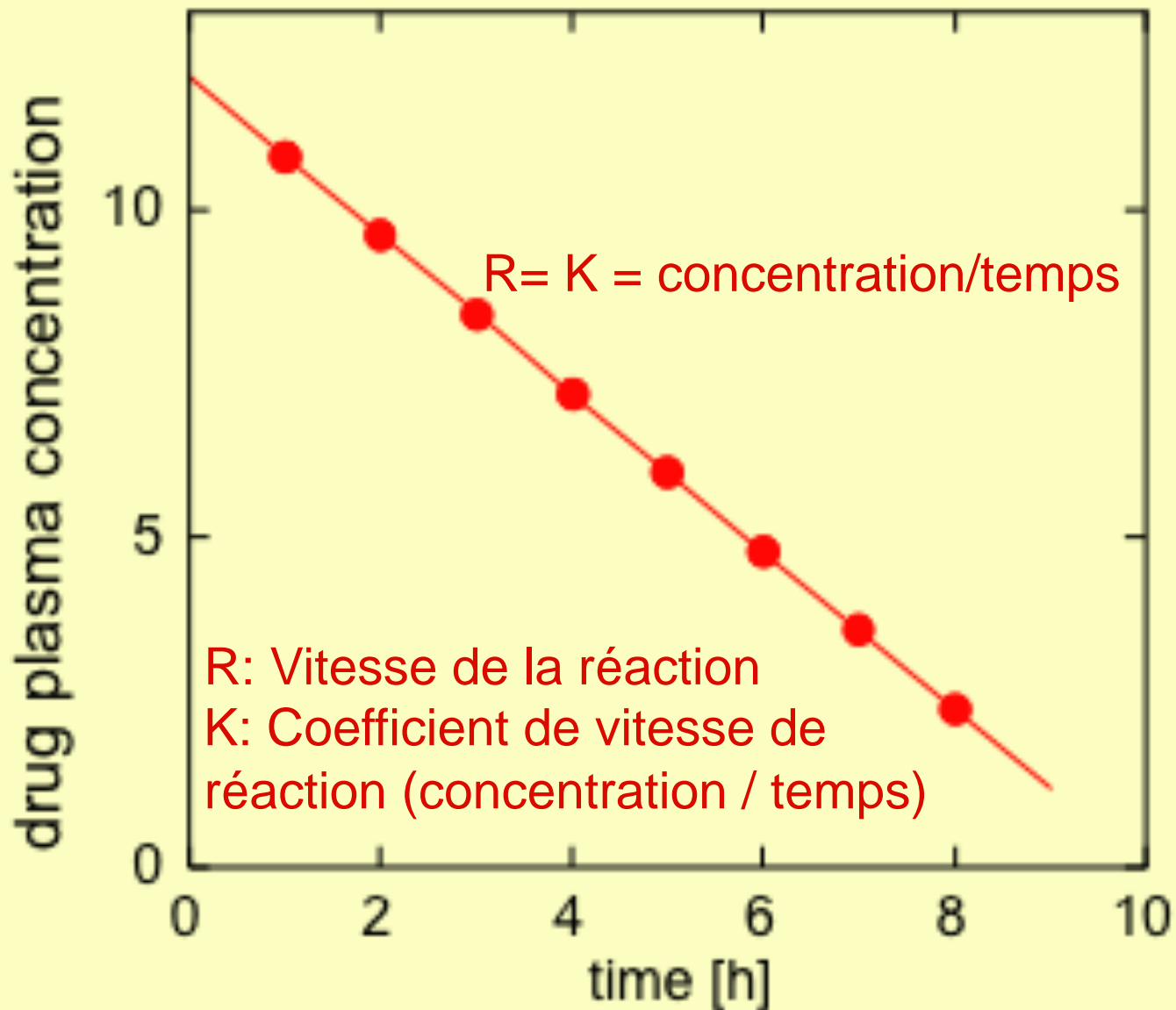
Réaction linéaire

Indépendant de la concentration du médicament

Quantité du médicament est proportionnel au temps

Fin de la réaction lorsque le médicament est consommé

Ordre zéro



Application clinique

Exemple d'agents impliqués dans une réaction d'ordre zéro:

Dilantin / alcool / salicylates / cisplatine,...

Exemple clinique

Femme 32 ans, 65 kg

Transférée urgence pour intoxication à l'alcool suite à peine d'amour

ASA I, aucun ATCD, absence de M. hépatique ou rénale, pas allergie

Selon ami témoin: Pte aurait consommé 24 bières

Exemple clinique

Taux alcoolémie de **4,8g/L** (24 unités x 0,20g/L/unité)

Vitesse d'élimination: **0,1g/hr** chez la femme

....

Temps nécessaire pour élimination complète: **48 hrs!**

Donc, Élimination = $K = R = 0,1\text{g/hr}$ peut importe quantité d'alcool ingérée

Saturation du système d'alcool

Cinétique: Ordre 1

- Pas beaucoup plus difficile que l'ordre 0
- La cinétique de la pluparts des médicament
- Peut s'appliquer à:
 - Absorption
 - Distribution
 - Élimination

Cinétique: Ordre 1

- Une fraction constante de médicament est enlevée pendant une période de temps "x"
 - Peu importe la quantité ou la concentration initiale
- Exemple concret:
 - Intérêts sur une hypothèque
 - Intérêts sur une marge de crédit... 3% de X
 - Plus on doit d'argent, plus le montant va augmenter à chaque mois



Cinétique: Ordre 1

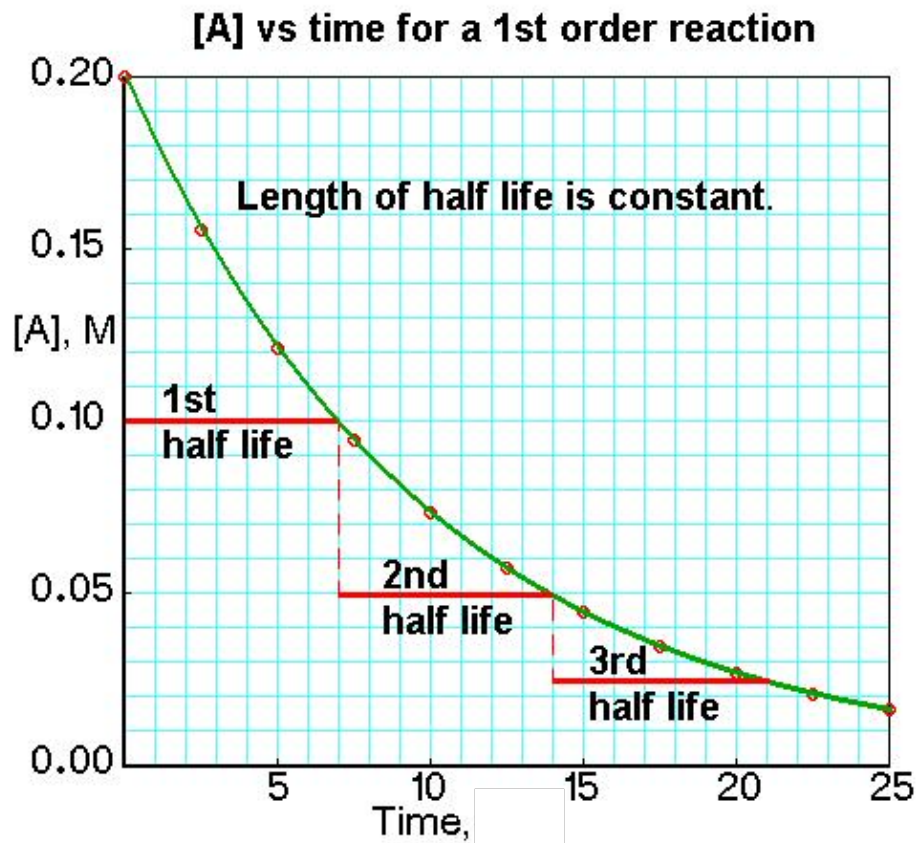
- Donc
 - Plus il y a de médicament plus il sera enlevé
- i.e. si la fraction enlevée est 50% en 10 minutes
 - 1000 molécules → 500 seront enlevées
 - 500 molécules → 250 seront enlevées

Cinétique: Ordre 1

Exemple en anesthésie:

La **demi-vie** !!!!

- Si A est la concentration d'un médicament
- Ordre 0
 - $\text{rate} = k$
- Ordre 1
 - $\text{rate} = k[A]$



Cinétique: Ordre 1

- La demi-vie =

$$\frac{0.6931}{\lambda}$$

- À 5 demi-vie
– presque 97% élimin

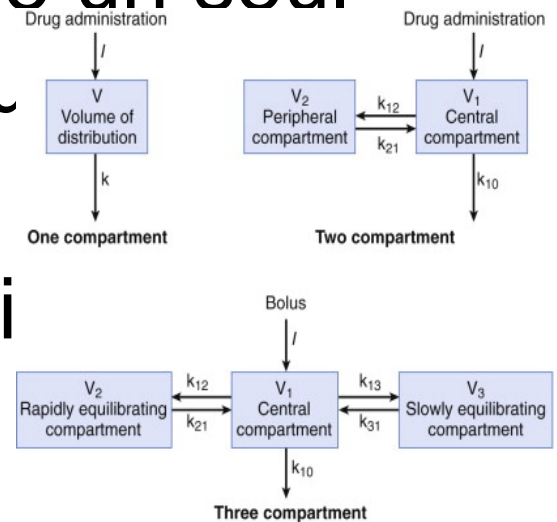
Number of half-lives elapsed	Fraction remaining	Percentage remaining
0	$1/1$	100
1	$1/2$	50
2	$1/4$	25
3	$1/8$	12.5
4	$1/16$	6.25
5	$1/32$	3.125
6	$1/64$	1.563
7	$1/128$	0.781

Modèle Mono compartimental

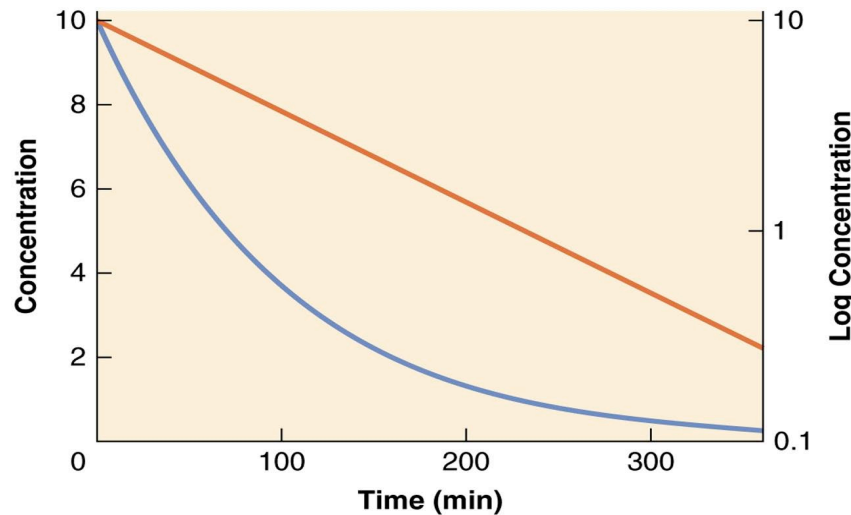
Mélissa Ouellette
R3 Anesthésiologie
29 mai 2013

Modèle mono-compartimental

- Modèle simplifié
- Sert à illustrer les relations entre la clairance, le volume de distribution et la demi vie d'élimination
- Le corps est représenté comme un seul compartiment homogène (seal
- Présume que la distribution du médicament post injection est i

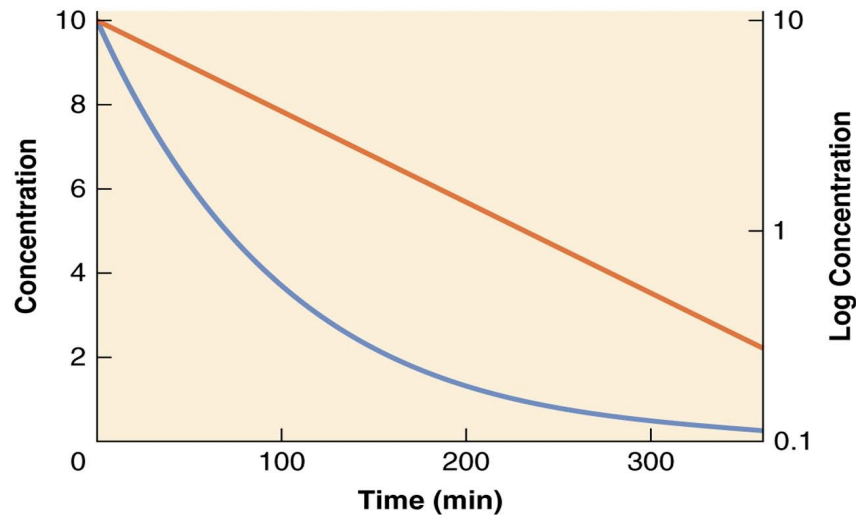


Modèle Mono-compartmental



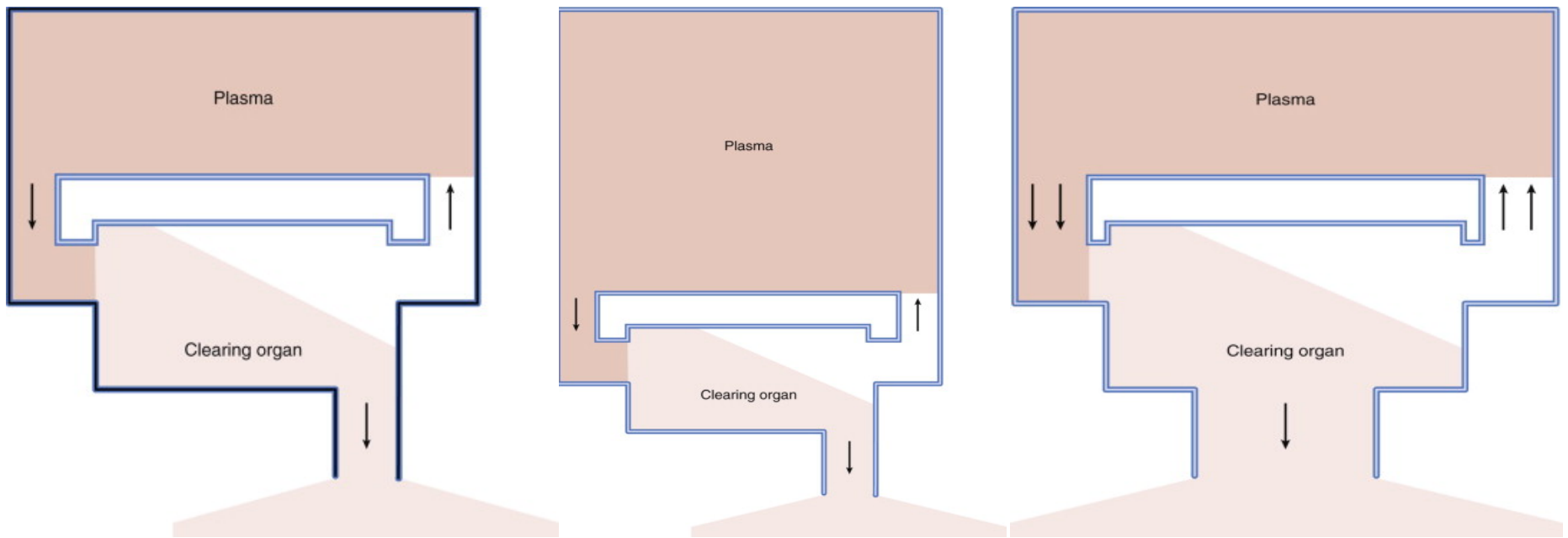
- Équation mono exponentielle simple
– $C(t) = C_0 * e^{-kt}$
- Pente du logarithmique = constante de temps d'une cinétique d'ordre 1 (k)

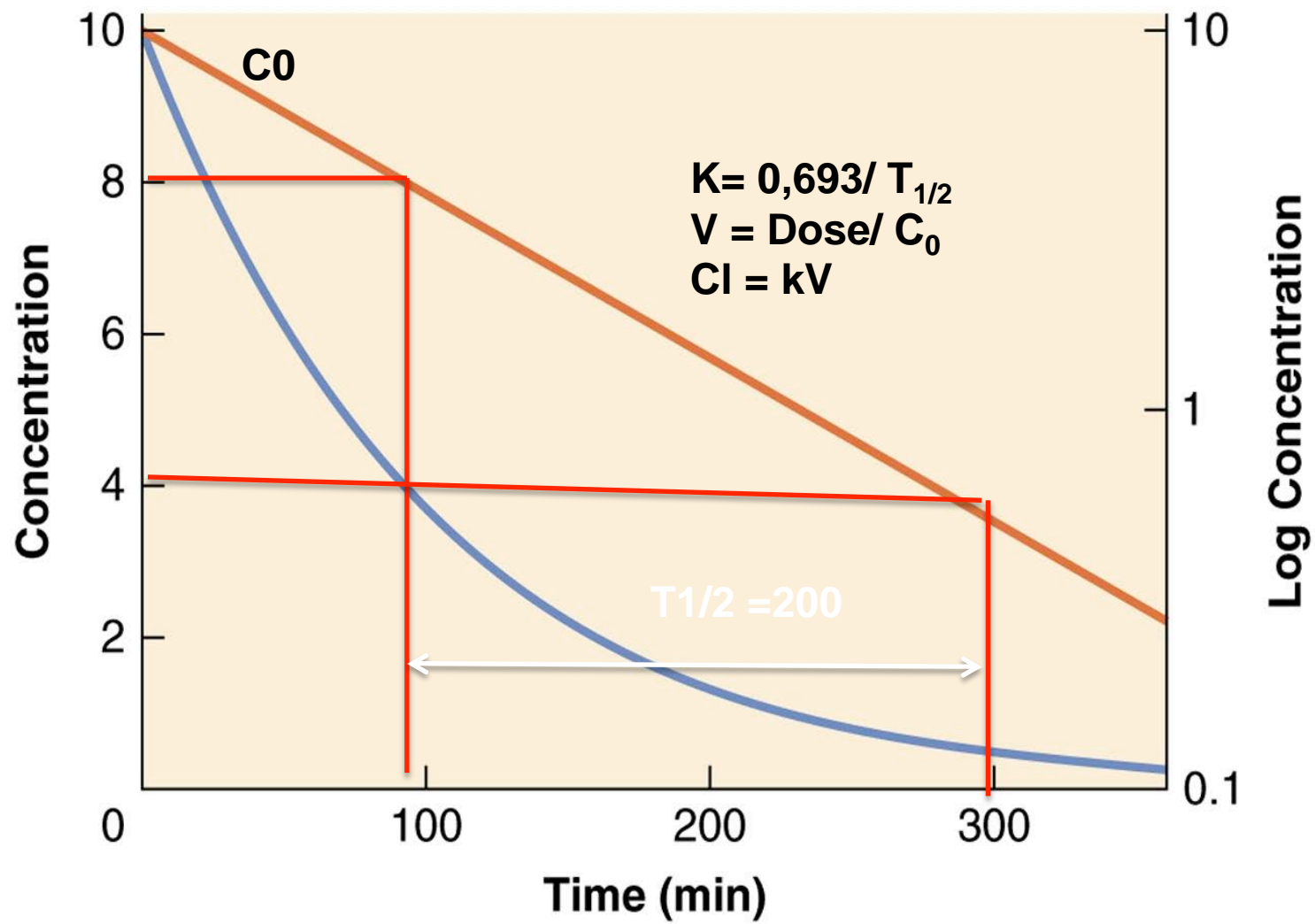
Modèle Mono-compartmental



- $Cl = k \cdot V_d$
- $T_{1/2}$
 - $\ln 2 / k$
 - $= 0.693 \cdot V_d / Cl$
- $T_{1/2} \propto \frac{V_d}{Cl}$

Modèle Mono-compartmental

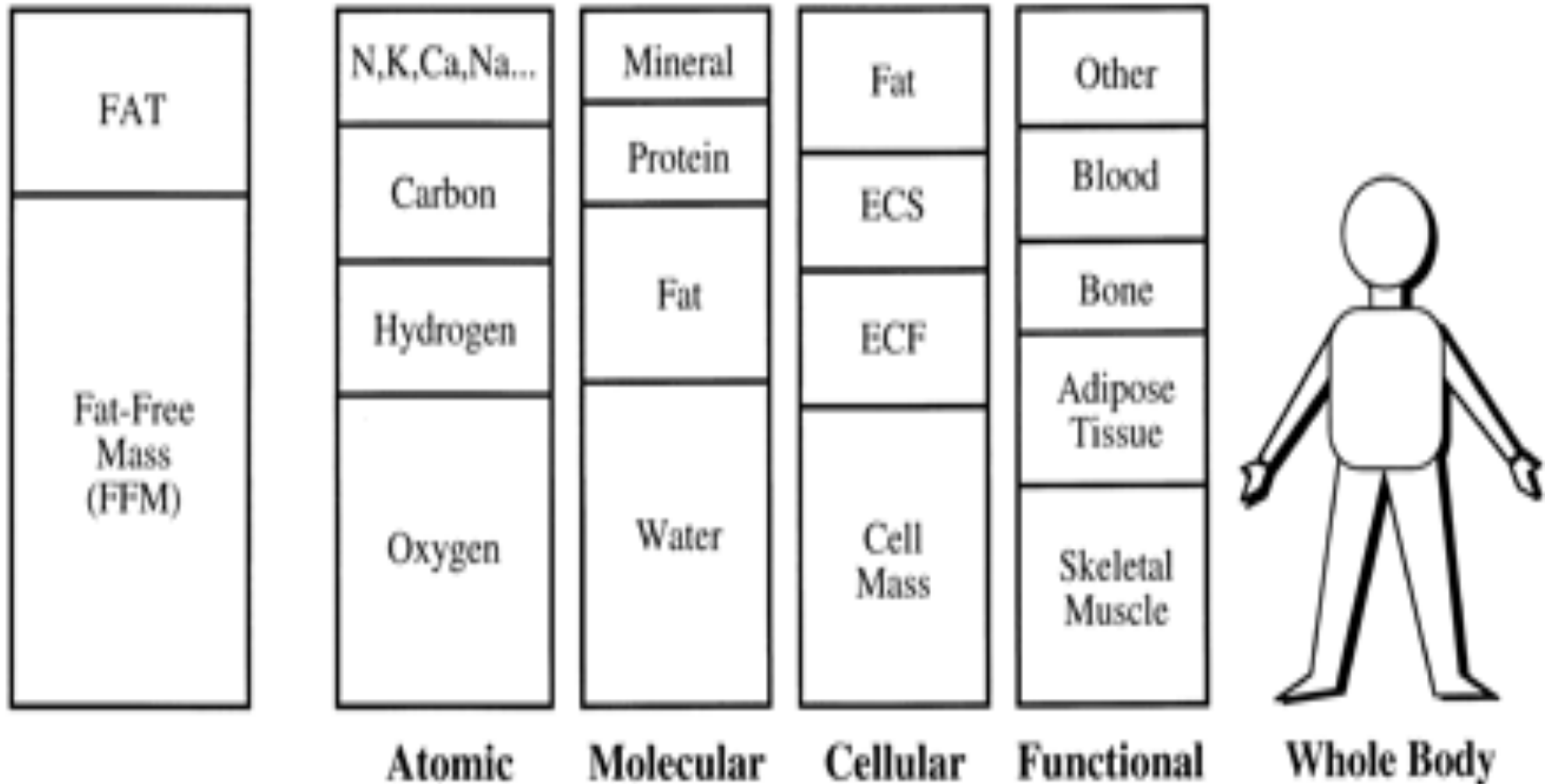


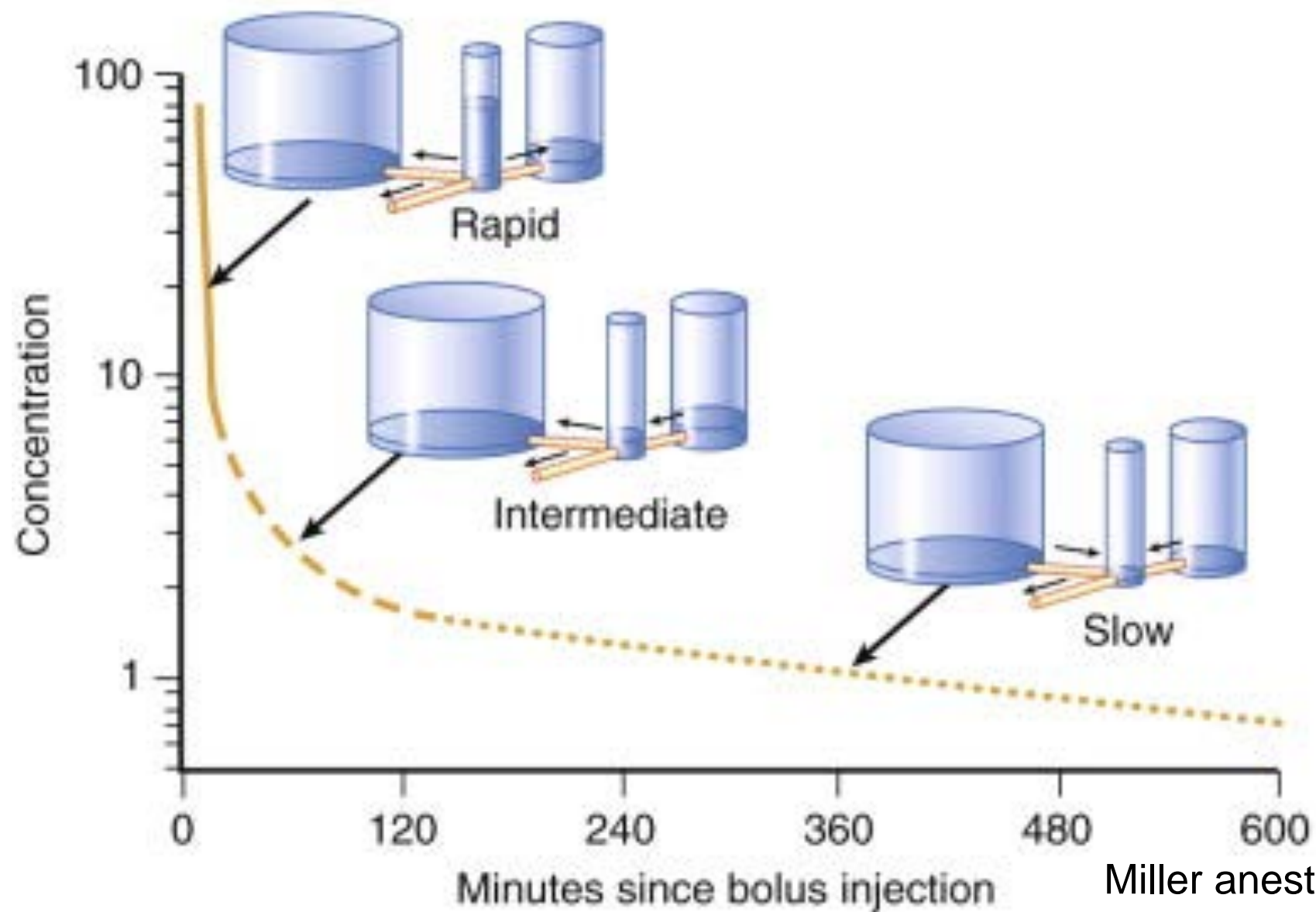


Modèle multicompartimental

Louis-Pierre Poulin

**Basic Model
2-Compartment**





Miller anesthesia

3 phases

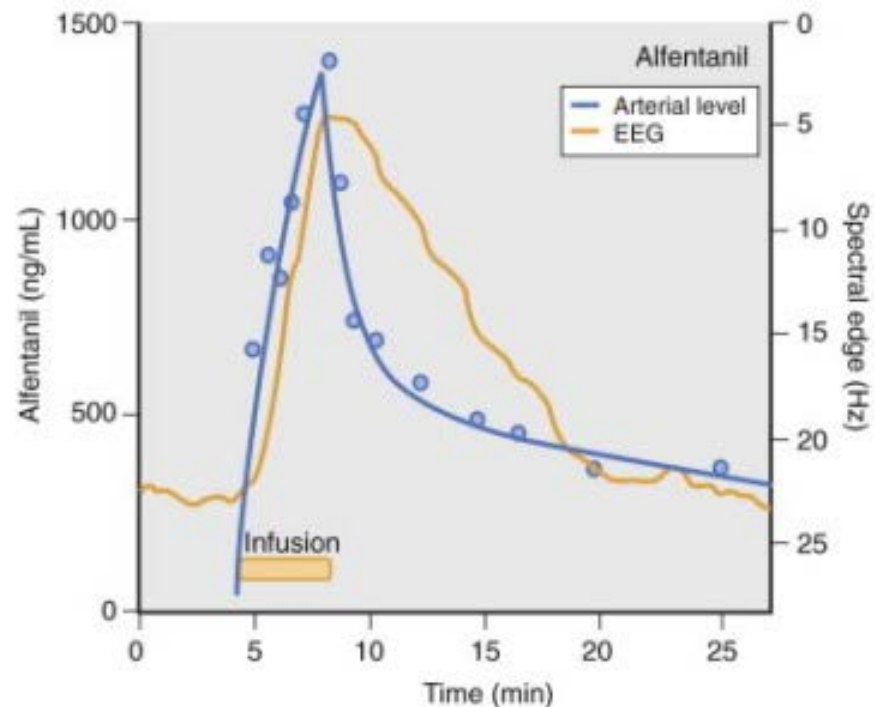
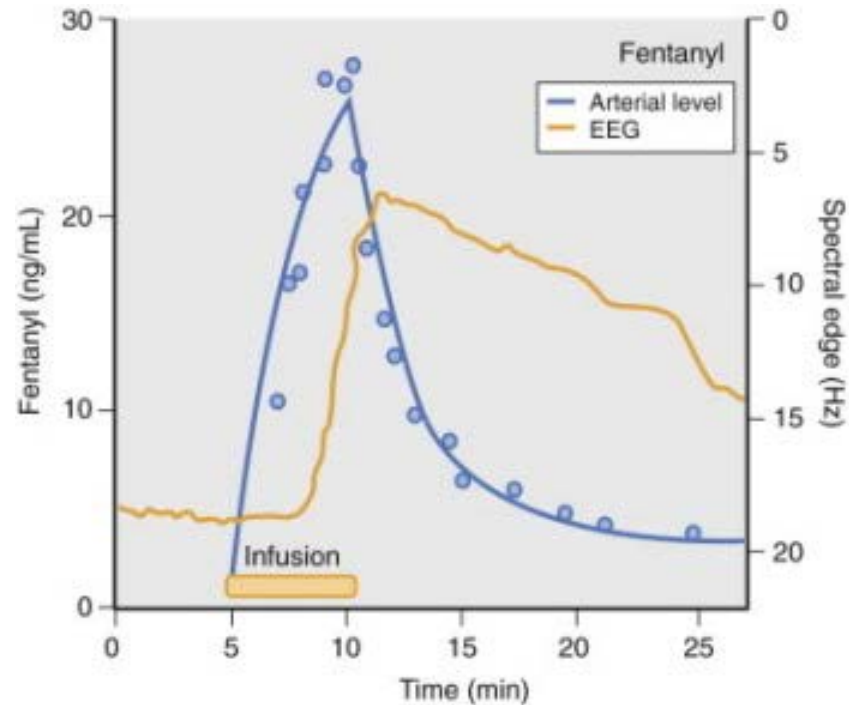
- **Distribution rapide** (après injection IV): Mvt rapide Rx plasma aux tissus équilibre rapide
- **2ème distribution lente**: Rx tissus équilibre lent et retour Rx au plasma des tissus équilibre rapide
- **Phase terminale**: semi logarythmique (phase élimination) : élimination RX du corps ..

Équations différentielles

- Taux k - définit le taux que le Rx est transféré d'un compartiment i à j. Existe micro-taux entrants et sortants.
- Forme modèle mathématique

$$\begin{aligned}\frac{dX_1}{dt} &= k_{21} \cdot X_2 - k_{12} \cdot X_1 - k_{el} \cdot X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= k_{12} \cdot X_1 - k_{21} \cdot X_2\end{aligned} \quad \overline{X}_1 = \frac{\text{Dose} \cdot (s + k_{21})}{(s + \alpha) \cdot (s + \beta)}$$

Exemple: alfentanyl versus fentanyl



Interaction ligand-récepteur

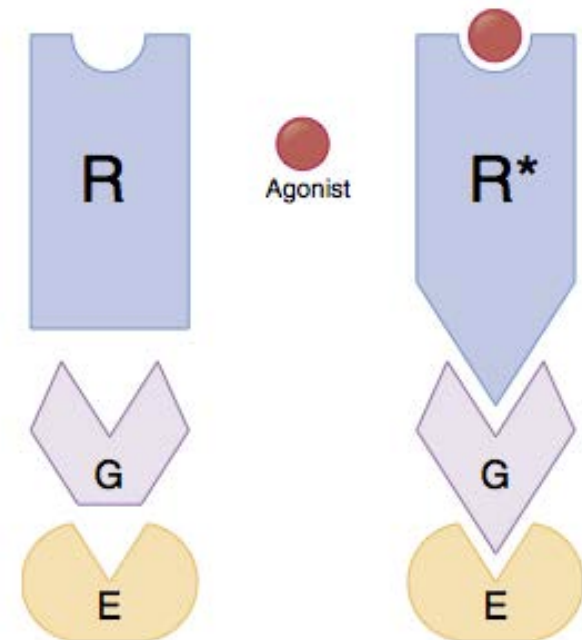
- Réaction réversible et suivant la loi d'action de masse



- Loi d'action de masse:
 - \uparrow concentration $[L]$ ou de Récepteurs non-occupés $[R]$ produit \uparrow tendance à former complexe $[LR]$
 - Intensité réponse bio \propto nb de récepteurs occupés

Interaction ligand-récepteur

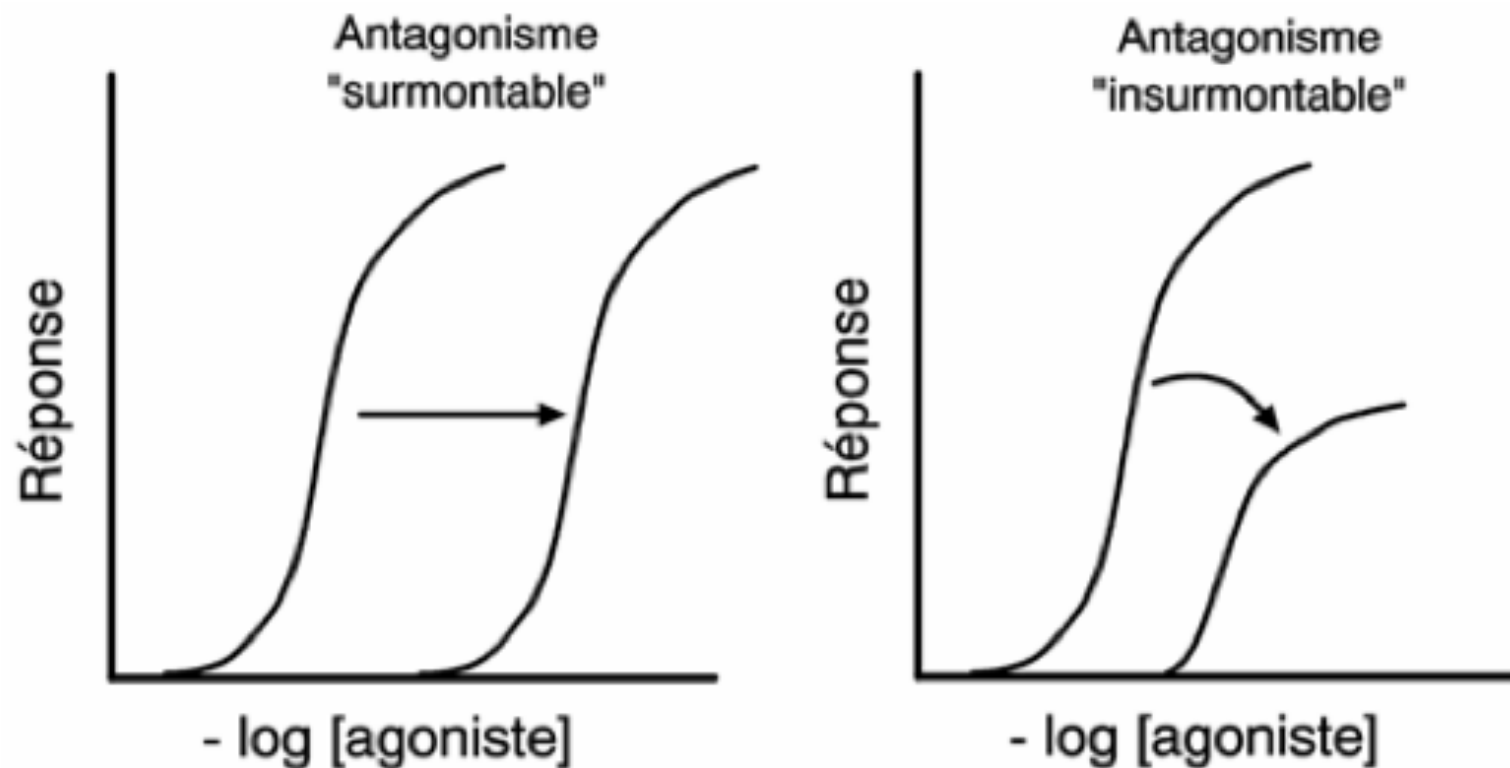
- Agonistes
 - Molécule se liant au récepteur et produisant une réponse/effet stimulant
 - Concept Affinité
 - Attraction entre ligand et récepteur
 - Concept Efficacité
 - Agonistes complets vs
 - Agonistes partiels



Interaction ligand-récepteur

- Antagonistes
 - Molécule se liant au récepteur mais l'occupation n'entraîne aucun effet (empêche liaison agoniste)
- Antagoniste compétitif (surmontable)
 - Liaison réversible en compétition avec agoniste
 - Déplacement possible avec \uparrow [agonistes]
- Antagoniste non-compétitif (insurmontable)
 - Liaison irréversible (lien covalent/haute affinité)

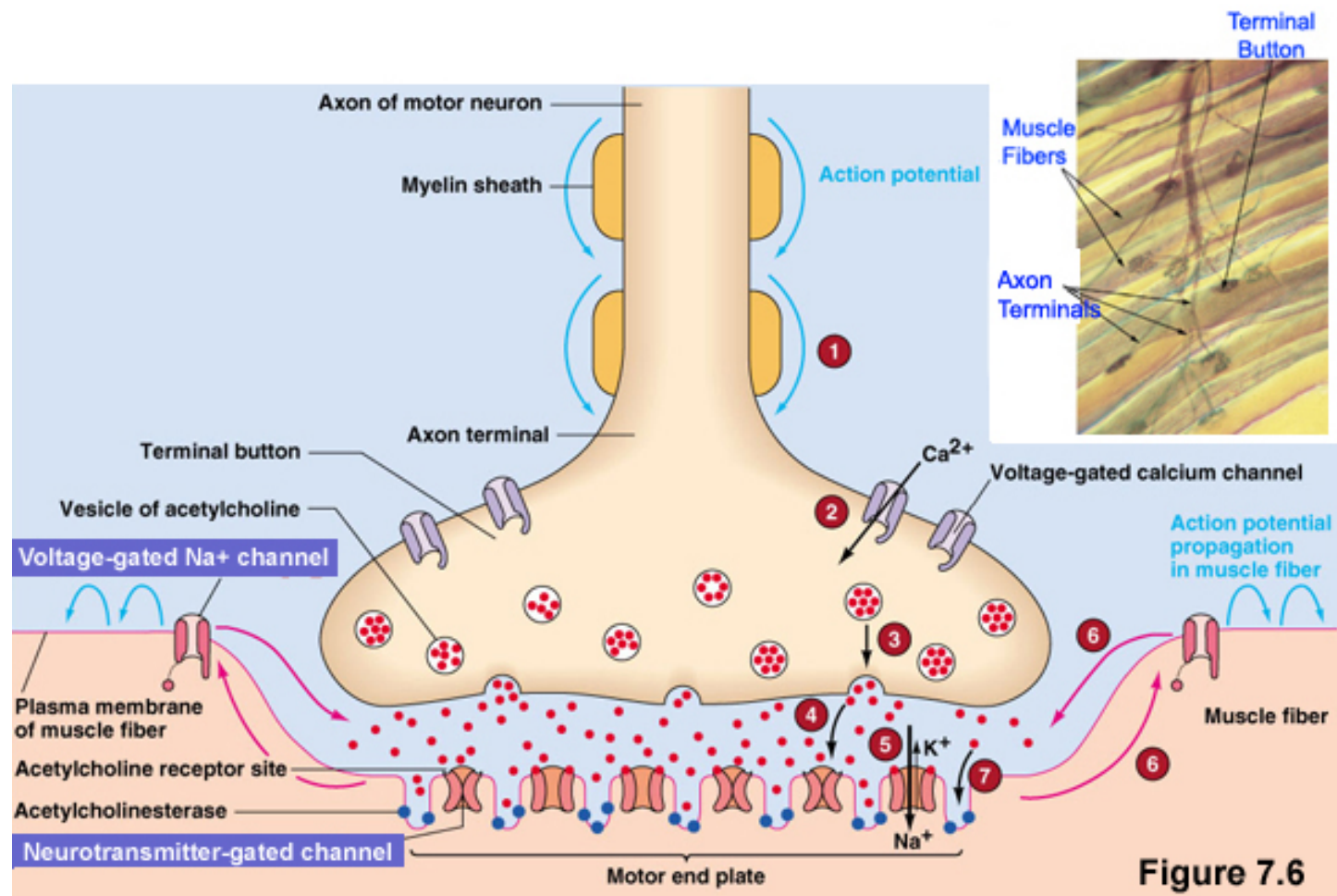
Interaction ligand-récepteur



Interaction ligand-récepteur

Exemple clinique

The Neuromuscular Junction

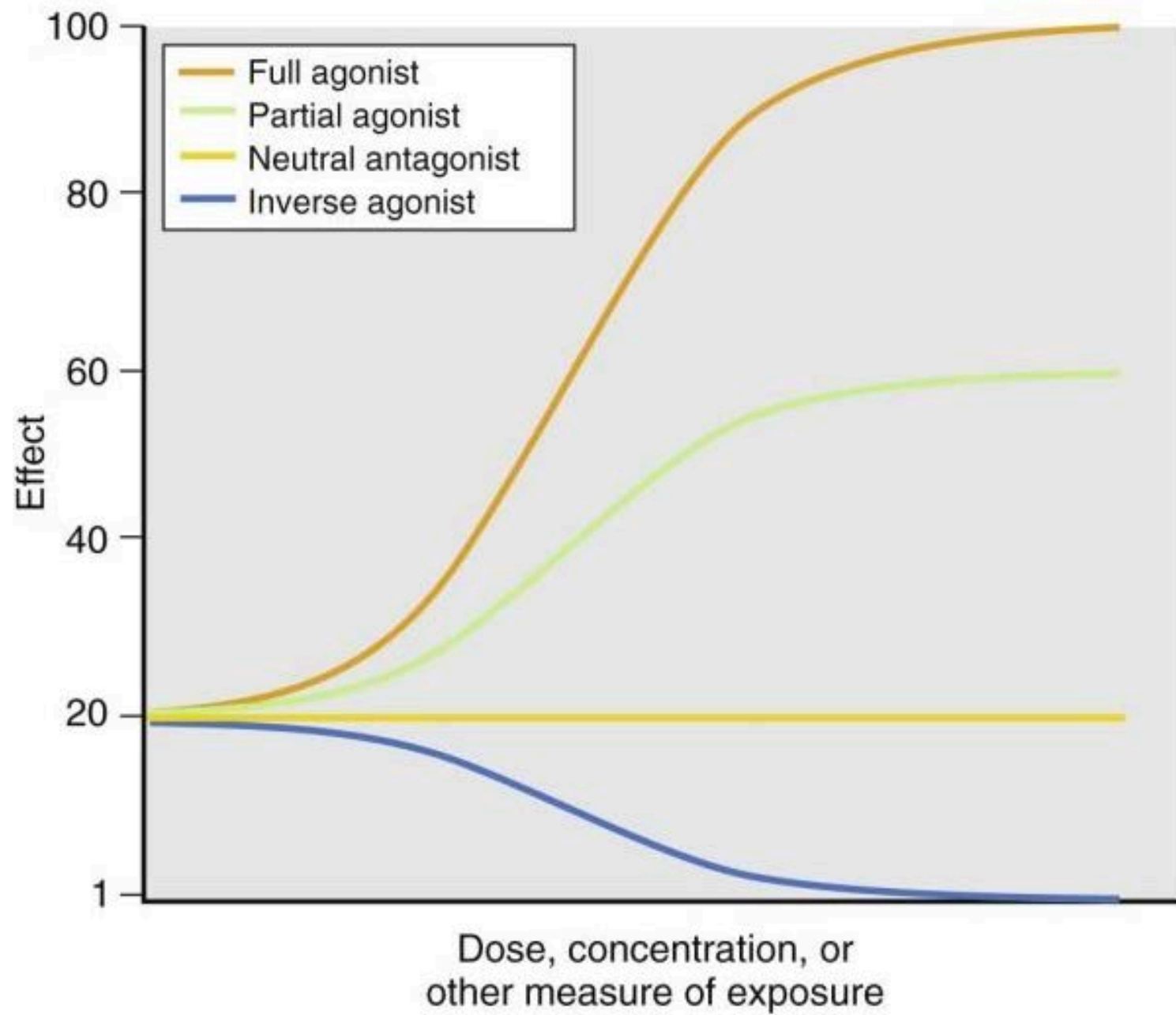


Interaction ligand-récepteur

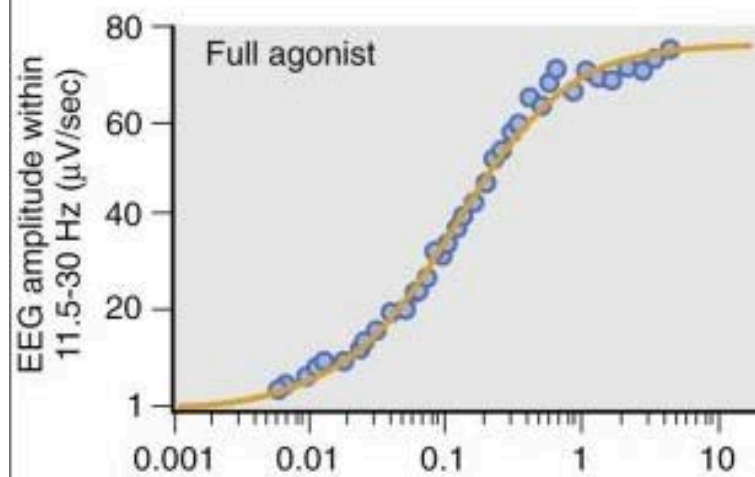
- Concept d'efficacité d'un ligand:
 - \neq Concept d'affinité
 - Niveau d'activation du récepteur
 - Capacité d'un ligand a maintenir un récepteur dans un état de « haute activité »

Interaction ligand-récepteur

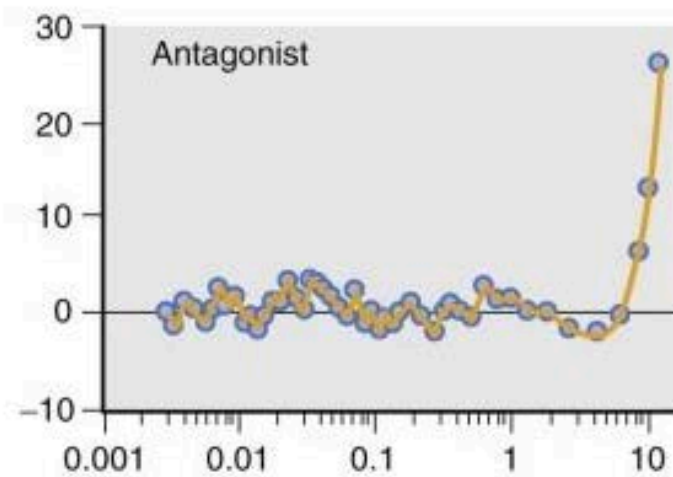
- Agoniste complet:
 - Se lie au récepteur et l'active complètement (R^*)
 - Produit un effet maximal
- Agoniste partiel:
 - Se lie à un récepteur et l'active partiellement
 - N'attend pas l'effet maximal, même à haute []
- Agoniste inverse:
 - Agit comme « super » antagoniste
 - Récepteur est placé en état d'inactivation (R)
 - Produit un effet en deçà du niveau de base du récepteur



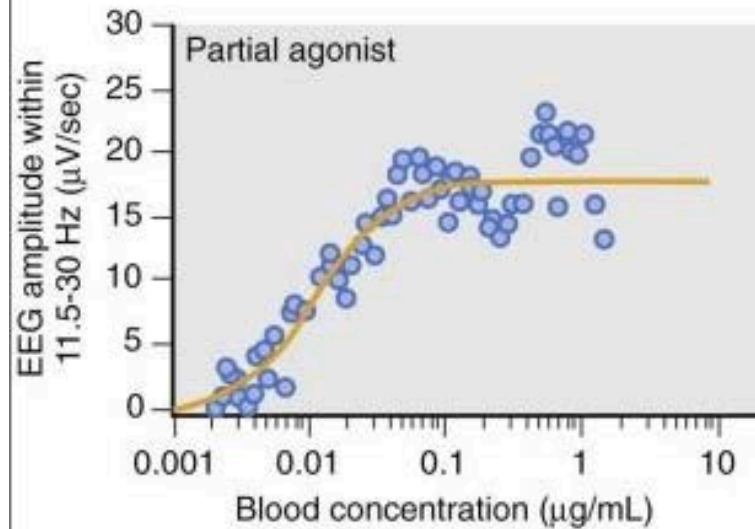
Exemple clinique



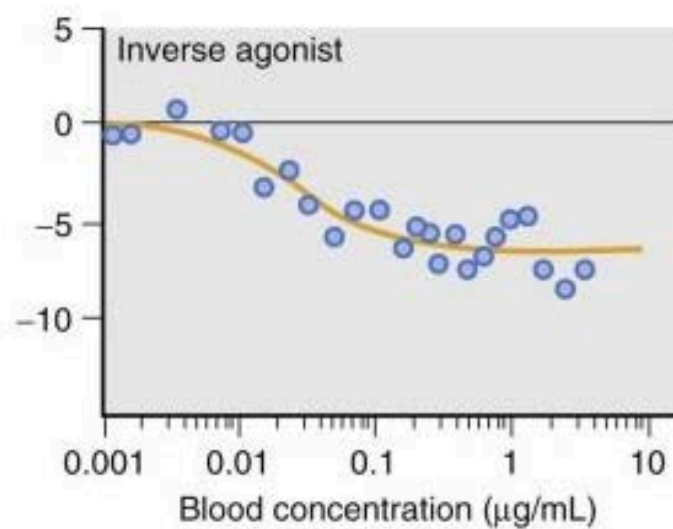
A Midazolam



C Flumazenil



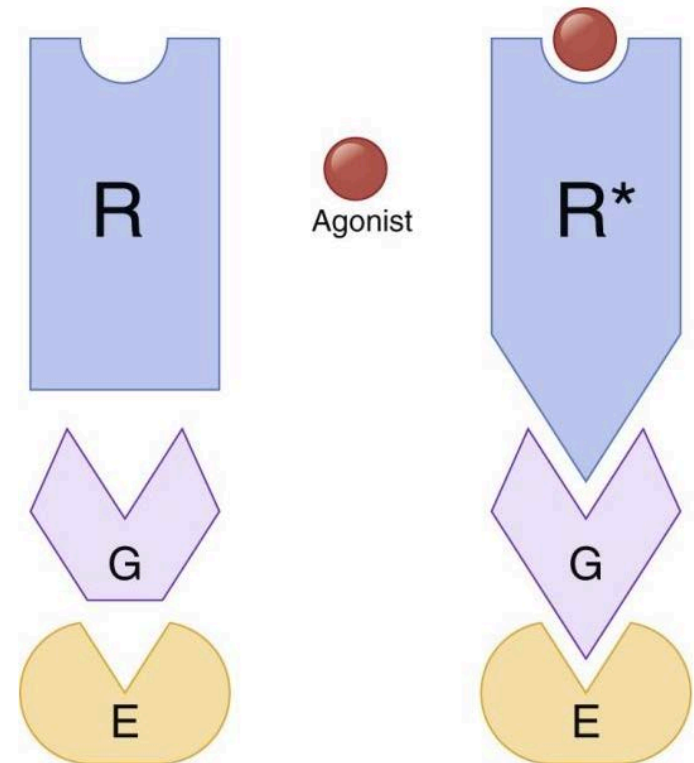
B Bretazenil



D RO 19-4063

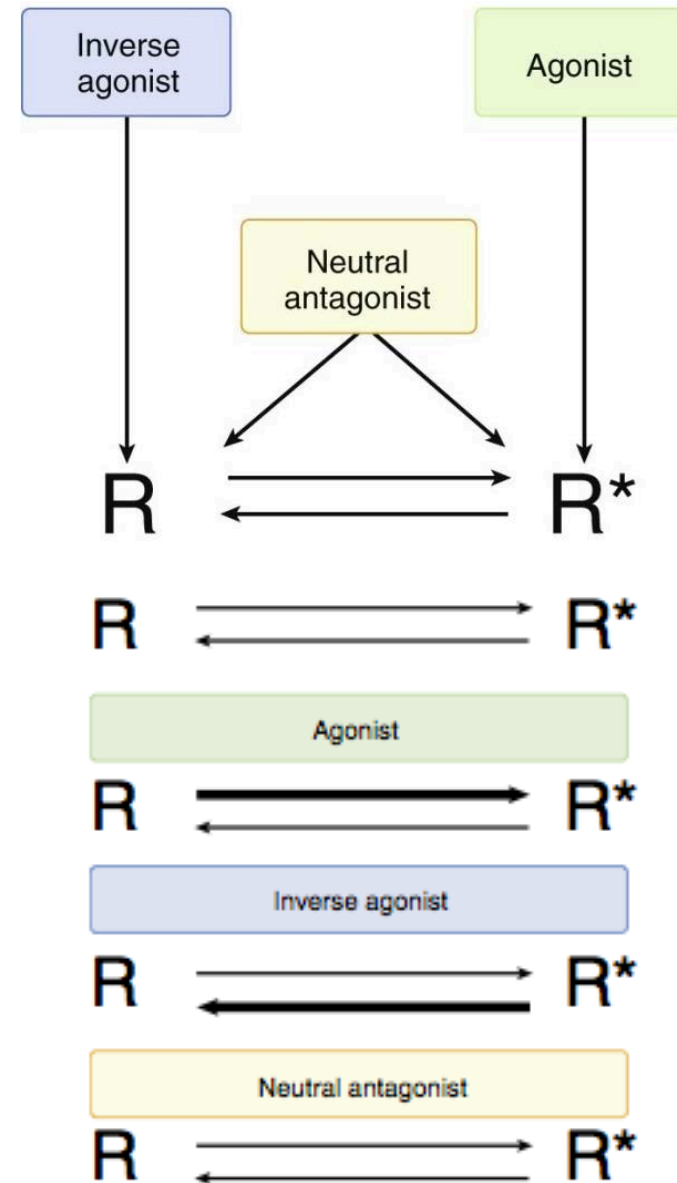
Interaction ligand-récepteur

- Concept d'effet de base:
 - Un certain effet est noté même en l'absence d'agoniste
 - Une certaine portion des récepteurs existent spontanément dans un état activé (R^*)
 - Le ligand ne transforme pas le récepteur d'état inactivé (R) à activé (R^*)
 - Plutôt, le ligand stabilise le récepteur dans un état activé (R^*) ou inactivé (R)



Interaction ligand-récepteur

- Niveau de base clinique:
 - Effet lorsque qu'il n'y a aucun agoniste
 - Expliqué par la présence spontanée de quelques récepteurs activés (R^*)
- Vrai niveau de base:
 - État clinique en l'absence de récepteurs activés (R^*)
 - Médié par la présence d'agonistes inverses



A black and white photograph of a stethoscope resting on a highly reflective, white surface. The stethoscope's chest piece, with its two circular binaurals, is in sharp focus in the lower-left foreground. The tubing extends from the chest piece, loops across the middle ground, and disappears into the background where it is out of focus. The surface of the stethoscope and the table it sits on are highly reflective, creating clear mirror images of the device.

TYPES DE RÉCEPTEURS

Marie-Eve Chamberland

Eve-Marie Chênevert

Hubert Chiasson



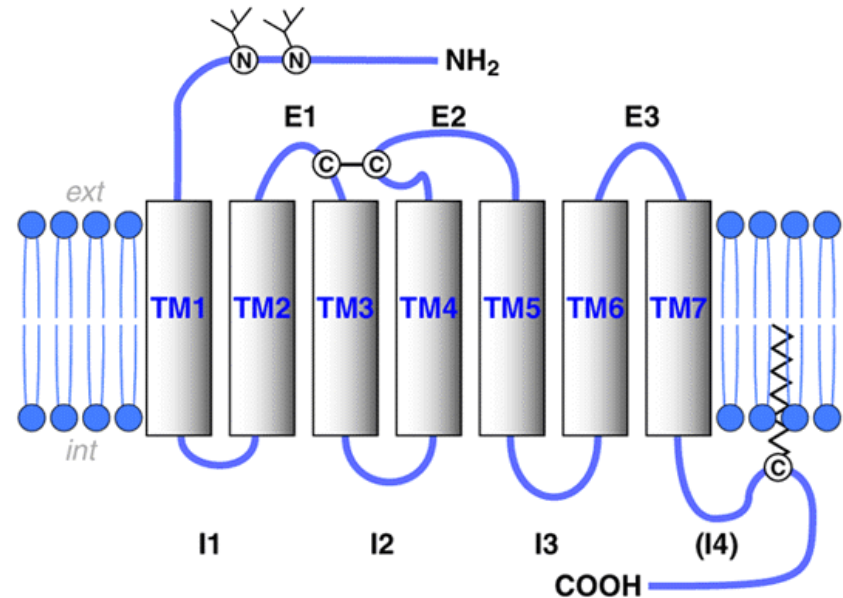
TYPES DE RECEPTEURS PROTÉINÉS

RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G

- Plus de 40% des agents pharmacologiques ciblent les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)
- Plus grande famille de récepteurs membranaires = 3,4% génome
- 150-200 sous-types de RCPGs
- Environ 1000 gènes encodent les RCPGs
 - 500 récepteurs olfactifs et gustatifs
 - 400 récepteurs capables de lier des ligands endogènes
- Plus grande famille de récepteurs membranaires = 3,4% génome
- Fonctions biologiques associées à l'activation des RCPGs
 - β -adrénergique: contrôle du rythme cardiaque
 - Angiotensine II : contrôle de la pression artérielle
 - Rhodopsin : vision
 - Dopamine : comportement et contrôle de l'humeur
 - Histamine : contrôle de la réponse inflammatoire
 - Acétylcholine : contrôle de la transmission nerveuse
 - Opioïd : contrôle de la douleur
 - Oxytocine : contrôle de la contraction de l'utérus

RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G

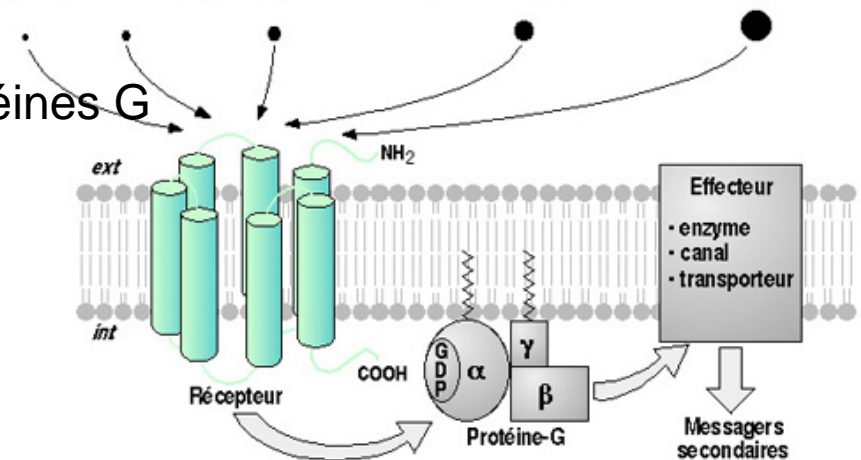
- Structure des récepteurs
 - 7 hélices alpha transmembranaires hydrophobes
 - 3 boucles extracellulaires
 - 3 boucles intracellulaires
 - Extrémité amino-terminale
 - Extrémité carboxy terminale



Activation RCPG → Remaniement structure du récepteur → Activation des protéines G intracellulaires → Activation d'une série d'effecteurs intracellulaires, membranaires ou cytosoliques → Modulation concentration intracellulaire de messagers secondaires

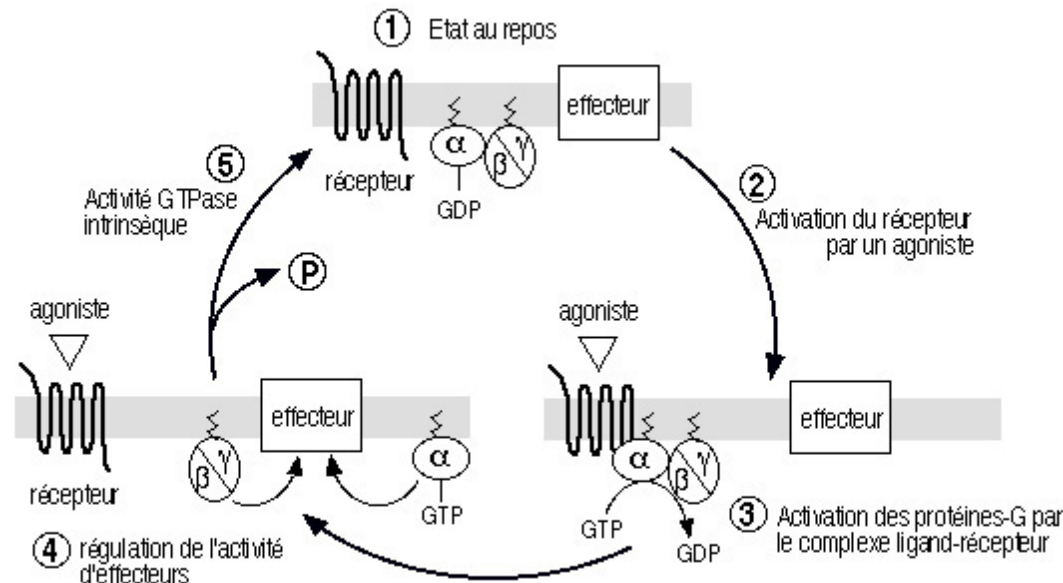
RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G

- Stimuli pouvant activer RCPGs
 - Ions (Ca^{++})
 - Stimuli sensoriels
 - Petites molécules endogènes
 - Acides aminés, amines, nucléosides, lipides,...
 - Composés exogènes
 - Cannabinoïdes
 - Composés impliqués dans les réactions du système immunitaire
 - Anaphylatoxines C3a et C5a du complément, chimiokines
 - Protéines
 - THS, LH, FSH
- Variété des effecteurs, cibles des protéines G
 - Adénylates cyclases
 - Phospholipase C
 - cGMP phosphodiesterase
 - Canaux ioniques



Activation des protéines G

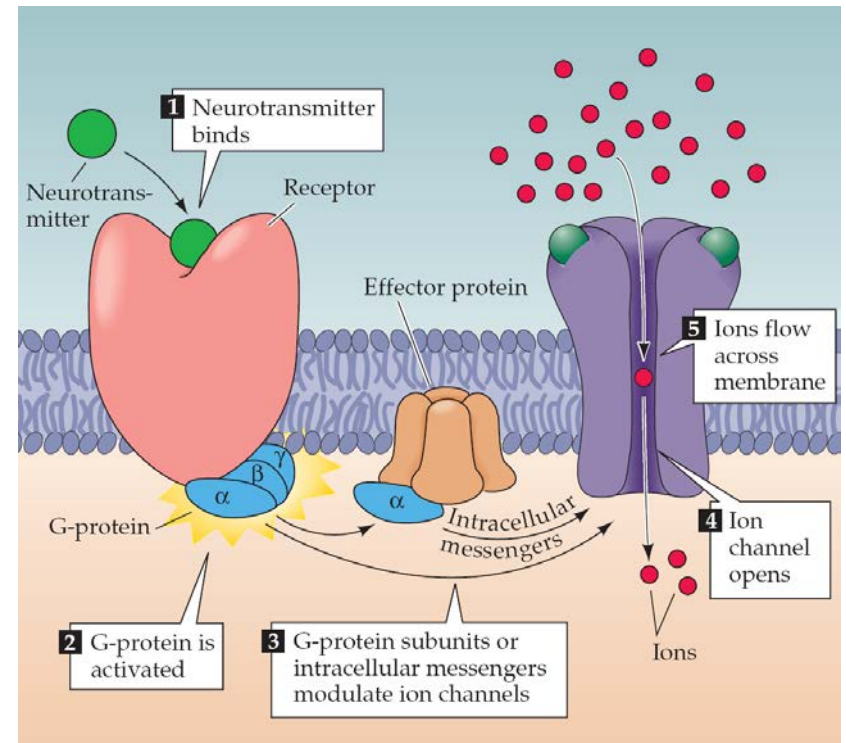
- Cycle GTPase
 1. Un RCPG au repos
 2. Activation par la liaison d'un agoniste spécifique
 3. Changement de conformation du complexe agoniste-récepteur, induit par cette liaison, permet l'activation de l'échange du GDP par du GTP et l'activation de la protéine-G hétérotrimérique intracellulaires
 4. Régulation de l'activité de divers effecteurs membranaires ou cytosoliques.
 5. Déclenchement de l'activité phosphatase, intrinsèque à la sous-unité $G\alpha$ entraîne la réassociation des sous-unités $G\alpha$ et $G\beta/\gamma$



RCPGs ET ANESTHÉSIE

Les récepteurs des opioïdes

- Morphine opioïde exogène
- 3 types de récepteurs aux opioïdes = récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G
- les effets des récepteurs des opioïdes sur les neurones sont:
 1. Inhibition de l'adénylate cyclase
 2. Fermeture des canaux calciques
 3. Ouverture des canaux potassiques
 4. Modulation de seconds messagers intracellulaires (ERK 1/2)

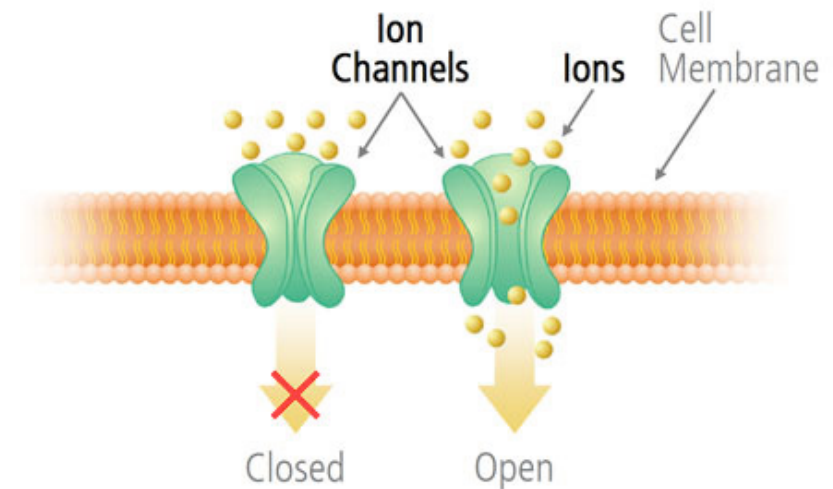




TYPES DE RECEPTEUR CANAUX

Qu'est-ce qu'un canal ionique?

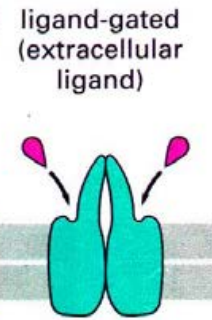
- Protéine membranaire avec un pore central
- Permet le passage transmembranaire d'ions
- **Diffusion facilitée** des ions
 - Suit obligatoirement le gradient de concentration des ions
- Mouvement des ions = Phénomène passif
- Sélectifs
- Plusieurs mécanismes d'ouverture:
 - Ligand
 - Voltage
 - Température, étirement membrane...



Canaux ioniques ligand-dépendants (Ligand-gated)

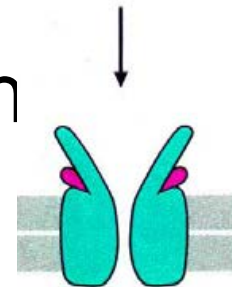
- Combinaison d'un canal ionique et d'un récepteur protéinique

- Ligand spécifique se lie à un récepteur
ouverture du canal et passage des ions



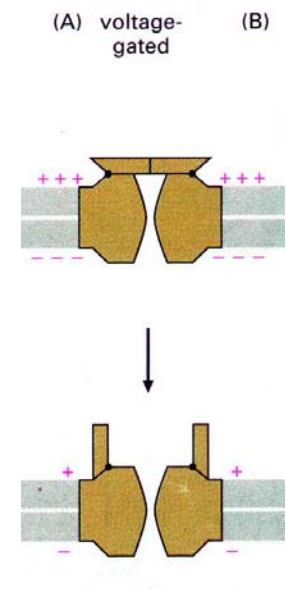
- Peut plusieurs sites de liaison différents
plusieurs ligands possibles

- Un médicament peut se lier à un site différent et potentialiser l'action du ligand endogène



Canaux ioniques voltage-dépendants (Voltage-gated)

- Modulation de la signalisation neurale
- Répondent à un changement de potentiel de membrane
- Pore normalement stabilisé par équilibre des charges
- Déclencheur: « Sensor » de charge
- Lors dépolarisation: Changement de conformation du pore central = Augmentation de la perméabilité membranaire à l'ion impliqué (Na, K, Ca)
- Permettent dépolarisation rapide et synchronisée



En anesthésie

- Canaux ligand-dépendants

- Activateurs

- Récepteurs nicotiniques de l'Ach

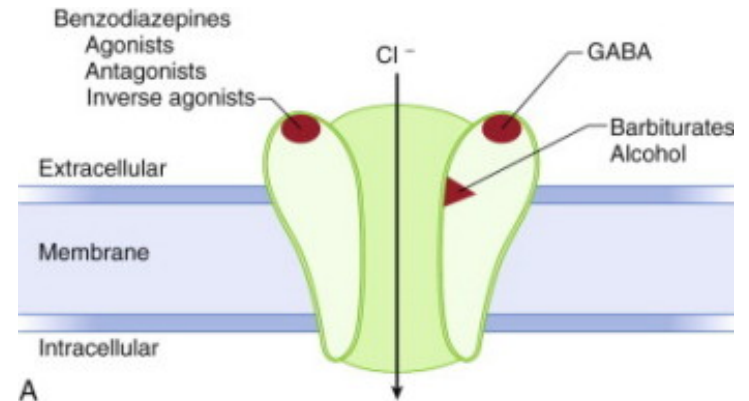
- Liaison Ach = entrée de cations = dépolarisation
 - Bloqués par curares

- Inhibiteurs

- Récepteur GABA_A

- Liaison du GABA = entrée d'ions Cl^- = hyperpolarisation membranaire = inhibition de la neurotransmission
 - Rx hypnotiques se lient à un autre site sur le récepteur = facilitent l'action du GABA

- » Benzodiazépines
 - » Barbituriques
 - » Propofol
 - » Étomidate
 - » Halogénés



En anesthésie

- Canaux voltage-dépendants

- Canaux sodiques

- Bloqués par les anesthésiques locaux

- Canaux calciques

- Bloqués par les bloqueurs des canaux calciques (!)

- Les deux:

- Récepteurs NMDA ((glutamate, NMDA) + coagoniste glycine)

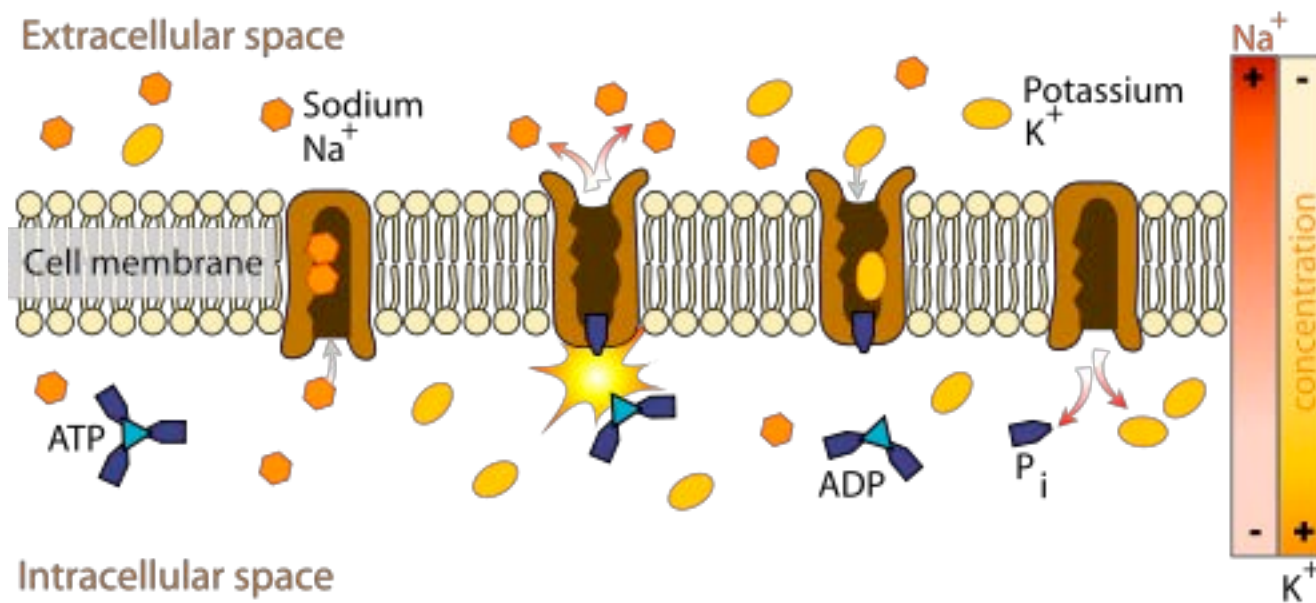
- Aussi besoin d'une dépolarisation concomittante sur un autre récepteur
 - Inhibés par Kétamine



TYPES DE RÉCEPTEURS
POMPES IONISANTES
MESSAGERIES

Pompe ionique

- Transport actif
 - hydrolysations de l'ATP
- Contre gradient de concentration



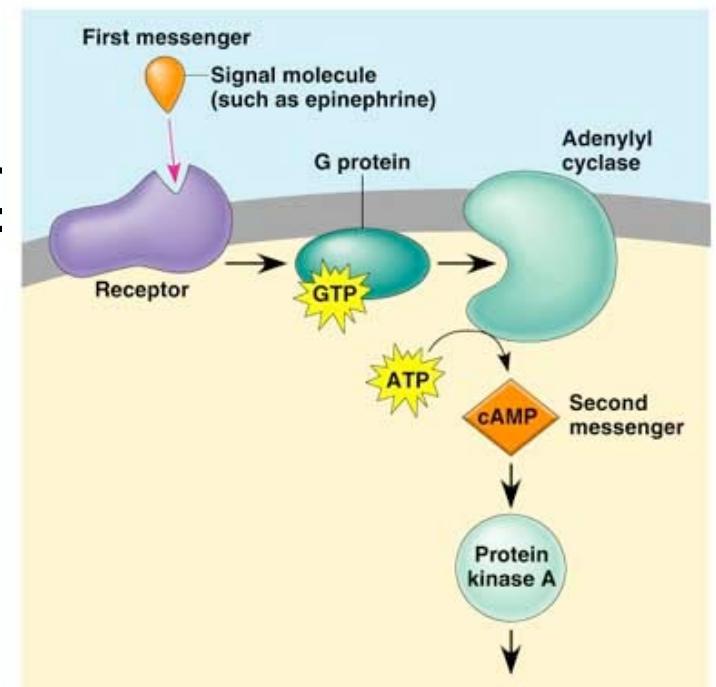
- Symport
 - Dans le sens du gradient de concentration
 - Na/glucose (intestin et rein)
- Antiport
 - Sans contraire du gradient de concentration
 - Na/Ca⁺ (retrait du Ca⁺ cytoplasmique)

Second Messenger

- Lié a une protéine G
 - Permet effet physiologique multiple
- Système : cAMP (Epi $\alpha_2, \beta_1, \beta_2$)
Phosphoinositol (Epi α_1)
A. Arachidonique
(histamine)
cGMP
Tyrosine kinase

Second messenger

- Ligand (neurotransmetteur, hormone)
- Lie au récepteur
- Active protéine G
- Activé effecteur primaire
- Production second messag



Exemple clinique

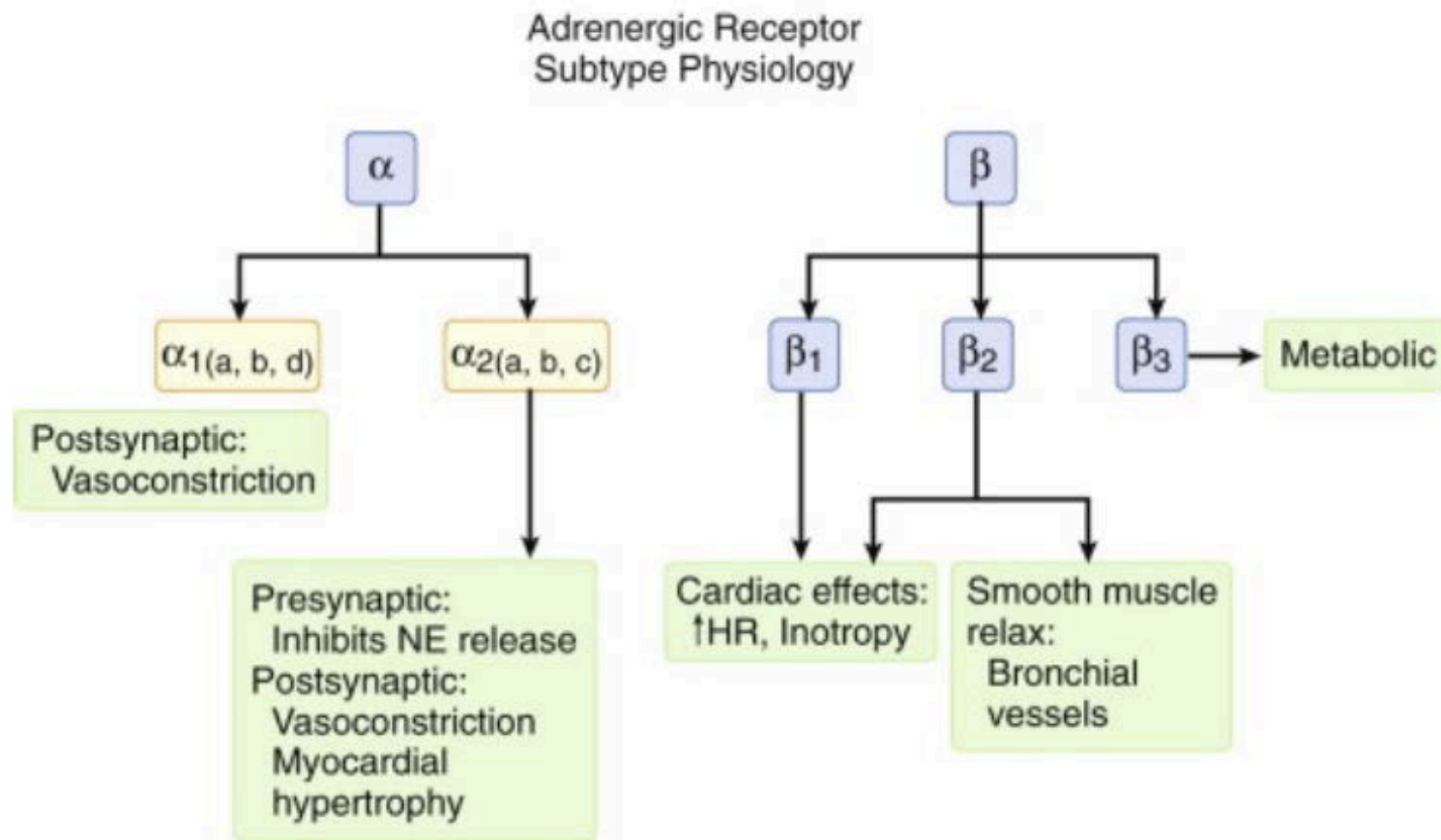


Figure 19-33 Adrenergic receptor subtype physiology. HR, heart rate; NE, norepinephrine.

Merci!



Relation concentration-réponse

- Évaluation de l'effet clinique
- Non-dépendante du temps
- Axe x : Concentration
- Axe y : Effet mesuré
 - Absolue: Hauteur twitch
 - Normalisée: % dépression twitch
 - Populationnel: Fraction de sujets

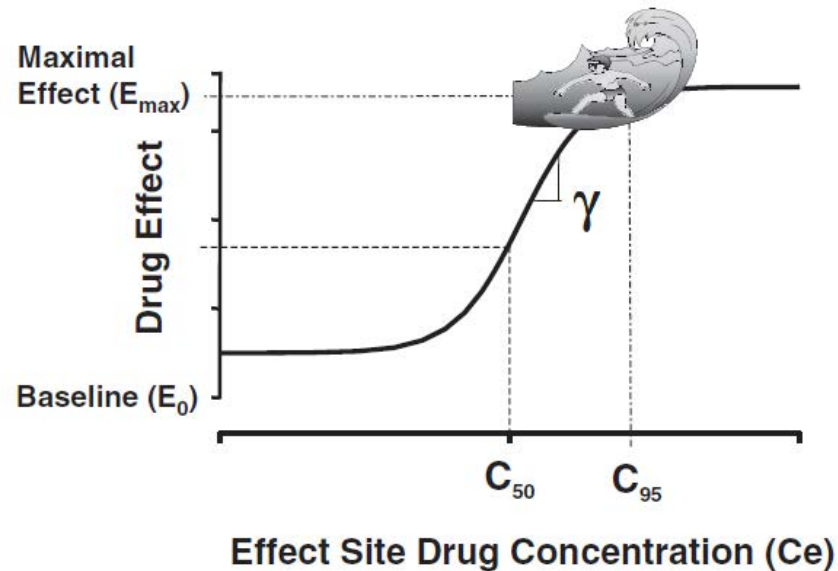
Relation concentration-réponse

- Équation de Hill

$$E = E_0 + \frac{E_{\max} \cdot C_e^\gamma}{C_{50}^\gamma + C_e^\gamma}$$

- E_0 : Effet baseline
- E_{\max} : Effet maximal possible
- γ : Pente de la courbe (Coefficient de Hill)
- C_{50} : Concentration associée à 50% effet max

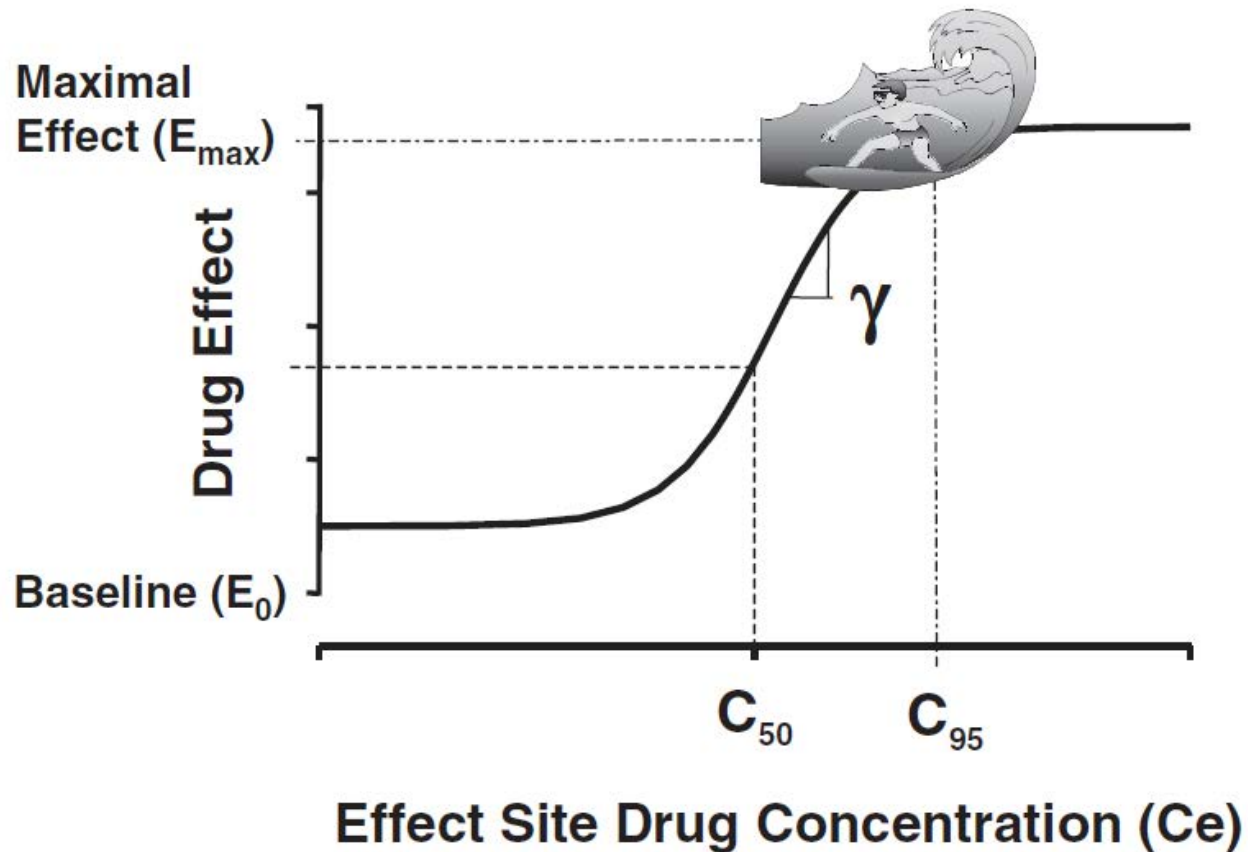
Relation concentration-réponse



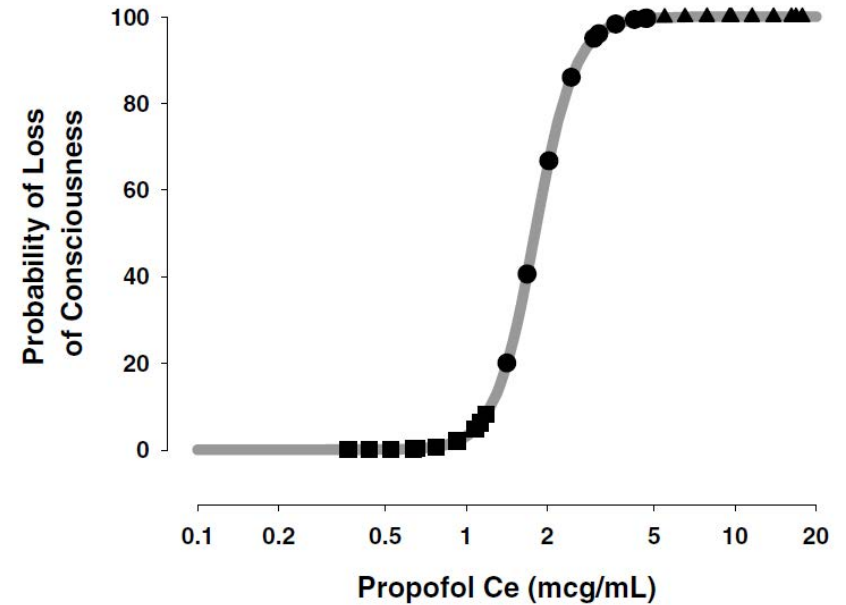
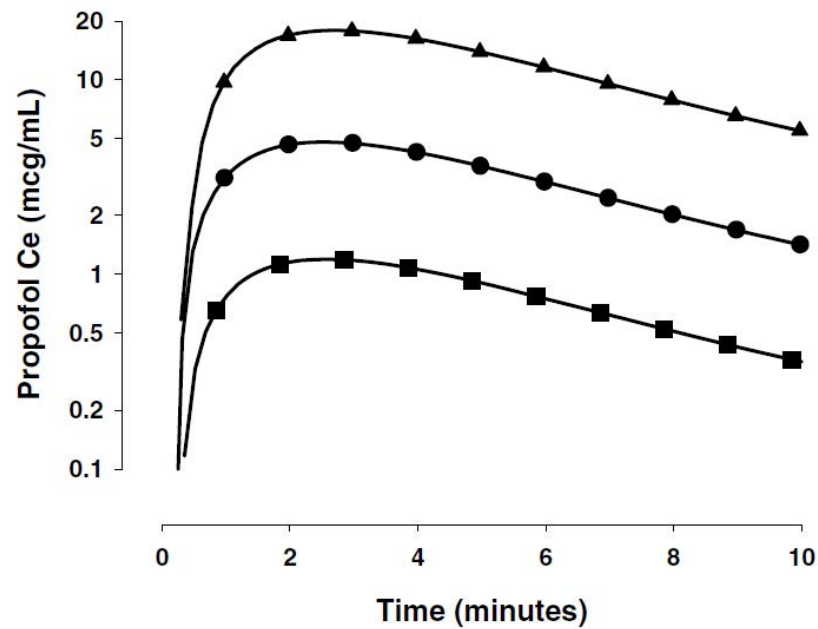
- Shift droite: ↓ puissance
- Shift gauche: ↑ puissance
- Efficacité: Capacité intrinsèque d'une molécule à produire un effet physiologique/clinique

Relation concentration-réponse

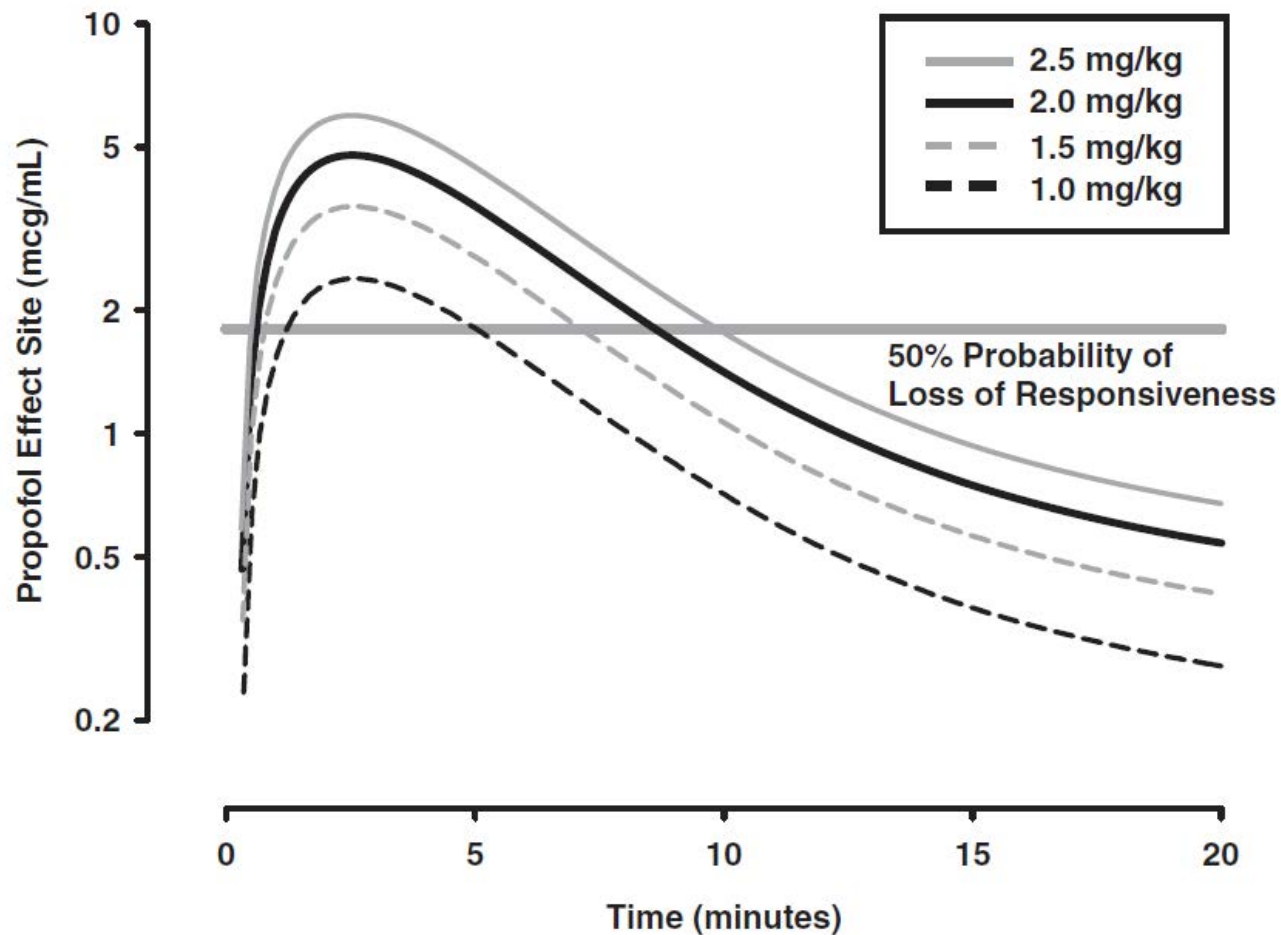
- Analogie du surfer



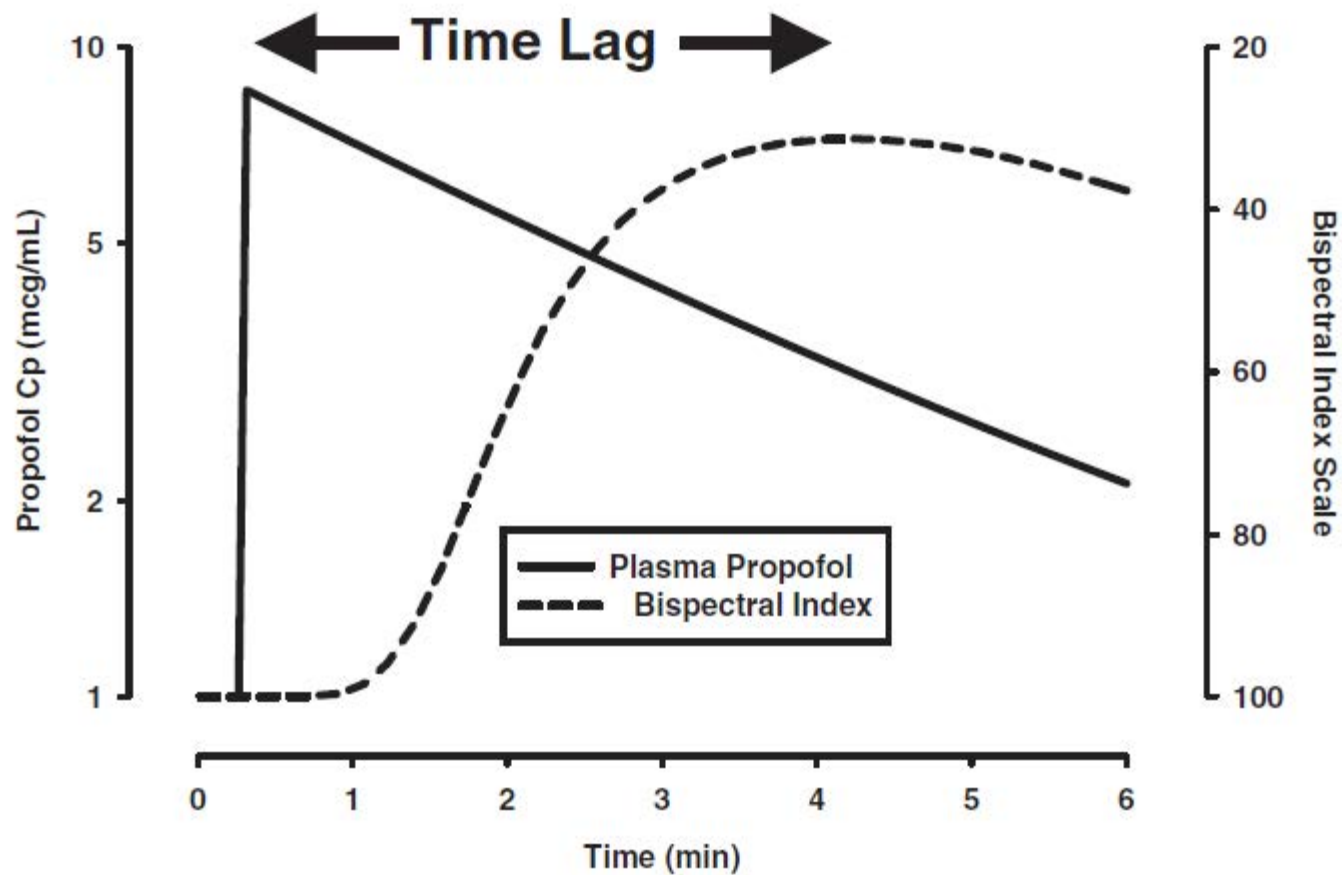
Application clinique



Pharmacocinnétique/dynamique



Biophase-Hysteresis



Fenêtre et index thérapeutique

Évaluation de l'effet clinique

29 mai 2013

Jason Gallant

Fenêtre et index thérapeutique

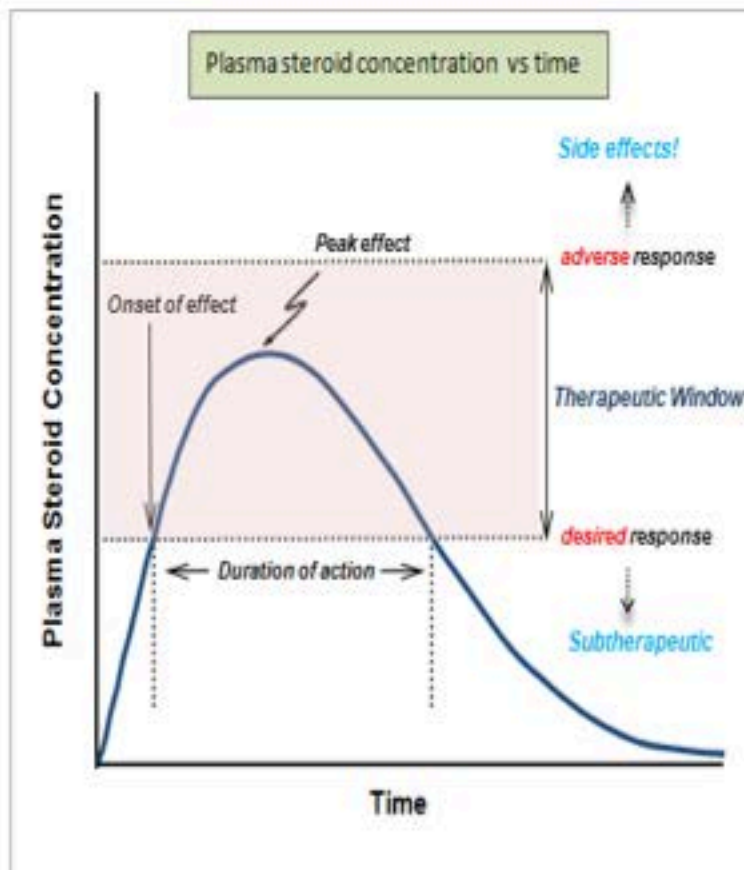
- Définitions:

Fenêtre: Écart des concentrations plasmatiques d'un médicament, à l'état d'équilibre, permettant de produire un effet thérapeutique avec un minimum de toxicité ou effets indésirables.

Index: Rapport entre la sélectivité d'un Rx à produire son effet recherché vs effets secondaires.

$$IT = LD_{50} / ED_{50}$$

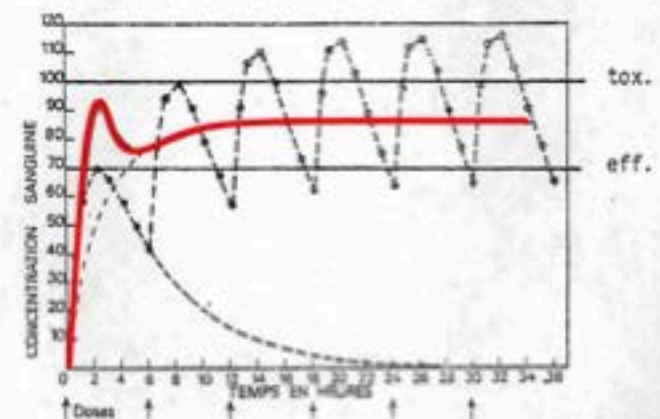
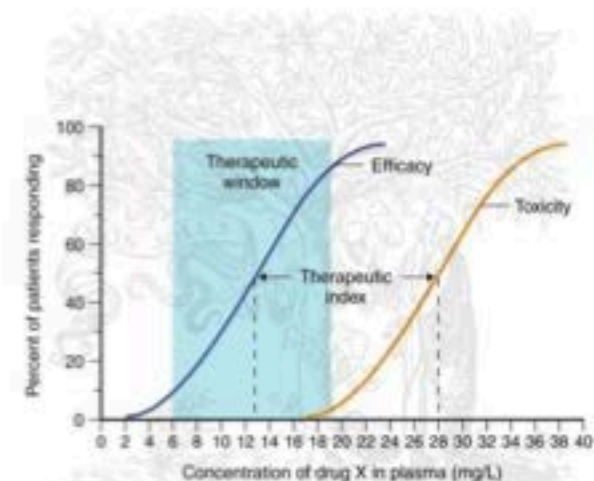
Fenêtre thérapeutique



- ❖ Limite inférieure=[] produisant environ 50% effet max.
- ❖ Limite supérieure=[] menant à effet toxique chez 5–10% gens
- ❖ Variation selon effet mesuré et plusieurs autres facteurs potentiels (génétique, pathologies, sex, âge...)
- ❖ Valeurs inconnues pour la plupart des Rx
- ❖ Certains Rx pour lesquels c'est important

Fenêtre thérapeutique

- Concept important
- Monitoring surtout dans certains cas (selon FDA) ex:
 - Digoxine, Tégretol, Dilantin, Aminoglycosides, Vanco, Lithium, Lidocaine IV, Cyclosporine, Warfarine...
- Raisons:
 - Fenêtre/Index étroit
 - Variabilité pharmacocinétique importante
 - Lien raisonnable entre conc. et l'effet
 - Valeurs de fenêtre connues
 - Pas de mesure clinique



Exemple

- Propofol pour sédation consciente
- Fenêtre relativement étroite
- Étude dans BJA 1998
- Fenêtre entre 10–90^e percentile
 - 2.11 à 2.65 mcg/ml (sédation)
 - 2.0 à 10 mcg/ml (AG)
- Lidocaïne 1.5–5.0 mcg/ml

Intéractions médicamenteuses

Même récepteur

(Ça en dit déjà pas mal beaucoup
sur le sujet)

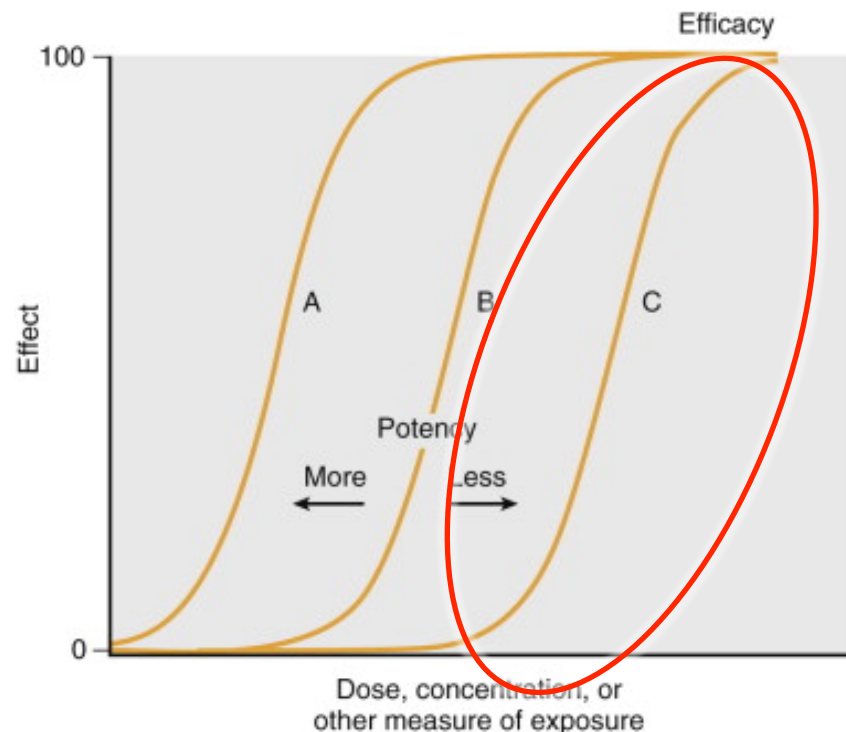
2 agonistes

- Si 2 agonistes avec même affinité et même efficacité= courbes dose-réponse superposables
- Si 2 agoniste même efficacité mais affinité différente= courbe dose-réponse parallèle
- L'effet clinique dépend du nombre de complexe ligand-récepteur générés

Agoniste-agoniste partiel

Agoniste-antagoniste compétitif

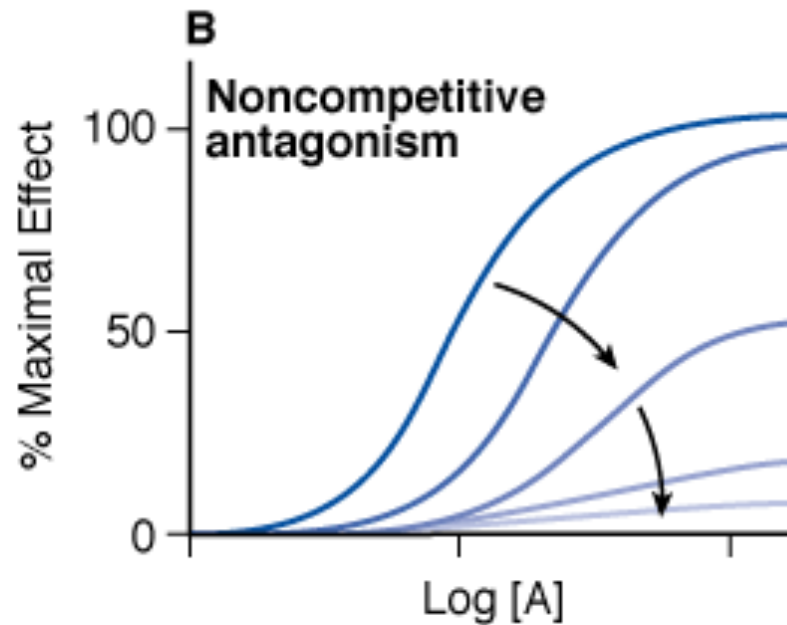
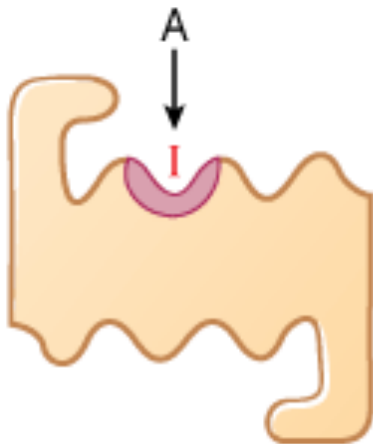
- Exemples: Naloxone (antagoniste compétitif)
- Déplace courbe dose réponse vers la droite



Agoniste-antagoniste non compétitif

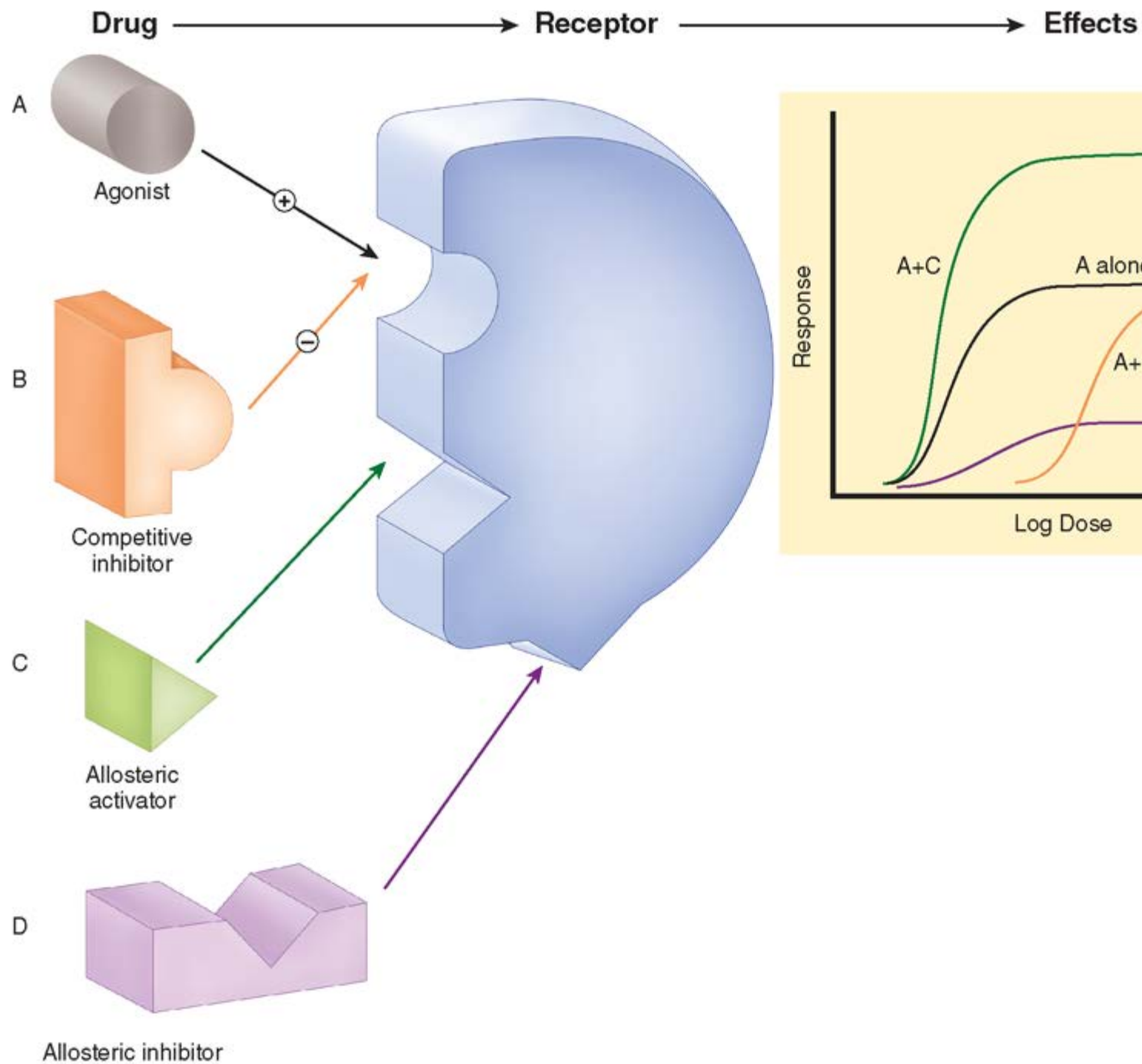
- Déplace courbe vers la droite et diminue l'effet maximal de l'agoniste

Pseudo-Irreversible



Agoniste- inhibiteur/activateur allostérique

- Se lie aux récepteurs mais sur un autre site que l'agoniste
- L'activateur va potentialiser l'agoniste
- L'inhibiteur = idem à antagoniste non compétitif



Source: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall M, Masters SB: *Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review*, 10th Edition: www.accesspharmacy.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

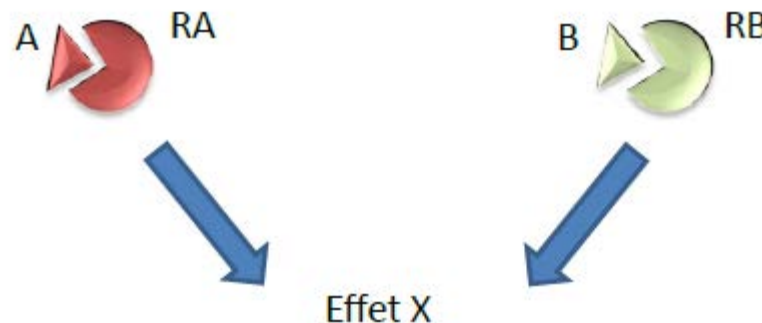
Interactions médicamenteuses

Au niveau de différents récepteurs

Hennebert, O. ``Interactions
médicamenteuses et effet
placebo`` PowerPoint
presentation. CNAM PARIS, 2011.

Interactions médicamenteuses (directes)

- Deux ou plusieurs Rx dont les effets **physiologiques identiques**, sur des récepteurs différents, sont additifs ou s'opposent



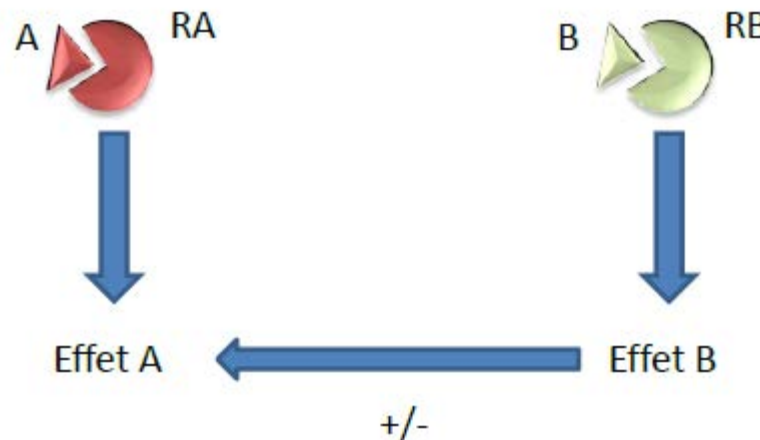
Hennebert, O. ``Interactions
médicamenteuses et effet
placebo`` PowerPoint
presentation. CNAM PARIS, 2011.

Potentialisation (directe)

- **Le coumadin et l'aspirine**
 - L'un agit comme antivitamine K (inhibe la production de facteurs de coagulation) et l'autre comme antiplaquettaire (inhibe l'aggrégation plaquettaire et la formation du clou plaquettaire)
 - La résultante est un effet **additif** sur **l'anticoagulation**, ou une augmentation du risque hémorragique

Interactions médicamenteuses (indirectes)

- Deux ou plusieurs Rx dont les effets **physiologiques différents**, sur des récepteurs différents, sont additifs ou s'opposent



Hennebert, O. ``Interactions médicamenteuses et effet placebo`` PowerPoint presentation. CNAM PARIS, 2011.

Potentialisation (indirecte)

- **L'épinéphrine et l'atropine** sur la fréquence cardiaque
 - L'un agit en stimulant les récepteurs bêta-1 cardiaques chronotropes positifs
 - L'autre agit en inhibant le nerf vague, donc la relâche d'acétylcholine, un chronotrope négatif
 - La résultante est un effet additif via deux mécanismes physiologique entraînant un effet chronotrope positif, soit une **tachycardie**.

FIN