

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Concepts de base et introduction

MMD 6510 – Pharmacologie appliquée à l'anesthésie

Le 26 mai 2010

Simon Tremblay, pharmacien, M.Sc

Objectifs

- Introduction aux notions de base en pharmacocinétique (PK) et en pharmacodynamie (PD)
- Comprendre les mécanismes généraux de la distribution du médicament jusqu'à son site d'action
- Comprendre les notions d'élimination des médicaments selon leurs propriétés intrinsèques
- Comprendre l'interaction médicament-corps qui permet un effet physiologique
- Comprendre les effets qui peuvent modifier la réponse physiologique
- Comprendre les mécanismes généraux d'interactions médicamenteuses

Plan de la présentation

- **Pharmacocinétique**

- Absorption
- Distribution
- Élimination
- Modèles pharmacocinétiques

- **Pharmacodynamie**

- Transduction du signal biologique
- Interaction ligand – récepteur
- Type de récepteurs
- Évaluation de l'effet clinique
- Intéractions médicamenteuses

Pharmacocinétique

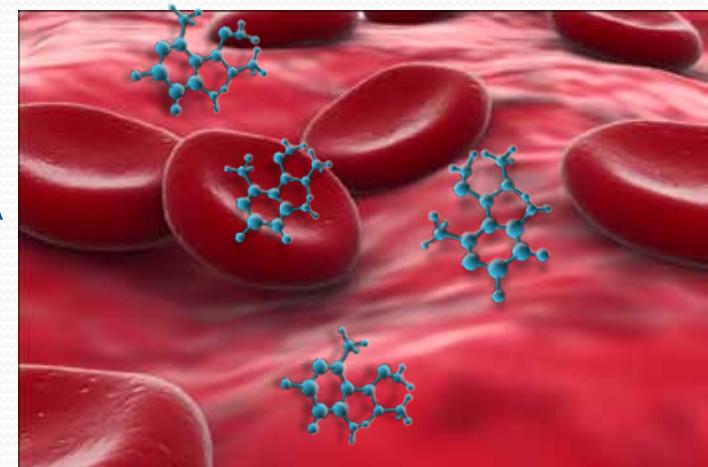
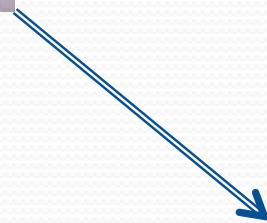
PK – Principes de base

- Rien ne se perd, rien ne se crée
- Tout ce qui rentre ressort
- Les agents
 - se diluent dans des volumes de distribution
 - ont une clairance déterminée

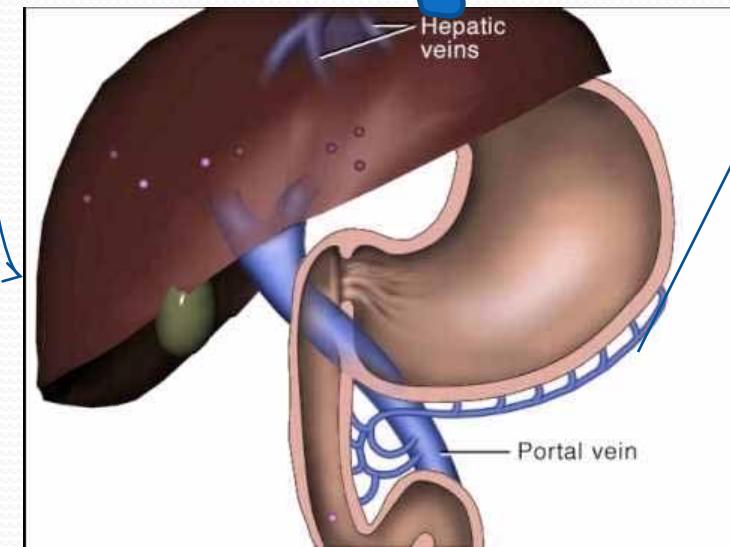
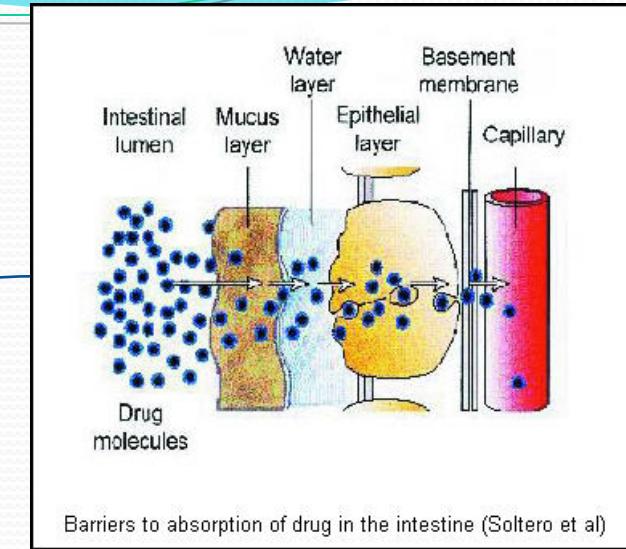
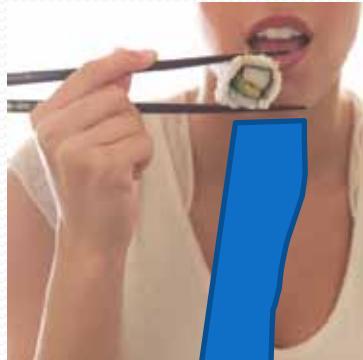
PK – Définition

- Relation entre une dose d'agent administrée et la concentration dans différents compartiments – Effet du corps sur l'agent
 - Entéral/IR basse vs autres voies
 - Intraveineuse
 - Intra pulmonaire
 - Intra artérielle
 - Sous-cutanée
 - Transdermique
 - Intra osseuse
 - Intra musculaire
 - Intra rectal haute
 - Sub linguale
 - Péridurale
- 
- Évite le tube digestif et l'effet de premier passage hépatique (EPPH)

PK – Absorption orale



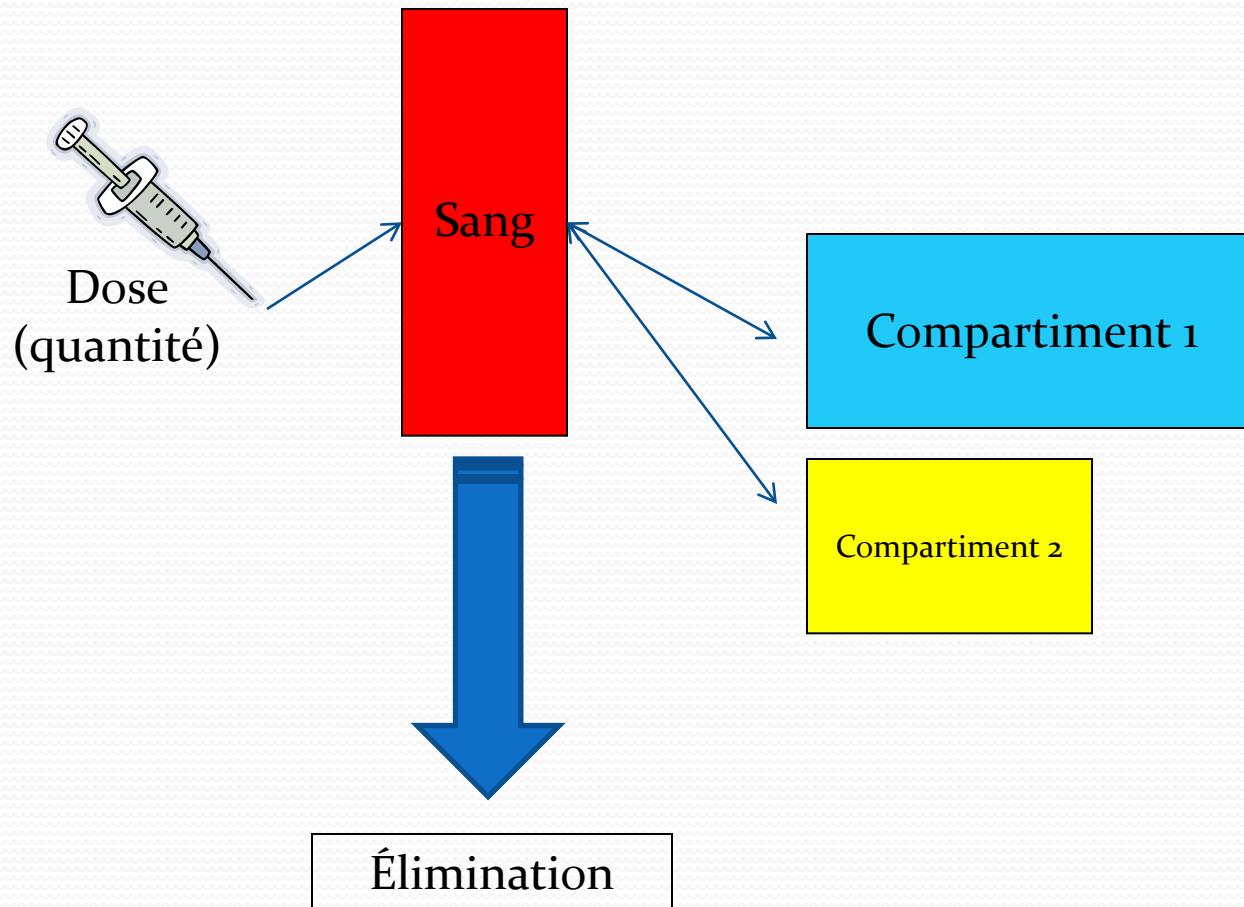
PK – Absorption orale



PK – Absorption orale

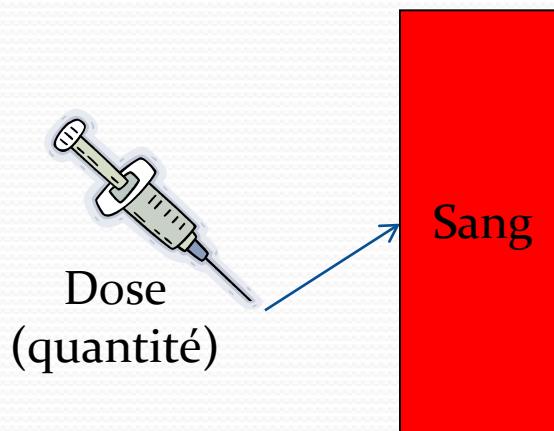
- Barrières à l'absorption orale
 - Poids moléculaire
 - Lipophilicité
 - Dissolution
 - pH local
 - Ionisation
 - Métabolisme
 - Transporteurs
 - Flot sanguin
 - Interactions
- La biodisponibilité (F) est fonction de l'absorption et du métabolisme local

PK - Définition



PK – Volume de distribution (V_d)

- Distribution d'un agent dans le sang et tissus
 - Passe d'un état très concentré (seringue)
 - Se dilue dans le sang et les tissus
 - Notion de concentration



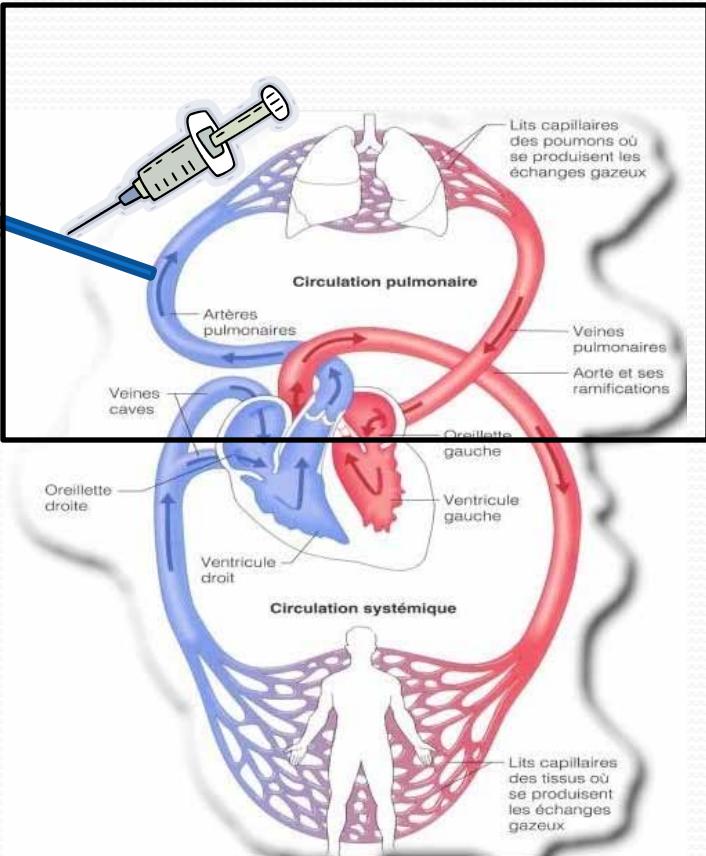
$$\text{Concentration} = \frac{\text{Quantité (dose)}}{\text{Volume} (V_d)}$$

Donc

$$V_d = \frac{\text{Quantité (dose)}}{\text{Concentration}}$$

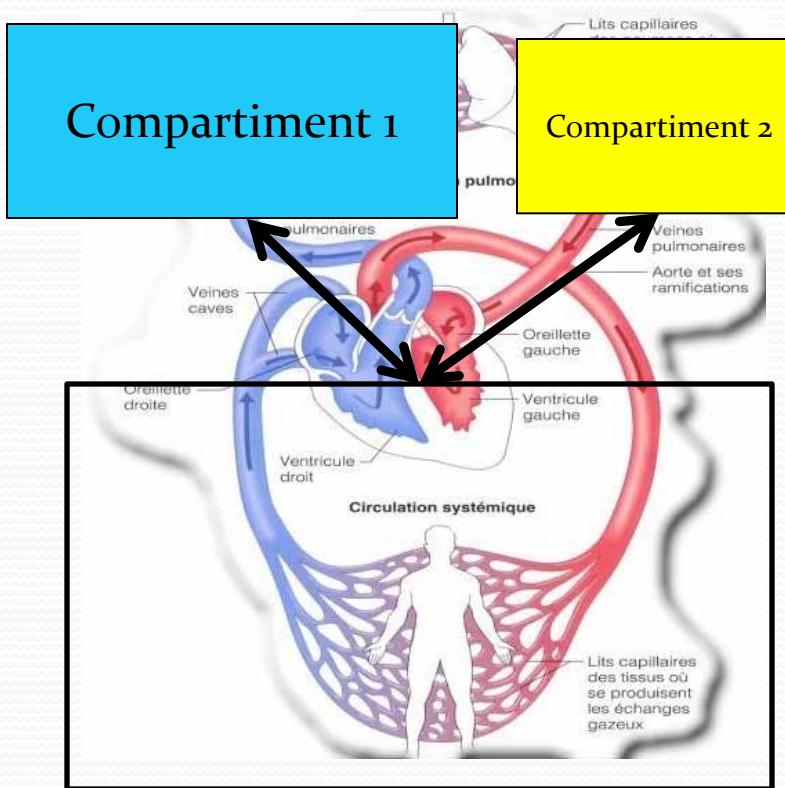
- Propriété intrinsèque de l'agent

PK – Un mot sur le V_d central...



- Utilité: extrapoler la Cmax à partir de $t=30$ secondes
- Influence du:
 - Site de prélèvement
 - Temps de prélèvement

PK – V_d périphérique



- Plasma (compartiment central) = hydrophile
- Agents anesthésiques souvent ++ lipophiles
 - Forte distribution dans les tissus périphériques
- Coefficient octanol-eau connu
 - Solubilité d'un agent précis dans les tissus inconnu
 - Explique les hauts V_d observés (apparents)

PK - Clairance

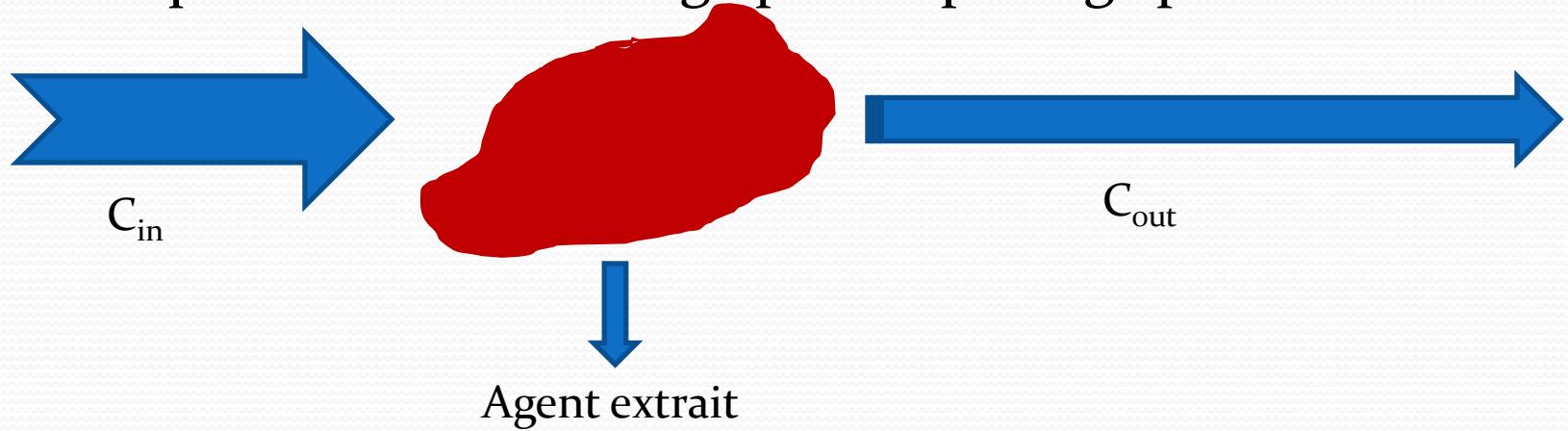
- Clairance = enlever un agent d'un compartiment (capacité du corps à éliminer l'agent d'un endroit précis)
 - ≠ nécessairement l'élimination de l'agent hors du corps
 - Intercompartimentale
 - Transfert entre les compartiments
 - Systémique
 - Élimination de l'organisme (métabolisme, etc)
 - Mesurée en « flot » ; quantité de sang purgée de l'agent par unité de temps (p.ex: L/min)

PK - Clairance

- La plupart des agents anesthésiques sont éliminés par le foie
 - Le rémifentanil, la succinylcholine, l'esmolol et l'adénosine sont clairées par des estérases plasmatiques
 - Le pancuronium est éliminé au niveau rénal
- Clairance hépatique
 - Métabolisme
 - Oxydation (CYP450)
 - Glucuroconjugaison

PK – Clairance hépatique

- Ce qui nous intéresse:
 - Ce qui reste dans le sang après le passage par le foie



- Or, la capacité métabolique du foie est-elle infinie?
 - Non

PK – Clairance hépatique

- Donc nous assumons
 - Forte extraction hépatique
 - Le foie a une forte affinité pour le médicament utilisé, il le métabolise fortement
 - Capacité métabolique >>> concentration médicament
 - Concentrations utilisées faibles
 - Aucune saturation
 - La clairance hépatique est proportionnelle au **flux** hépatique
 - Plus il y a de sang qui passe au foie, plus grande va être la quantité de médicament éliminée (mais toujours au même taux)

PK – Clairance hépatique

- Si faible extraction hépatique
 - Le foie a une faible affinité pour le médicament utilisé, il le métabolise peu
 - Capacité métabolique < concentration médicament
 - Concentrations utilisées faibles
 - Faible risque de saturation
 - La clairance hépatique est proportionnelle à la capacité métabolique du foie
 - Plus le foie est capable de métaboliser le médicament (insuffisance hépatique vs induction enzymatique), plus le métabolisme sera affecté indépendamment du flux

PK – Liaison protéinique

- Plusieurs agents se lient à l'albumine et à la α_1 -glycoprotéine
$$[\text{Médicament libre}] + [\text{sites de liaison protéinique libres}] \xrightleftharpoons[k_{off}]{k_{on}} [\text{médicament lié}]$$
- Seules les molécules libres (non liées) peuvent être efficaces et se rendre au site d'action**

$$f_u = \frac{[\text{médicament libre}]}{\text{médicament total} = ([\text{médicament lié}] + [\text{médicament libre}])}$$

- À l'équilibre, quelle est la relation entre libre et lié?

$$K_a = \frac{k_{on}}{k_{off}} = \frac{[\text{médicament lié}]}{[\text{médicament libre}][\text{médicament lié}]}$$

PK – Liaison protéinique

- En combinant ces équations, on trouve que:

$$f_u = \frac{1}{1 + K_a [\text{Protéines}]}$$

- DONC
 - La f_u ne dépend que de la concentration en protéines
 - Lorsque [médicament] <<<< [protéines]
 - La K_a ne change pas pour un agent donné ou en présence de maladie
 - La $[\text{Protéines}]$ est variable selon l'état du patient (maladie, volémie, etc)

PK – Liaison protéinique

- Si le médicament est fortement lié et hypoalbuminémie
 - Diminution de dose pourrait être nécessaire
- Si le médicament est faiblement lié et hypoalbuminémie
 - Aucune différence dans l'effet clinique
- Si extraction hépatique élevée et hypoalbuminémie
 - Aucune différence dans l'extraction hépatique (ne dépend que du flot hépatique)
- Si extraction hépatique faible et hypoalbuminémie
 - Augmentation de l'extraction hépatique (extraction dépend du gradient de concentration)

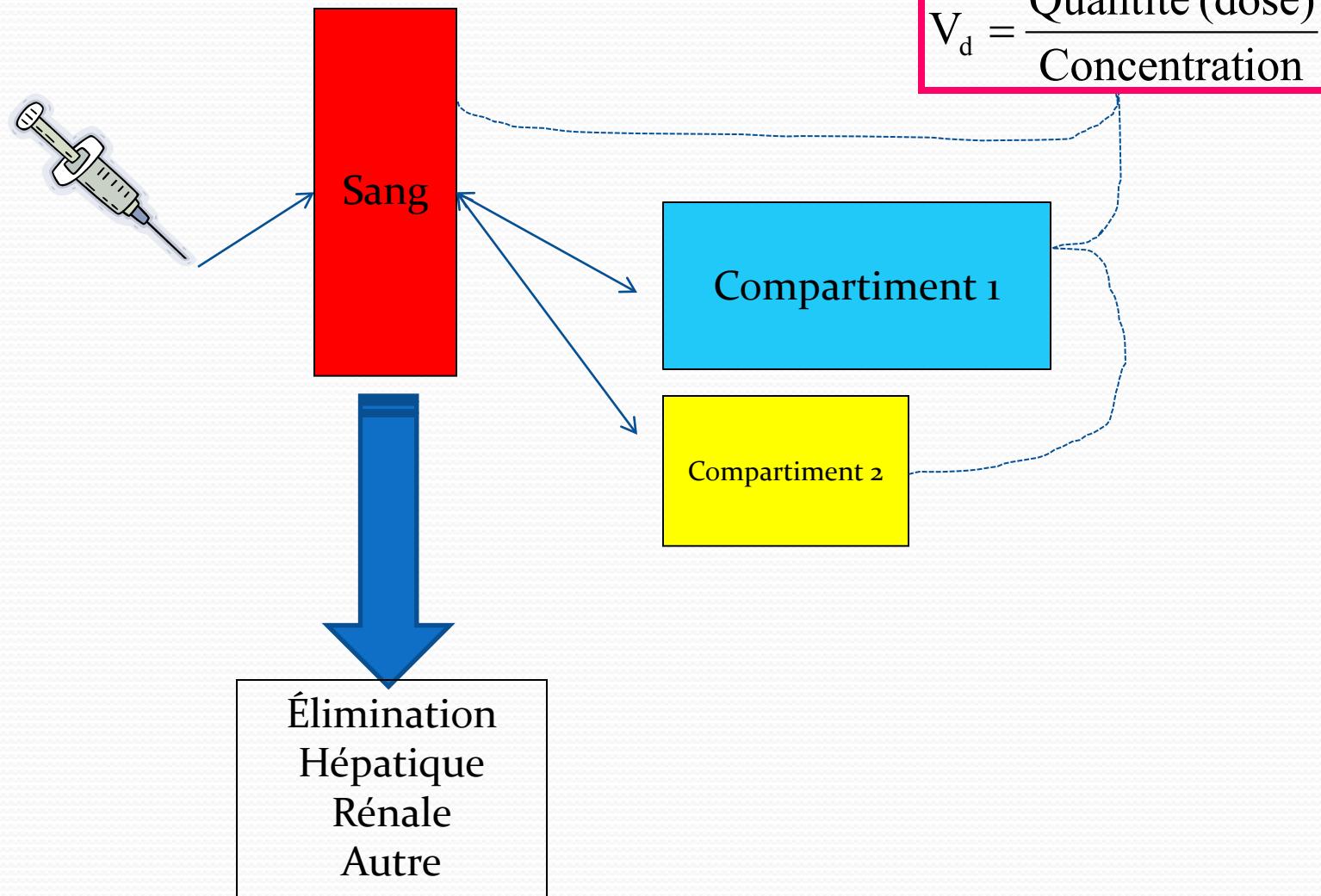
PK – Clairance rénale

- Formule de Cockroft-Gault

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

- Multiplier par 0,85 pour femmes
- Dépend de l'âge (créatinine normale \neq ClCr normale)
- Attention patient obèses, cachexiques, amputations
- Collecte urinaire de 24h

PK - Clairance

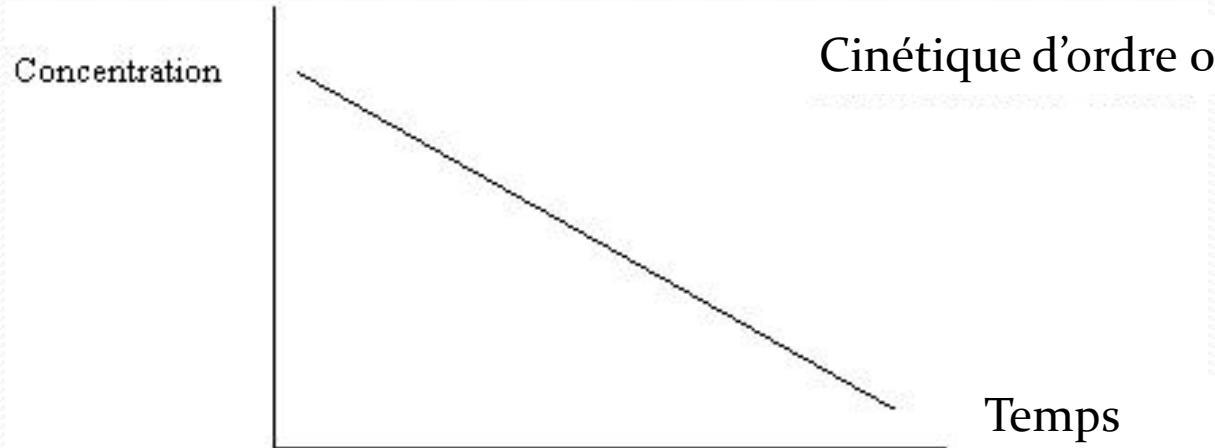


PK – modèle d'ordre 0

- L'élimination de l'agent est constante en fonction du temps
 - Suggère des mécanismes d'élimination facilement saturables
 - Peu de molécules
 - Éthanol, (salicylates, phénytoïne, théophylline tous à haute dose)

PK – cinétique d'ordre 0

- Concentration en fonction du temps – dose unique



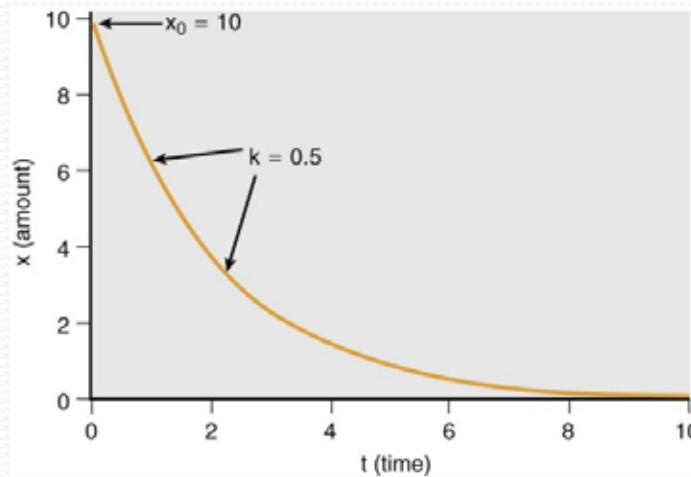
$$\frac{dx}{dt} = k$$

Intégrale

$x(t) = x_0 + k \times t$ où x_0 est la concentration au temps 0

PK – cinétique d'ordre 1

- Concentration en fonction du temps – dose unique
 - L'élimination est proportionnelle à la quantité

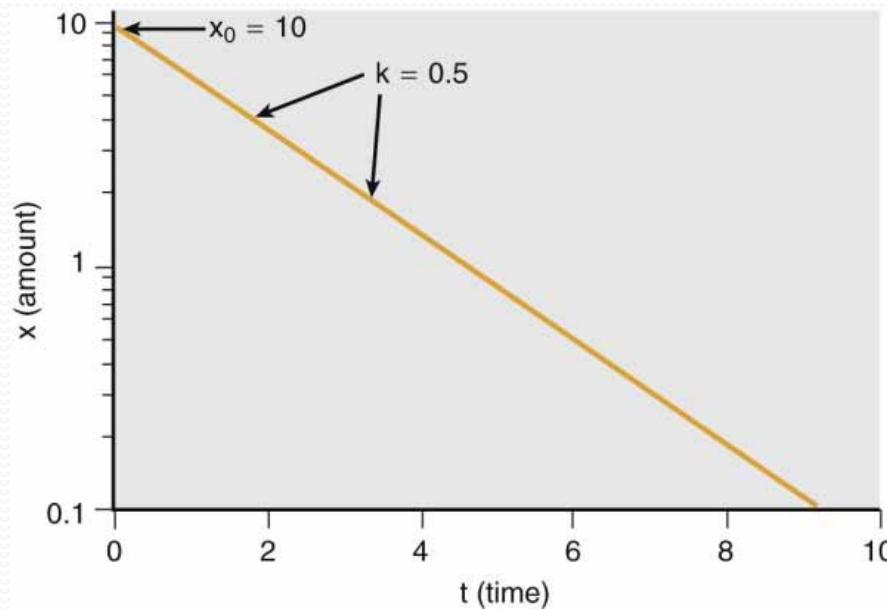


$$\frac{dx}{dt} = k \times x \quad \text{Intégrale} \quad \rightarrow \quad x(t) = x_0 \times e^{-kt} \text{ où } x_0 \text{ est la concentration au temps 0}$$

PK – cinétique d'ordre 1

- Pour rendre les calculs plus faciles...
 - Effectuons le \ln de chaque côté

$$x(t) = x_0 \times e^{-kt} \quad \longrightarrow \quad \begin{aligned}\ln(x[t]) &= \ln(x_0 \times e^{-kt}) \\ \ln(x[t]) &= \ln(x_0) + \ln(e^{-kt}) \\ \ln(x[t]) &= \ln(x_0) - (k \times t)\end{aligned}$$



PK – cinétique d'ordre 1

- Ce qui nous intéresse vraiment..

- Le temps de demi-vie

$$k = \frac{\Delta \ln(x)}{\Delta t} = \frac{\ln(x_1) - \ln\left(\frac{1}{2}x_1\right)}{t - t_{1/2}} = t_{1/2}$$

où on simplifie $\ln(x_1) - \ln\left(\frac{1}{2}x_1\right) = \ln\left(\frac{x_1}{1x_1/2}\right) = \ln(2) \approx 0,693$

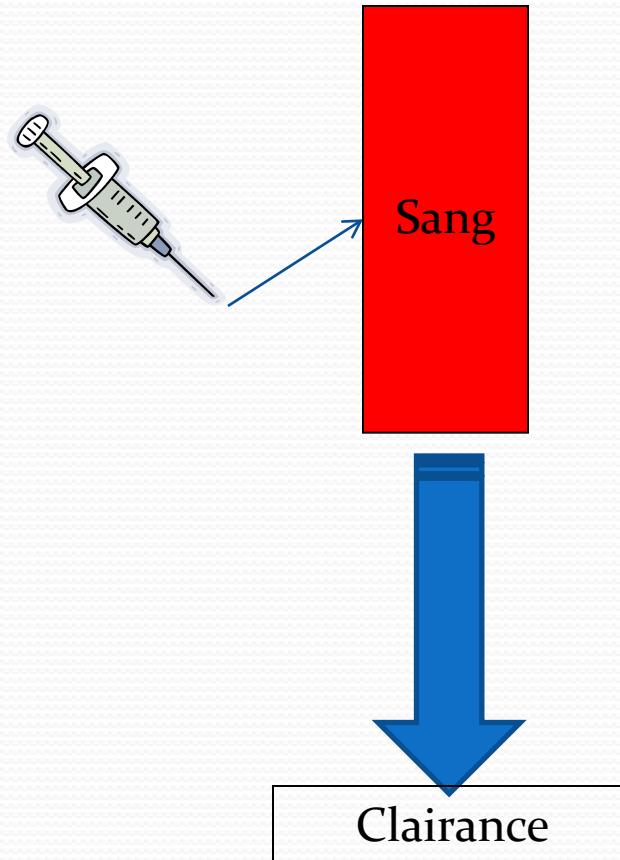
- Donc $k = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}}$

- Et ainsi $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$

PK – Modèle unicompartimental

- On imagine le corps comme un seul gros pot
- Toute la dose donnée reste dans ce gros pot
- Dose bolus IV
 - $t_{1/2}$ proportionnel à V_d et inversement proportionnel à clairance
 - DONC
 - Plus gros V_d = plus long temps de demie-vie
 - Clairance qui chute = plus long temps de demie-vie

PK – Modèle unicompartimental

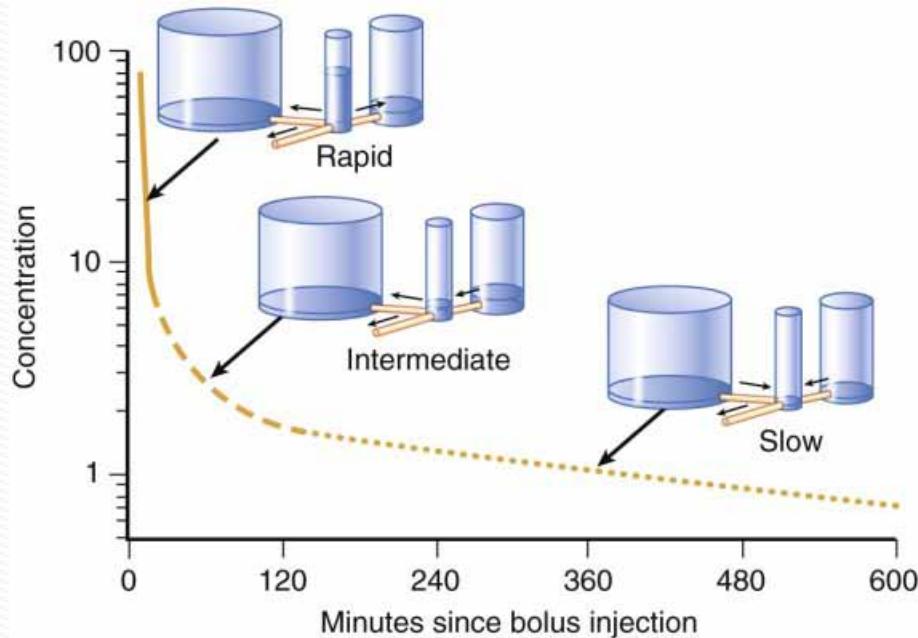


PK – Modèle unicompartimental

- Cinétique d'infusion
 - But: Obtenir une concentration constante
 - Malgré l'élimination du compartiment
 - Obtenu lorsque taux d'infusion (I) = taux d'élimination du corps ($I = C \times Cl$)
 - C_{ss} obtenue à 5 à 7 fois $t_{1/2}$

PK – modèle multicompartimental

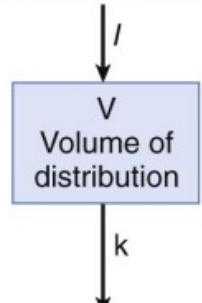
- Le bolus se distribue presqu'instantanément dans différents endroits (compartiments) d'où la perte rapide de Cp au début



$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

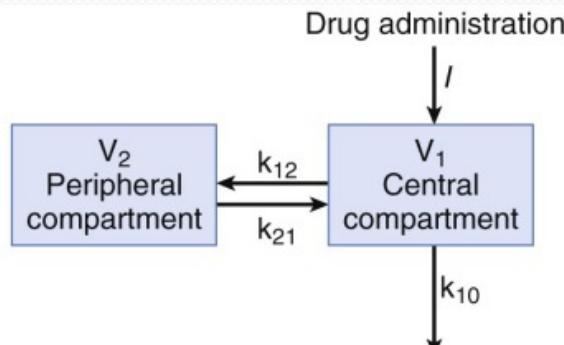
PK – Modèle multicompartimental

Drug administration



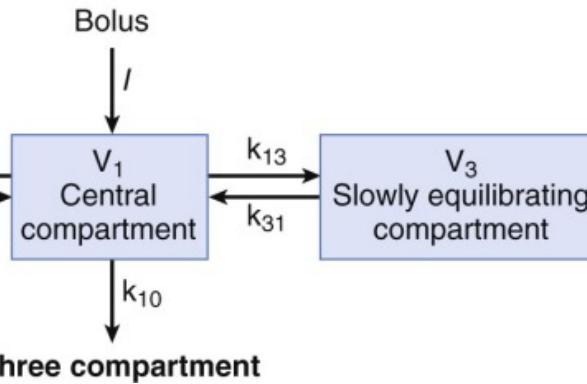
One compartment

Drug administration



Two compartment

V₂
Rapidly equilibrating
compartment



Three compartment

$$\frac{dx_1}{dt} = I + x_2 k_{21} + x_3 k_{31} - x_1 k_{10} - x_1 k_{12} - x_1 k_{13}$$

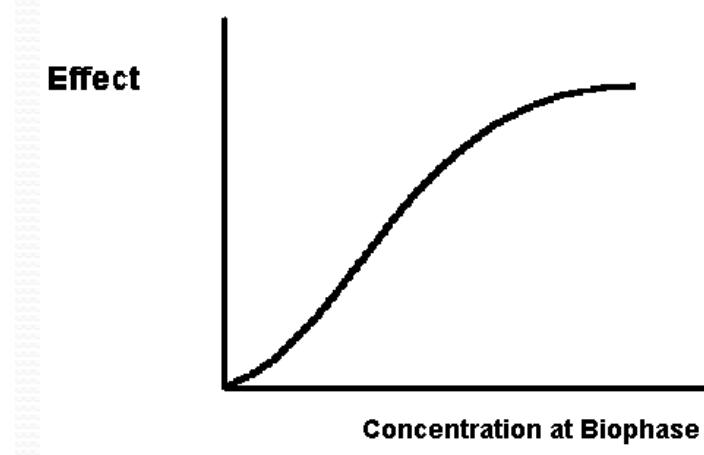
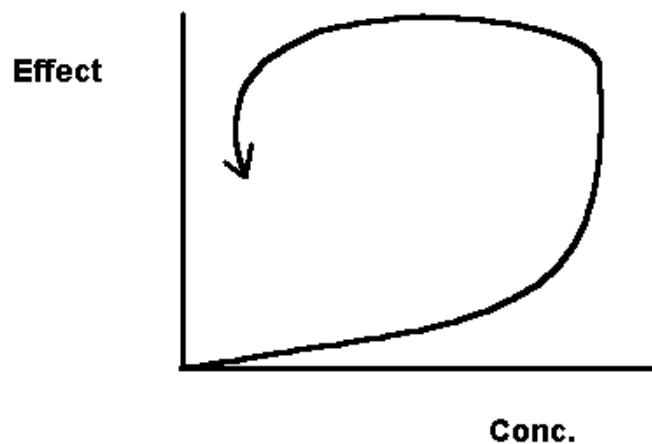
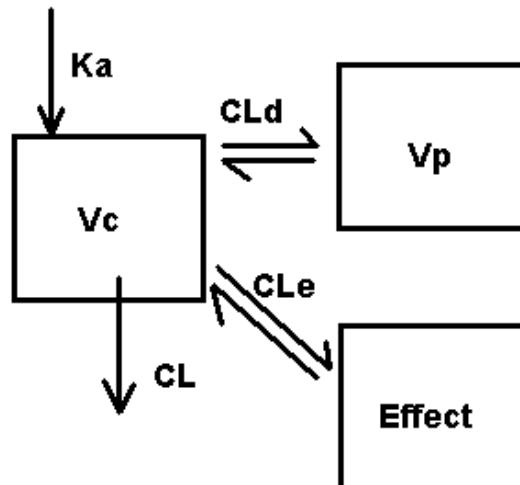
$$\frac{dx_2}{dt} = x_1 k_{12} - x_2 k_{21}$$

$$\frac{dx_3}{dt} = x_1 k_{13} - x_3 k_{31}$$

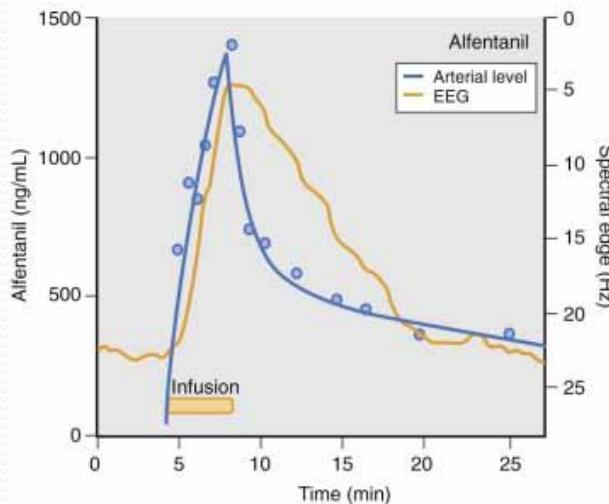
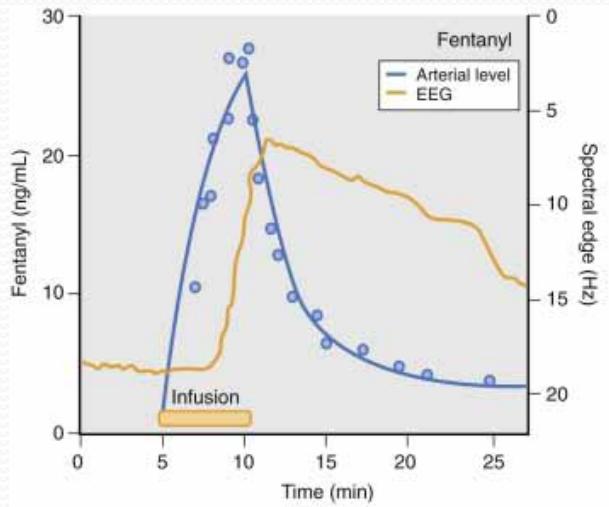
PK – Clairance de distribution

- Transfert des agents entre le sang et les tissus périphériques
 - Généralement, n'élimine pas les médicaments de l'organisme
- Fonction du débit cardiaque, flot sanguin tissulaire périphérique et de la perméabilité capillaire
- Médicaments qui se distribuent beaucoup
 - $\text{Cl distribution} \approx \text{DC}$
- Médicaments métabolisés dans le plasma/tissus périphériques
 - Peut être supérieure au DC

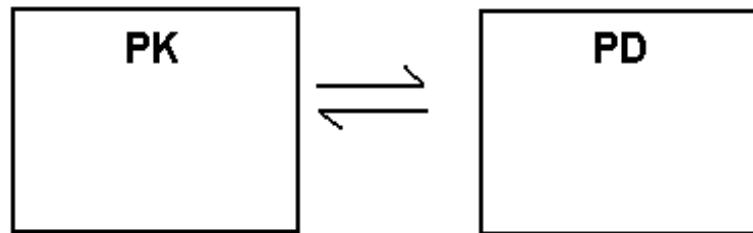
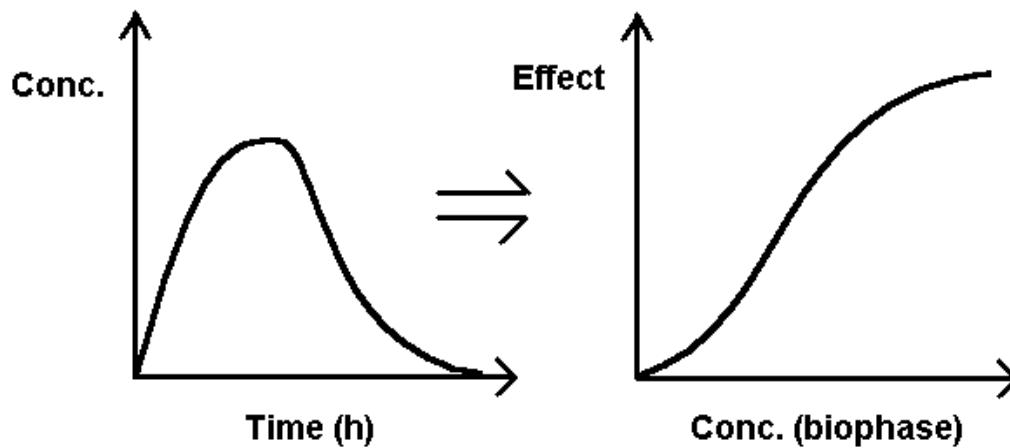
PK – Se rendre au site d'action



PK – Se rendre au site d'action



PK – Relation entre PK et PD



PK – interactions médicamenteuses

- Cytochromes P₄₅₀
 - Superfamille d'enzymes dégradant les médicaments
 - Notation: CYP = cytochrome
 - Différentes familles: 3A, 2C, 2D
 - Ceux d'intérêt particulier: CYP3A4, 2C9, 2C19, 2D6
- Peuvent être
 - Induits
 - Inhibés
 - Variation génétique

PK – interactions médicamenteuses

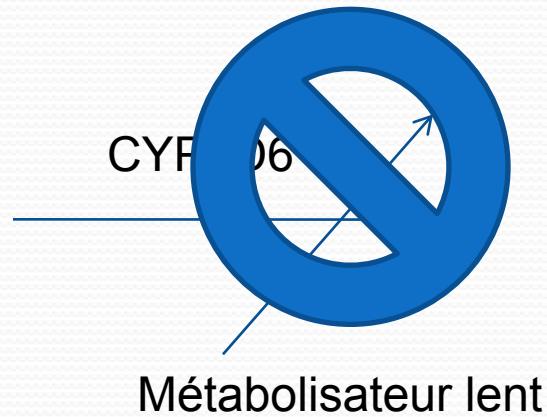
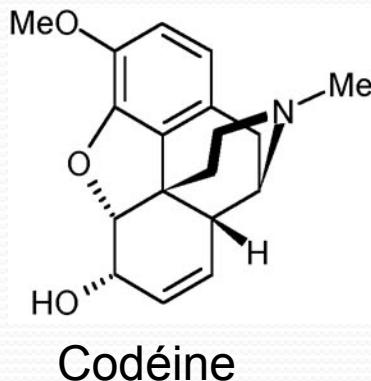
- Induction
 - ↑ de production des enzymes via génétique
 - Prend du temps (variable selon les agents)
 - La plupart des antiépileptiques, la rifampicine
 - ↑ élimination = ↓ $t_{1/2}$
- Inhibition
 - Empêchement de lier le médicament au site catalytique
 - Apparition très rapide
 - ↑ effet et accumulation du médicament
 - Antifongiques, antibiotiques, IP

PK – interactions médicamenteuses

- Variations génétiques
 - 7-10% des caucasiens sont métabolisateurs lents du CYP2D6 ou ultra-rapides
- Un médicament est un substrat et peut être
 - Inhibiteur (mineur à majeur)
 - Inducteur (mineur à majeur)
 - Simplement substrat
 - Tout ceci en même temps sur différents cytochromes
- **Un substrat n'est pas nécessairement inhibiteur**

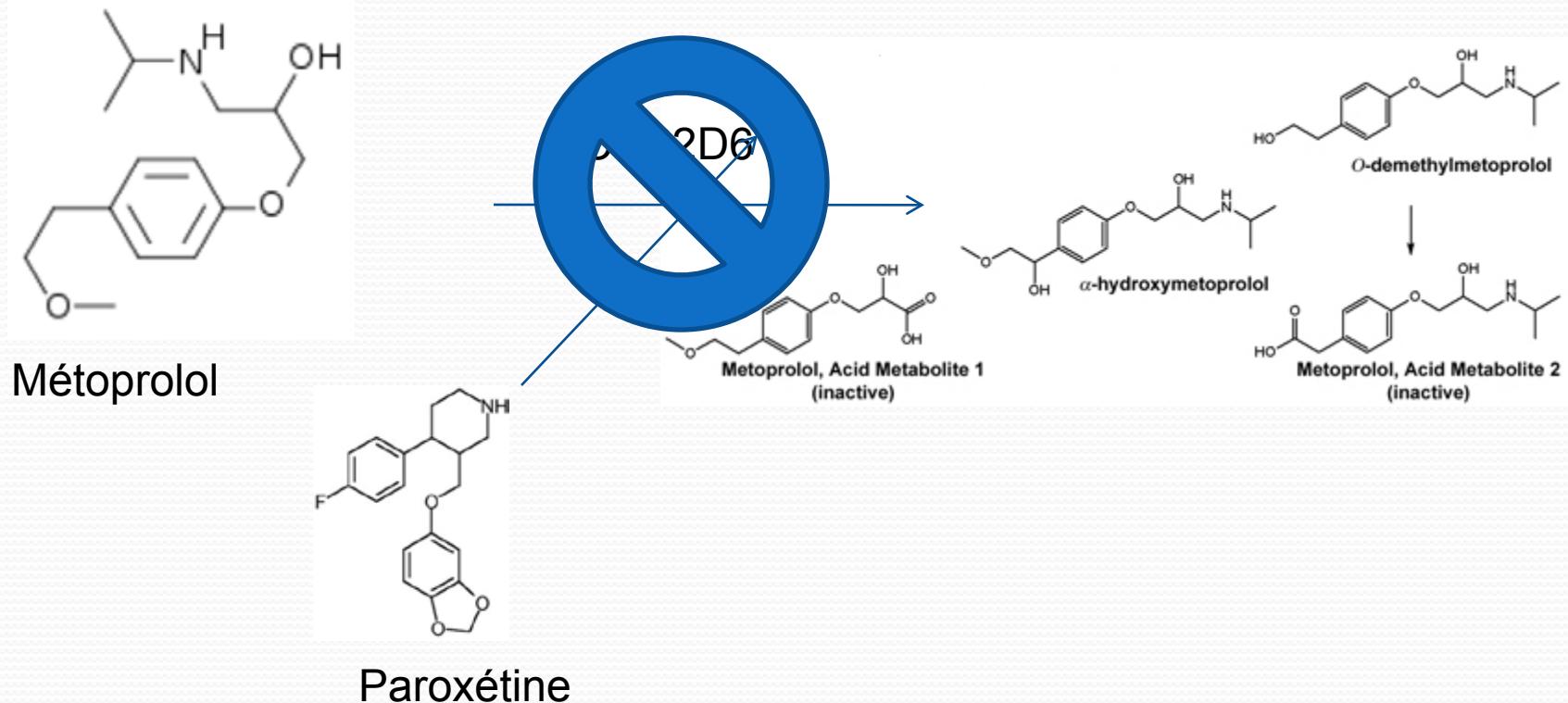
PK – interactions médicamenteuses

- Un exemple classique... la codéine



PK – interactions médicamenteuses

- Un exemple classique... le métaproholol



PK – interactions médicamenteuses

- La plus importante famille de CYP en anesthésie
 - CYP₃A4
 - La plus vaste
 - Métabolise un nombre important d'agents utilisés en anesthésie
 - Opioïdes (fentanyl, alfentanil, sufentanil, méthadone), benzodiazépines (diazépam, midazolam, alprazolam, triazolam)
 - Anestésiques locaux (cocaïne, lidocaïne, ropivacaïne)
 - Stéroïdes
 - Bloqueurs des canaux calciques
 - Halopéridol
 - Halothane

Pharmacodynamie

PD - Définition

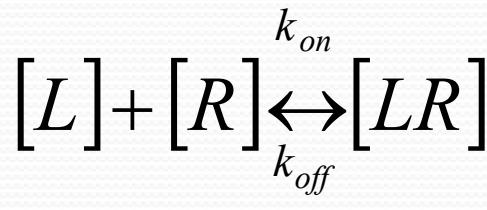
- Relation entre la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique–Effet du médicament sur le corps
 - Comment l'effet se fait-il?
 - Transduction du signal biologique
 - Quelle est la relation entre l'effet et la dose administrée?
 - Puissance
 - Efficacité

PD – Principes de base

- Les médicaments peuvent être des agonistes, des agonistes partiels, des agonistes neutres, des agonistes inverses ou des antagonistes
- Une partie des récepteurs sont dans un état activé en présence du médicament. Donc un effet de base en absence de médicament ne représente pas l'état où tous les récepteurs sont inactivés
- 4 types principaux de récepteurs
 - Couplés aux protéines G (opioids, catecholamines)
 - Canal ionique lié à un ligand(hypnotics, benzodiazepines, muscle relaxants, ketamine)
 - Canaux ionique voltage-dépendants(local anesthetics)
 - Enzymes (neostigmine, amrinone,咖啡因).
- Concepts fondamentaux reliant concentration et réponse
 - Puissance
 - Efficacité
- 2 méthodes principales d'interaction
 - PK – systèmes enzymatiques
 - PD – synergie ou antagonisme de l'effet thérapeutique

PD – théorie des récepteurs

- Le médicament (ligand = L) doit se lier à un site d'action pour faire effet (récepteur = R)
- Relation dictée par la loi d'action de masse



$$k_d = \frac{k_{off}}{k_{on}}$$

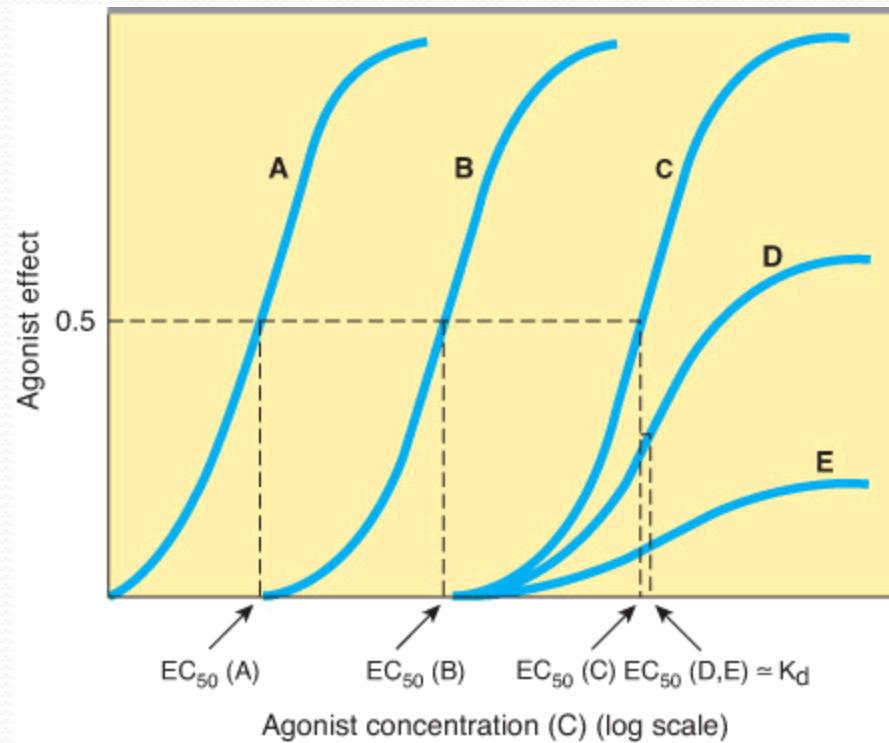
- k_d = constante de dissociation
 - k_d faible = haute affinité de l'agent pour le récepteur
 - k_d haute = faible affinité de l'agent pour le récepteur

PD – État des récepteurs

- Inactif
- Activé
- État de transition
- Ligands
 - Agonistes, agonistes partiels, agonistes inverses, antagonistes
 - Compétitifs ou irréversibles

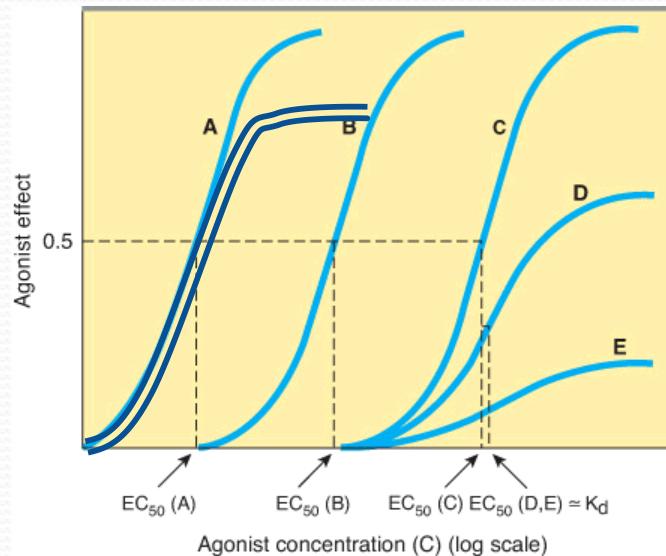
PD – Types de ligands

- Agonistes
 - Causent une réponse physiologique
 - Peut aller jusqu'à la réponse maximale



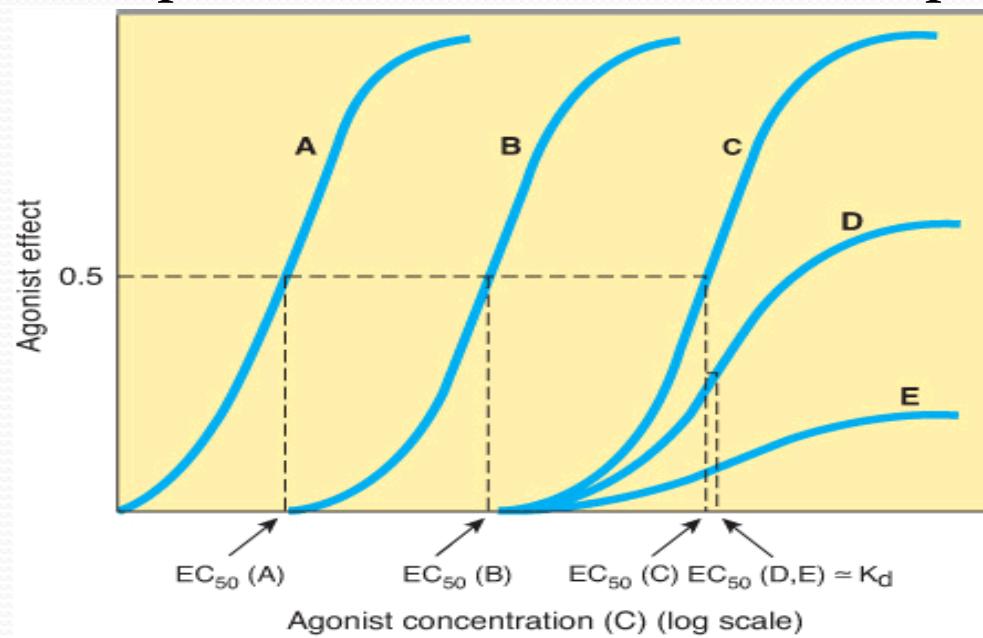
PD – Types de ligands

- Agonistes partiels
 - Causent une réponse physiologique
 - Ne causent pas de réponse maximale
 - Saturation de l'effet pharmacologique malgré l'augmentation de doses



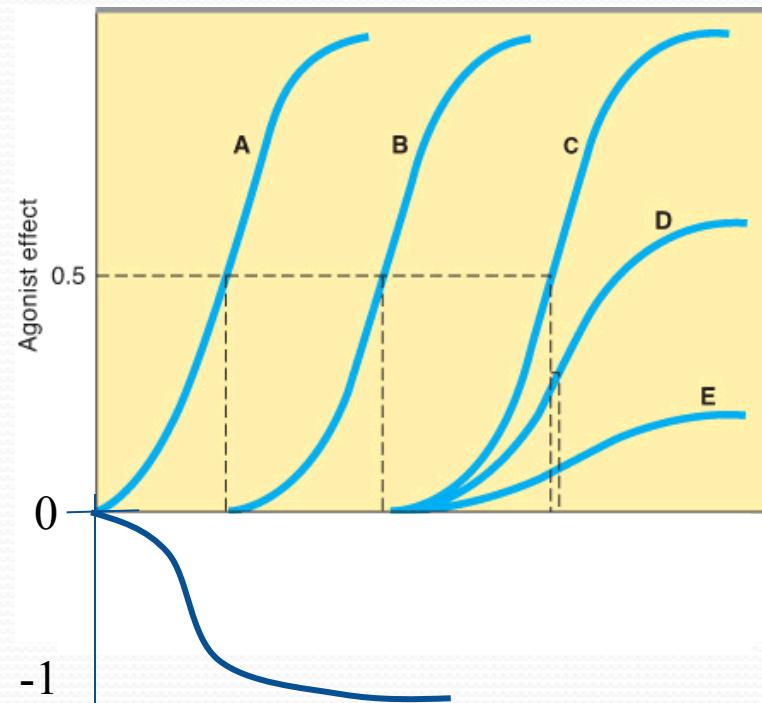
PD – Types de ligands

- Antagonistes
 - Empêchent l'action de l'agoniste
 - Ne font un effet qu'en présence d'agoniste
 - N'affectent pas l'activité de base du récepteur

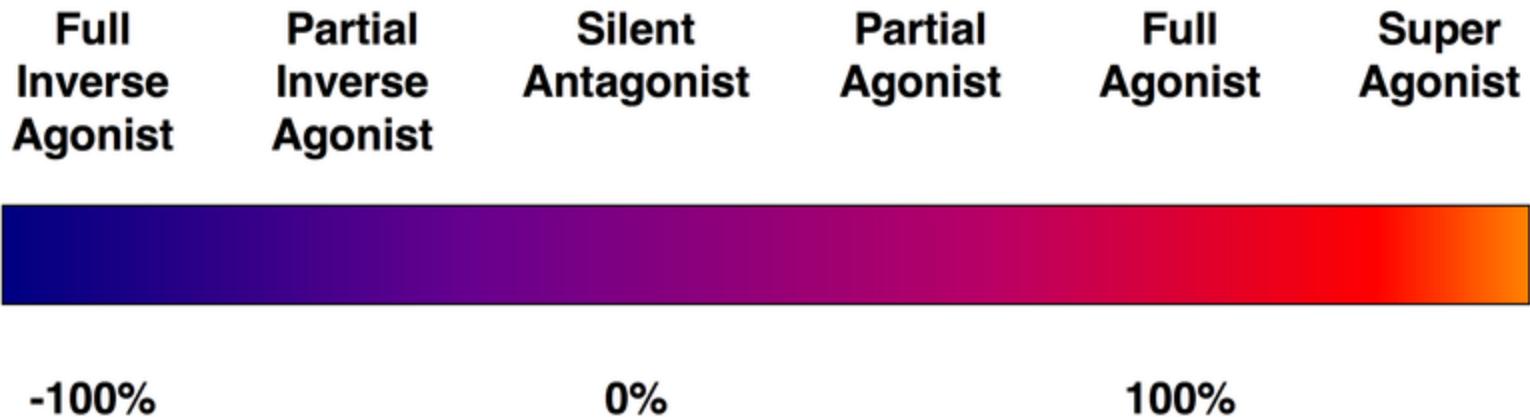


PD – types de ligands

- Agonistes inverses
 - Empêchent l'activation du récepteur
 - Diminuent l'activité à moins que l'activité de base du récepteur



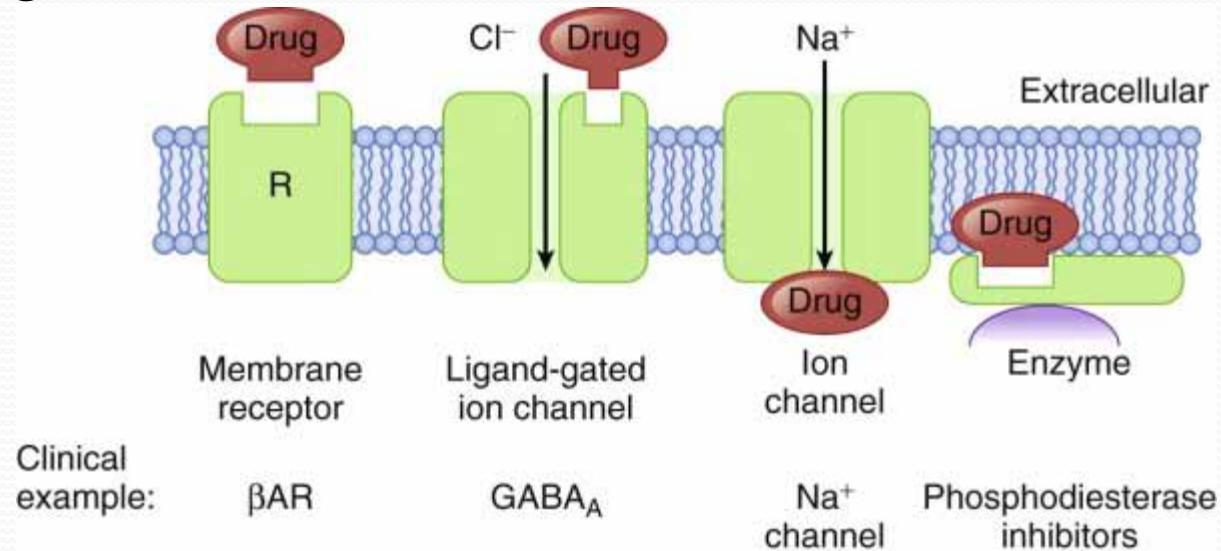
PD – Types de ligands



Efficacy relative to endogenous agonist

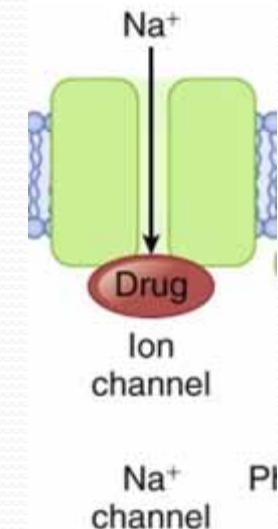
PD – Localisation des récepteurs

- Il y en a partout!
 - Membranes cellulaires
 - Cytoplasme
 - Dans les organelles
 - Noyau



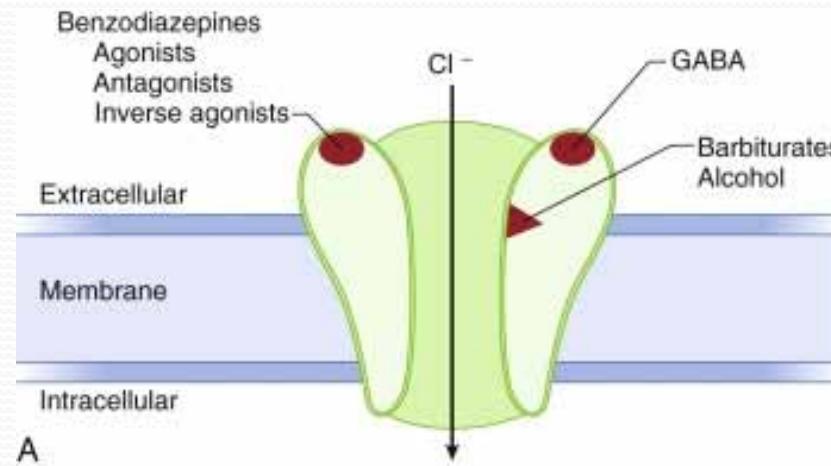
PD – Structure des récepteurs

- Canaux ioniques
 - Dépendants du voltage
 - « Senseur » de voltage
 - Charges intracellulaires qui voyagent selon le champ électrique cellulaire
 - Dépolarisation cellulaire = changement de conformation du canal
 - Augmente la perméabilité à certains ions



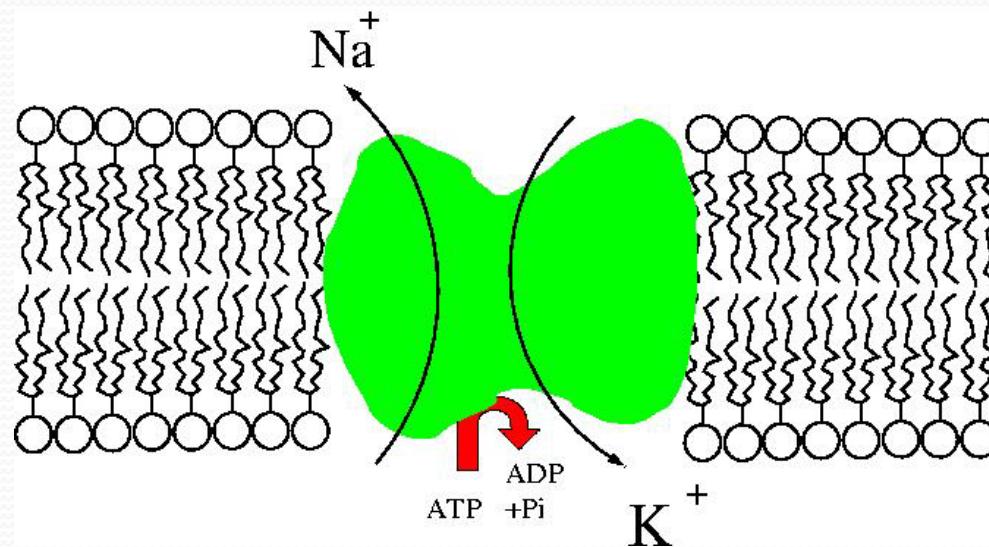
PD – Structure des récepteurs

- Canaux ioniques liés à un ligand
 - Dépendant du voltage et d'un ligand
 - Hybride entre protéine de liaison et canal ionique
 - Le ligand change le potentiel électrique de la membrane
 - Module l'effet du ligand endogène du récepteur



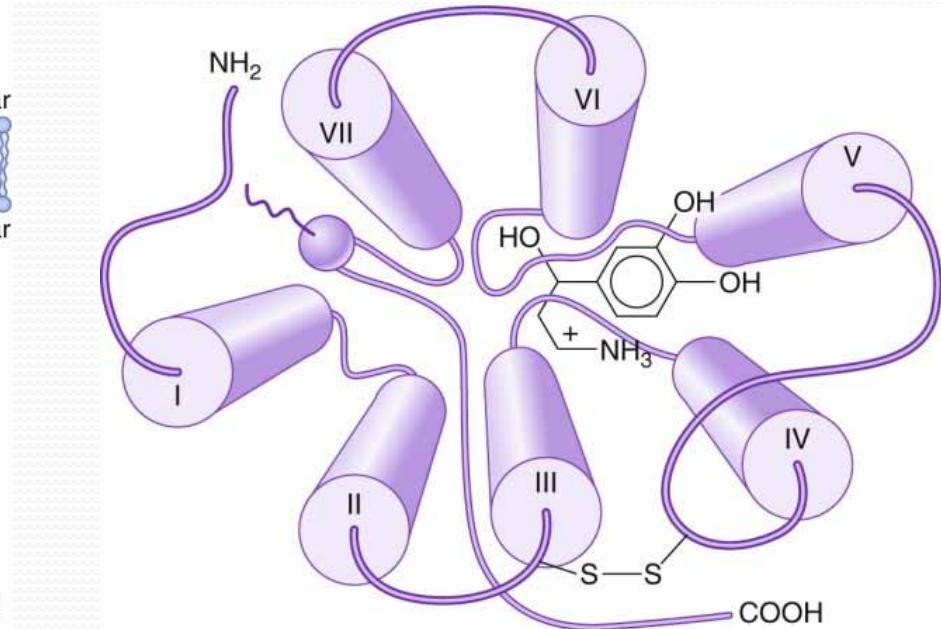
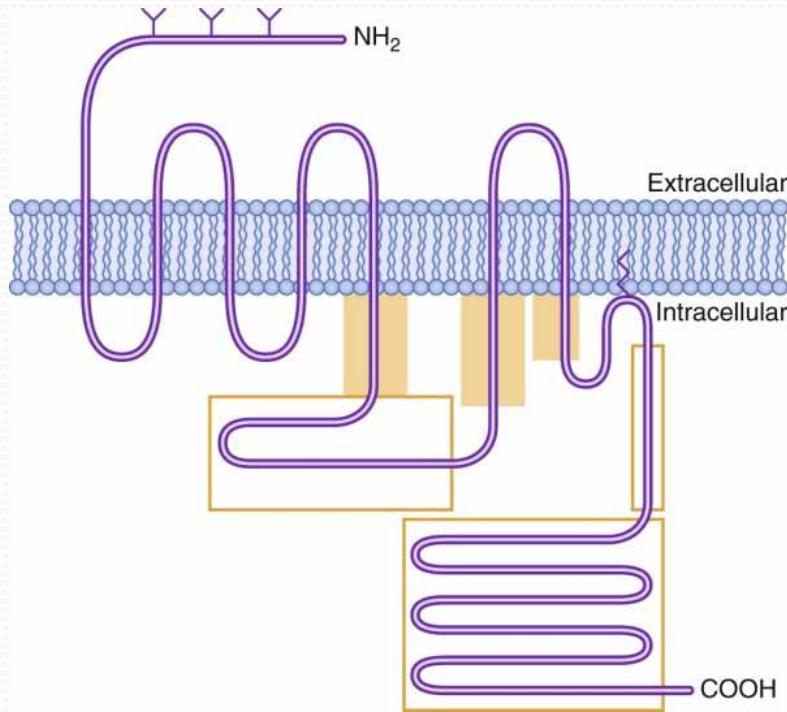
PD – Structure des récepteurs

- Pompes ioniques
 - Échanges d'ions entre les milieux intra et extracellulaires
 - Altération du potentiel membranaire



PD – Structure des récepteurs

- Liés à la protéine G
 - 7 passages transmembranaires



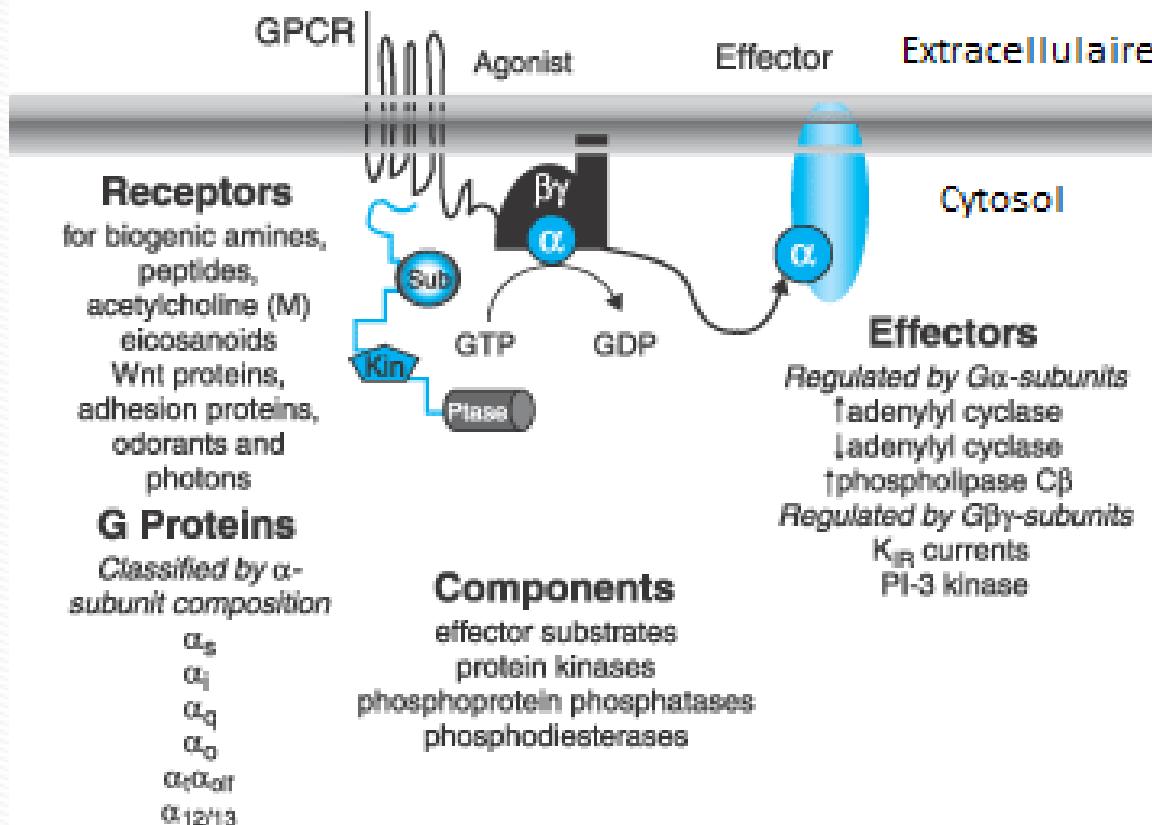
PD – Seconds messagers

- La liaison au récepteur (et la transmission à la protéine G) ne fait pas un effet immédiat
 - Effet médié par une série de réactions biochimiques
 - Effet intracellulaire
- Plusieurs types de protéines G
 - Gs, Gq: effet stimulant, ↑ effets/énergie
 - Gi, Go: effet inhibiteur, ↓ effets/énergie
- Vont souvent influencer des protéines kinases, des courants ioniques et des enzymes

PD – Seconds messagers

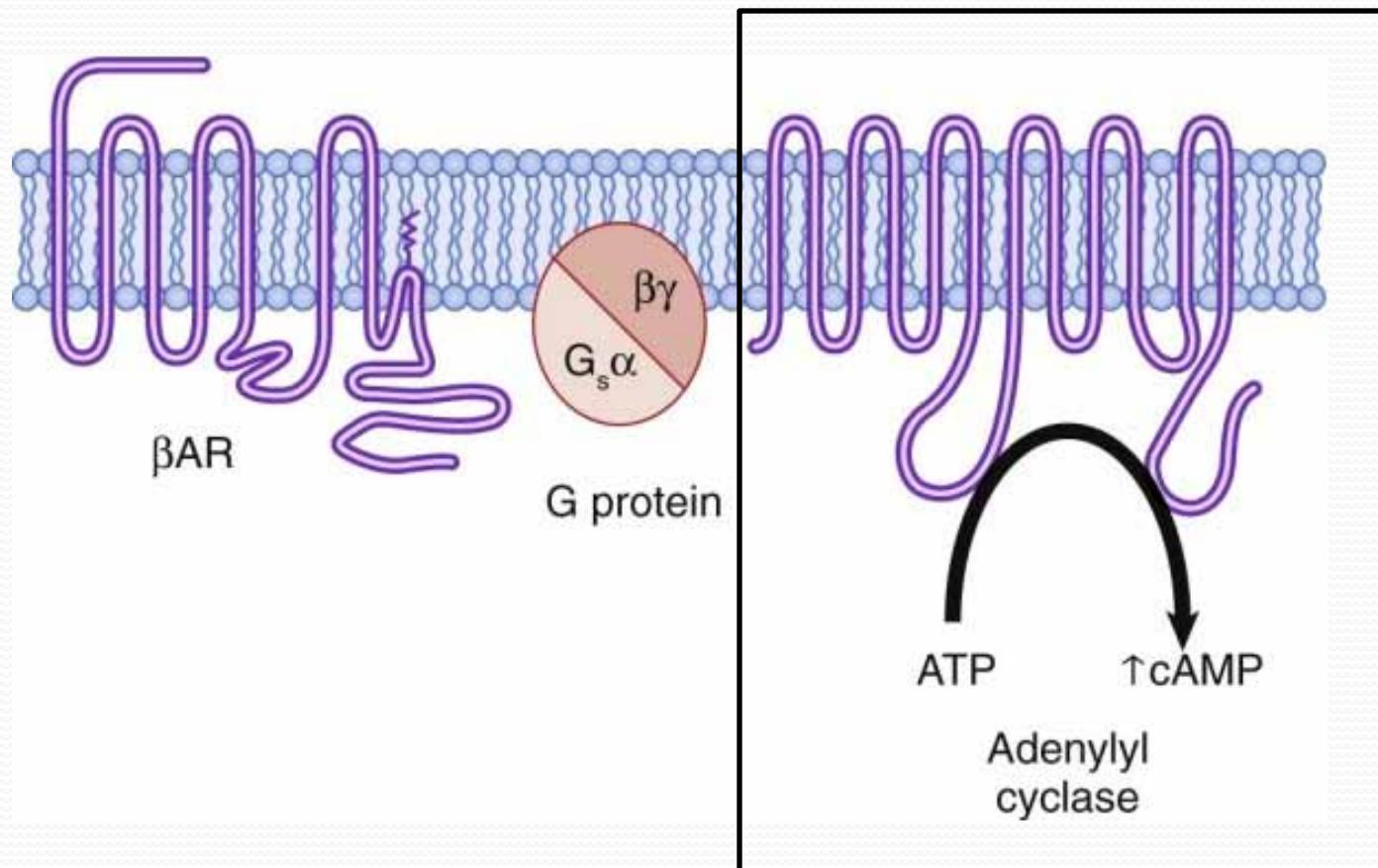
- Plusieurs types
 - cAMP, cGMP, cADP-ribose, Ca^{2+} , inositol phosphates, diacylglycérol, NO
 - Rôle: les agonistes font amplifier les activations récepteurs couplés à une protéine G

PD – seconds messagers



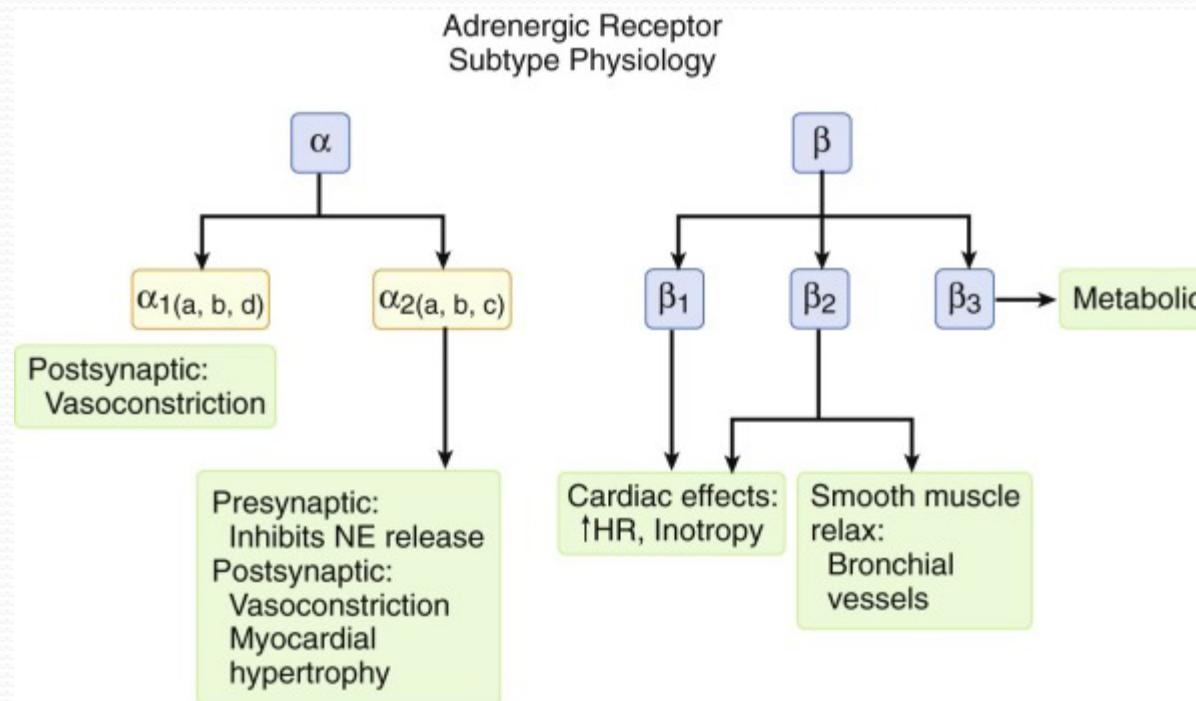
PD – Seconds messagers

- Récepteur β -adrénergique



PD – Seconds messagers

- Les seconds messagers et leurs effets varient selon le sous-type de récepteur stimulé

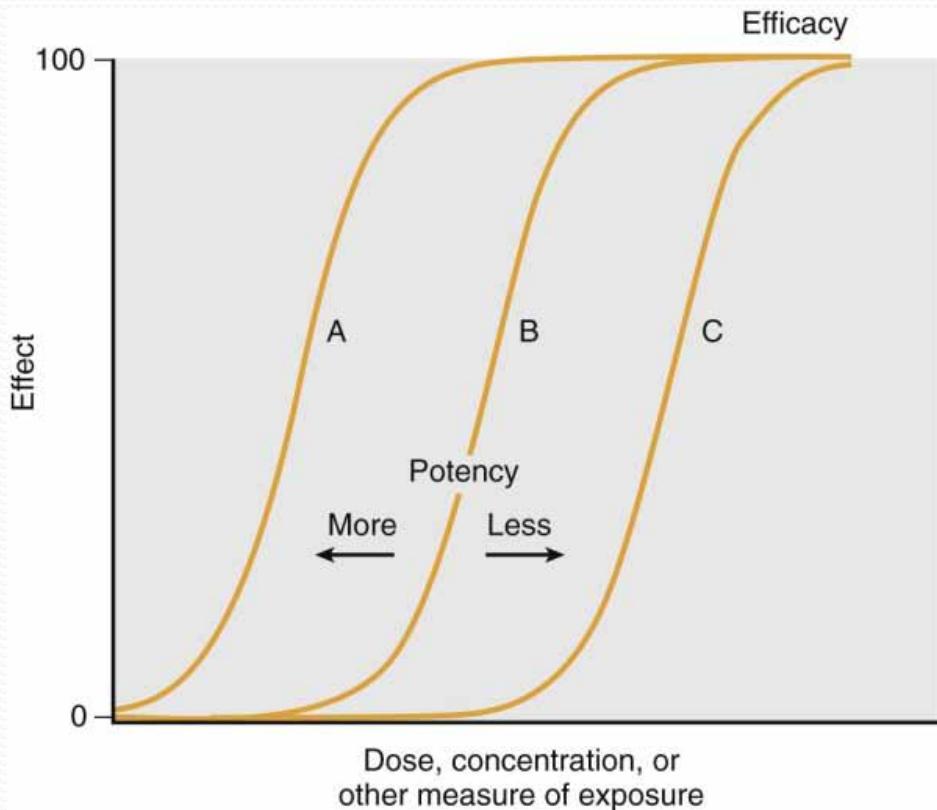


PD – Évaluation de l'effet clinique

- Suite à l'administration, l'agent a été
 - Absorbé
 - Distribué dans différents compartiments
 - Agit au niveau moléclaire (liaison au récepteur)
 - Stimulé la cible (et modifié le fonctionnement de la cible)
 - Produit un effet physiologique (changement de potentiel membranaire, seconds messagers, etc)
 - Produit un effet physiologique

PD – Évaluation de l'effet clinique

- Courbe dose-réponse

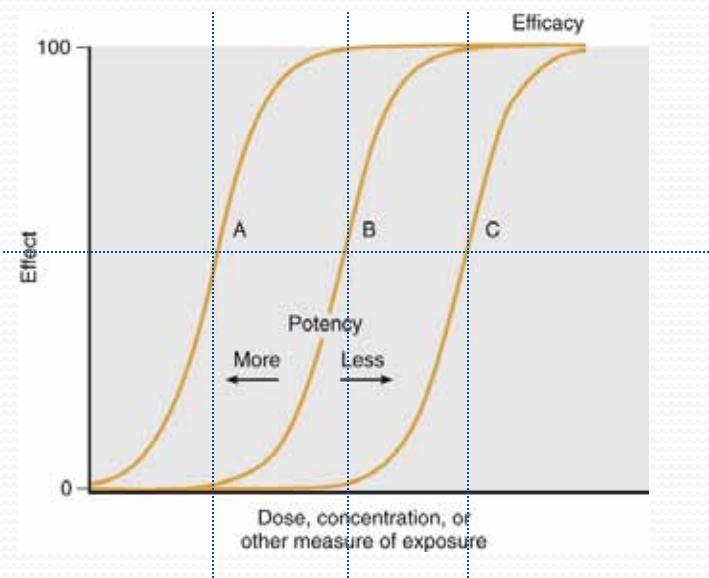


$$\text{Effet} = E_0 + (E_{\max} - E_0) \frac{C^\gamma}{C_{50} + C^\gamma}$$

PD – Évaluation de l'effet clinique

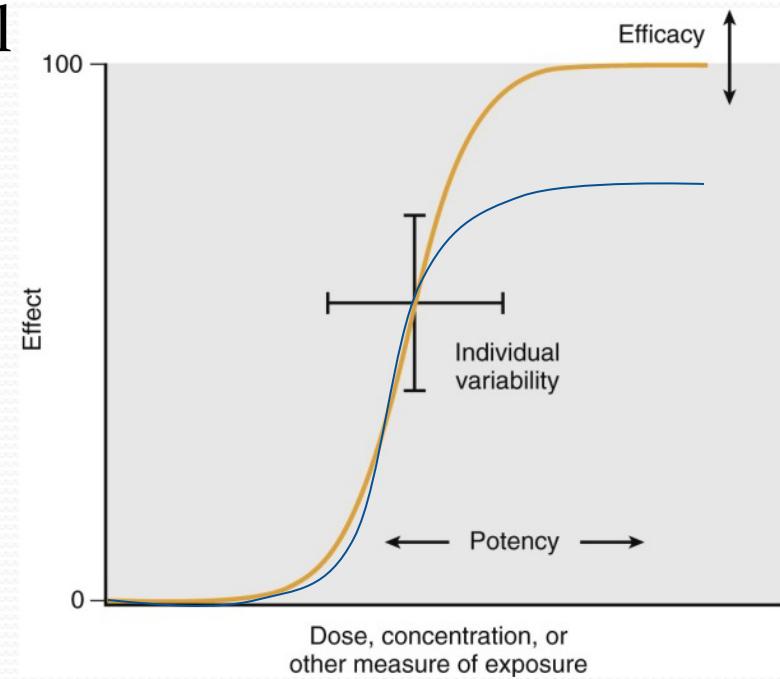
- Puissance

- Beaucoup de confusion dose vs concentration
- L'effet que crée une certaine concentration de l'agent
 - Pour comparaison, on peut utiliser la concentration nécessaire pour avoir 50% de l'effet maximal



PD – Évaluation de l'effet clinique

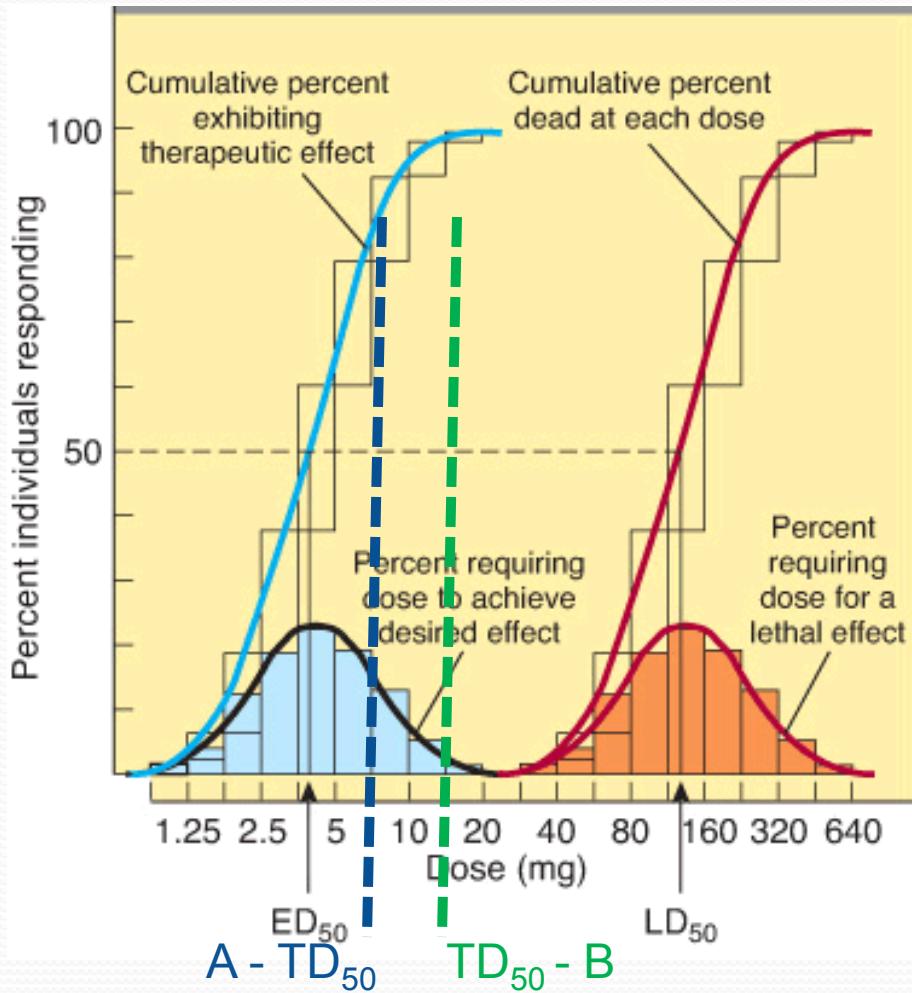
- Efficacité
 - L'effet maximal que peut induire un ligand
 - Donc effet de saturation
 - Agoniste vs agoniste partiel



PD – Évaluation de l'effet clinique

- ED₅₀ et LD₅₀
 - Effet maximal
 - Effet minimal
 - Mais cliniquement que vise-t-on?
- ED₅₀ = Dose pour avoir une réponse voulue chez 50%
- TD₅₀ = Dose pour avoir de la toxicité chez 50%
- ED₅₀ = Dose pour la mort de 50%

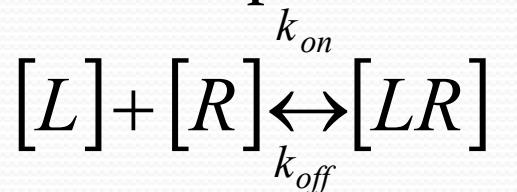
PD – Évaluation de l'effet clinique



- A est rapidement plus toxique que B
 - Même efficacité
 - Même puissance
- Index thérapeutique
 - Relation entre l'efficacité et le risque de toxicité
 - Étroit
 - Large

PD – interactions médicamenteuses

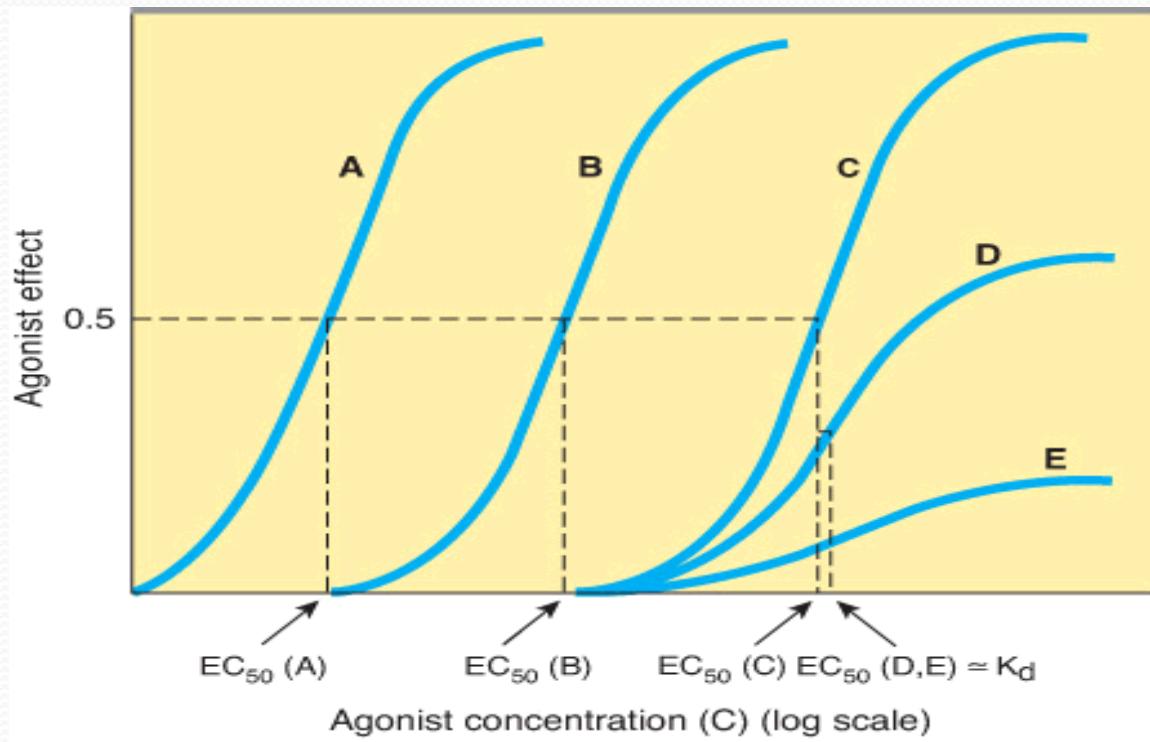
- Même récepteur



Et c'est [LR] qui produit l'effet

- 2 agonistes (même récepteur et même puissance)
 - Même $k_a \rightarrow$ courbes dose-réponse superposables
 - Différentes $k_a \rightarrow$ courbes dose-réponse décalées
 - Fonction des affinités des différents agonistes
- 1 agoniste et 1 agoniste partiel
 - Diminution de l'efficacité maximale

PD – interactions médicamenteuses

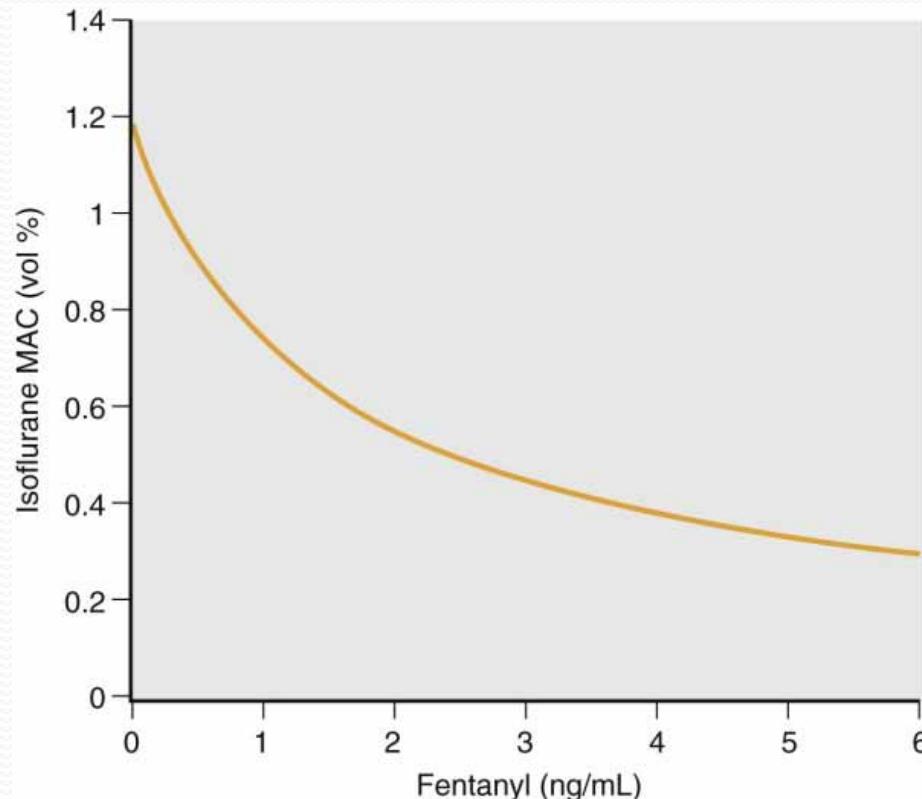


PD – interactions médicamenteuses

- Différents récepteurs
 - L'anesthésie est une combinaison de sédation, de paralysie et d'analgésie
 - +++ d'interaction PD appliquées nécessaires et désirées
 - Effets additifs
 - Effets synergiques
 - Effets antagonistes

PD – interactions médicamenteuses

- Effet de petites doses de fentanyl sur la probabilité de bouger lors de l'incision en fonction de la CAM d'isoflurane



PD – interactions médicamenteuses

- Désensibilisation
 - Perte de l'effet pharmacologique malgré l'administration d'une dose constante d'un médicament
 - Auto-phosphorylation du récepteur
 - Rétroaction négative
 - Altération des seconds messagers et des protéines G
 - Pousse la courbe dose-réponse vers la droite et peut aussi diminuer la réponse maximale
 - Effet des agonistes exogènes ET endogènes
 - Diabète, hypertension, insuffisance cardiaque

