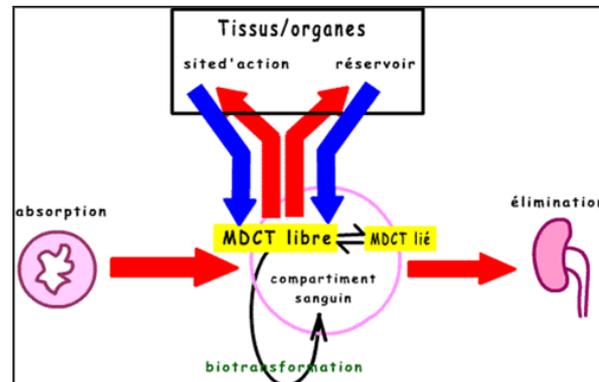


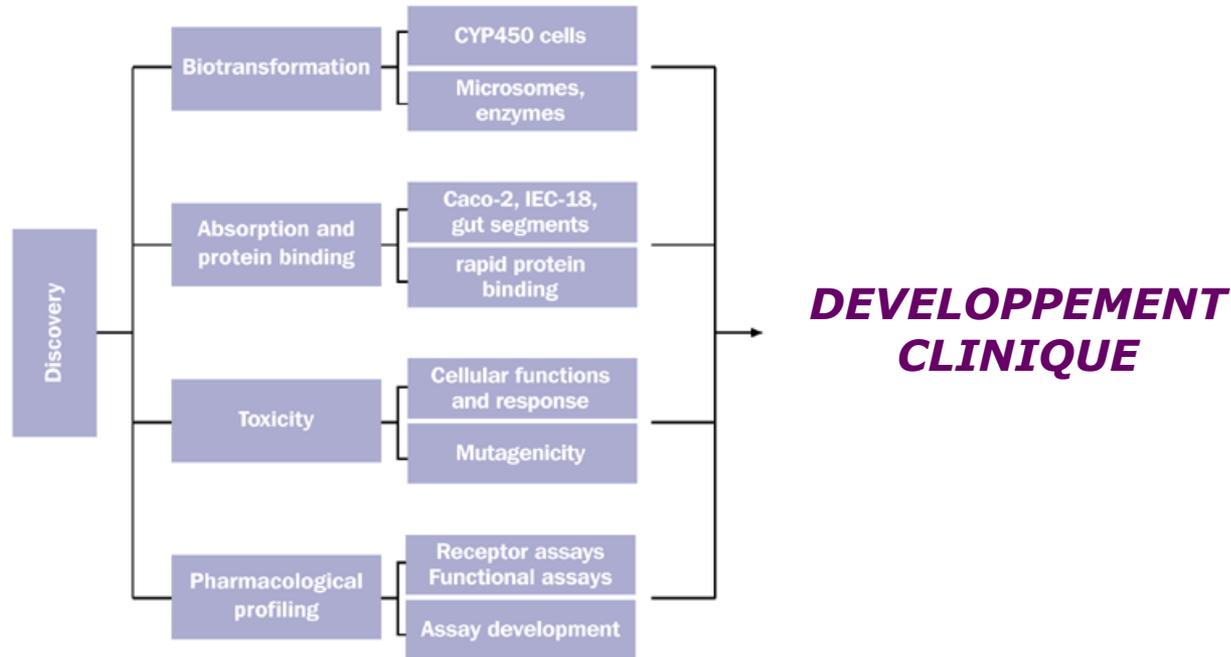
Master 2 M2 Chimie Moléculaire et Thérapeutique (CMT)

Pharmacochimie - Transport et devenir du médicament (X3CM031)



INTRODUCTION ET DEFINITIONS

Conception des médicaments.



Nombreuses études réalisées pour comprendre le plus tôt possible les mécanismes d'action, le comportement du médicament dans l'organisme, étudier son absorption, détecter des toxicités éventuelles... pour anticiper, prévoir et choisir les meilleurs candidats dans une phase de recherche où les facteurs financiers ne pèsent pas encore trop lourds et les pharmacomodulations laissent encore beaucoup de possibilités.

Différentes phases dans l'élaboration d'un médicament

Phase pharmaceutique

Administration



Désintégration, Dissolution

Phase pharmacocinétique



Absorption



Distribution

Accumulation ←



Métabolisation

Élimination

Phase pharmacodynamique

Récepteur

Site actif



Effet(s) pharmacologique(s)

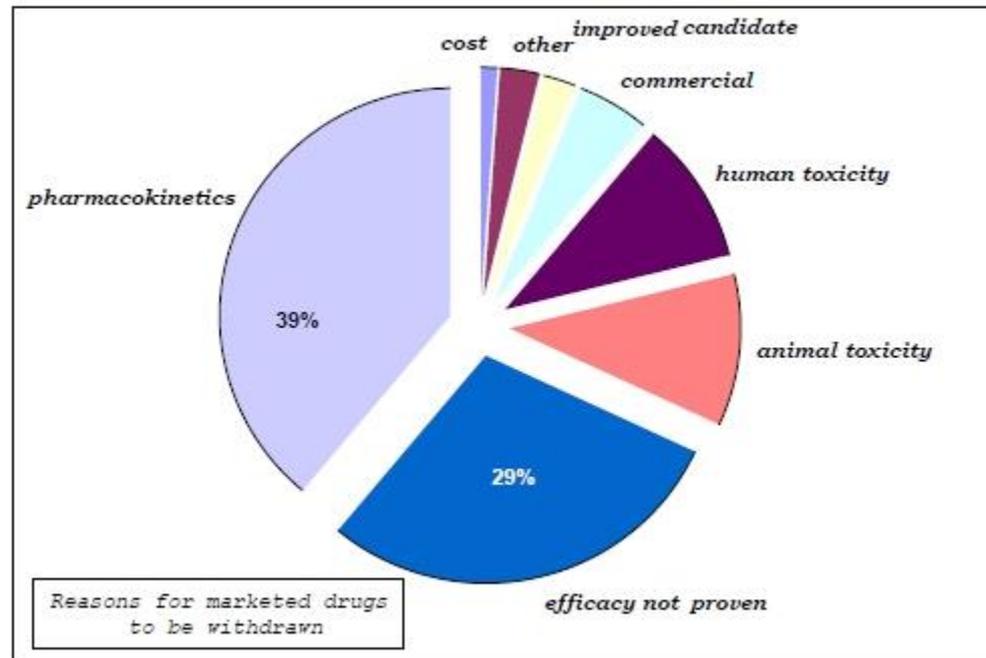


Effet(s)
thérapeutique(s)

Effet(s)
toxique(s)

Principales causes des arrêts de développement

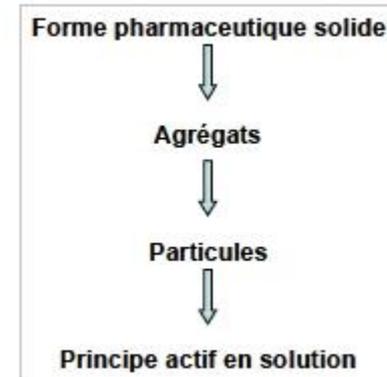
➔ 2000: 40% des arrêts R&D dus à PK défavorable!



New Drugs Perspect. 16(1)2003

LA PHASE PHARMACEUTIQUE

Etapes de la mise à disposition du principe actif : - Libération
- Dissolution

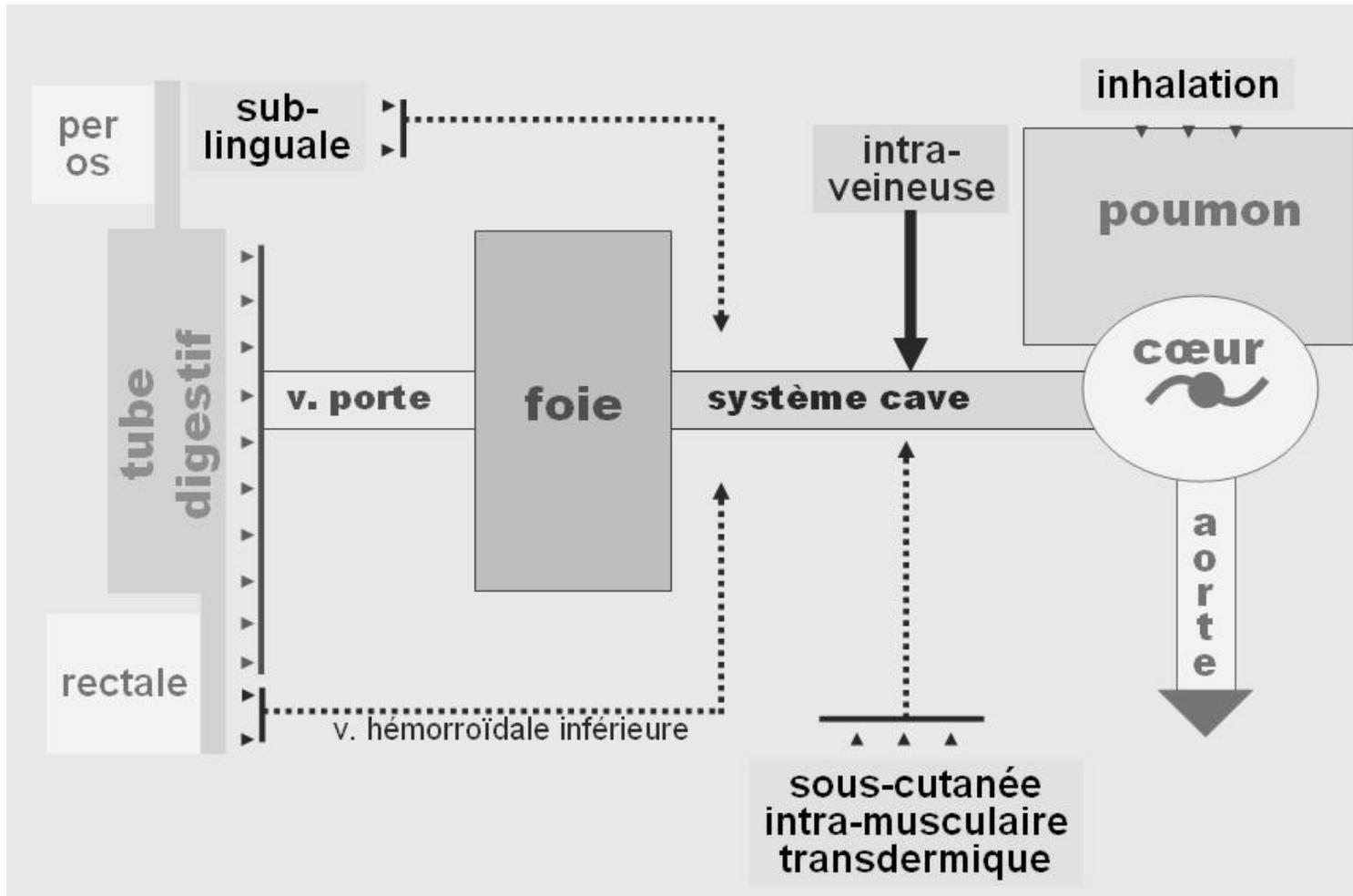


Rmq : La vitesse de dissolution fonction des caractéristiques physico-chimiques du PA et du pH du milieu.

➤ ***Voies d'administration et formes pharmaceutiques.***

Deux façons de prendre un médicament : la **voie locale** et la **voie générale**.

Différentes voies d'administration



Différentes voies d'administration

La voie orale :

avantages:

pratique +++,
(ambulatoire, répétable, mise en œuvre simple),
économique,
grandes quantités,

Limites:

- intolérance
- instabilité du médicament
- non résorption
- coopération du sujet (coma, enfant)
- physiologie normale (troubles digestifs)
- compatibilité avec alimentation,
- latence d'action
- effet de premier passage hépatique,
- cycle entéro-hépatique,
- imprécision de la biodisponibilité

Différentes voies d'administration

La voie parentérale :

Avantages

- Effet très rapide, voie de **l'urgence**
- Pas de dégradation des principes actifs dans le système digestif, dans le foie (1er passage)
- Contrôle précis des quantités
- Contrôle des concentrations injectées (perfusion)

Inconvénients

- difficulté d'administration
(matériel, technique, conditions cliniques)
- risques techniques
(extravasation, piqure artère,...),
- risques infectieux
- risques toxiques,
- conditions: stérilité, apyrogénicité, miscibilité
- coût

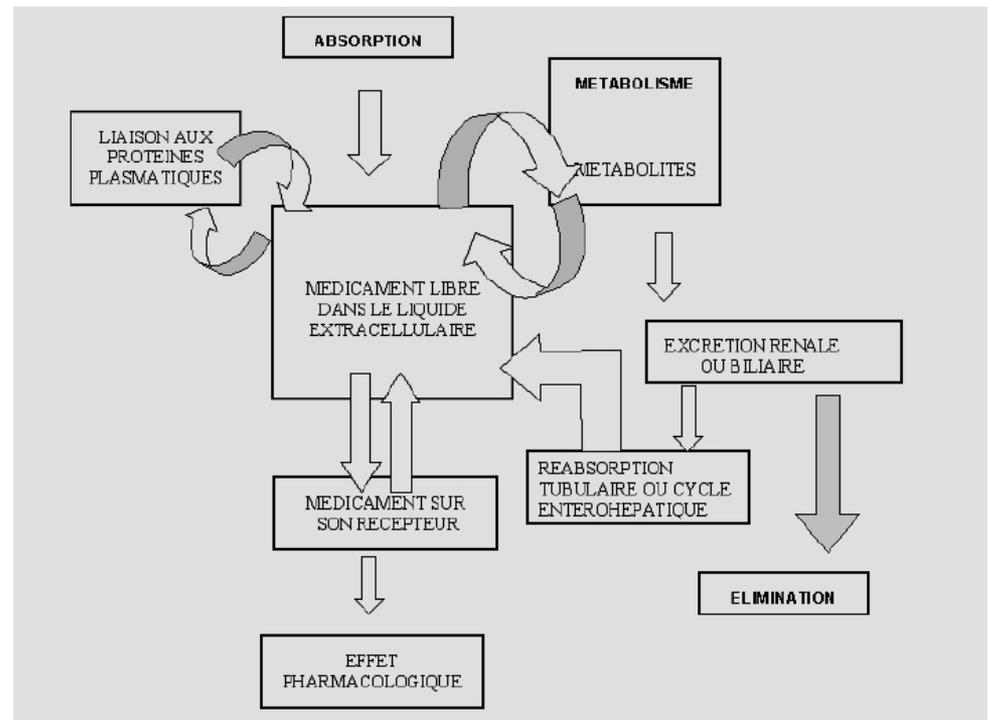
LA PHASE PHARMACOCINETIQUE

Pharmacocinétique : étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme.

Choix de la
- voie d'administration
- posologie
- formulation

4 étapes :

- **A**bsorption,
- **D**iffusion dans l'organisme,
- **M**étabolisme,
- **E**limination de l'organisme.



LA PHASE PHARMACOCINETIQUE

Absorption d'un médicament

L'absorption : processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.

Influencée par :

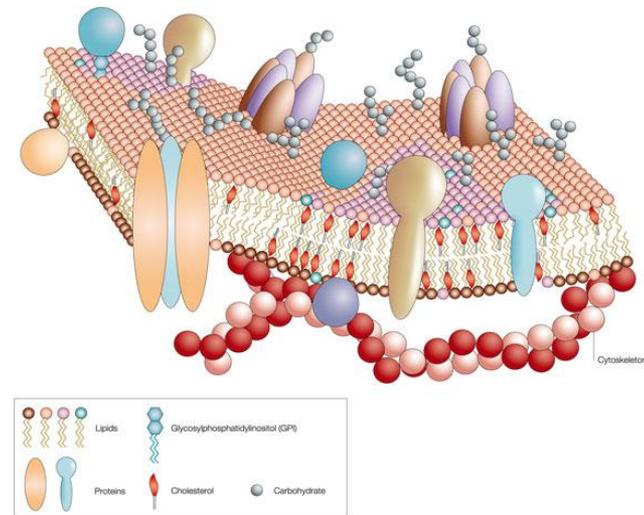
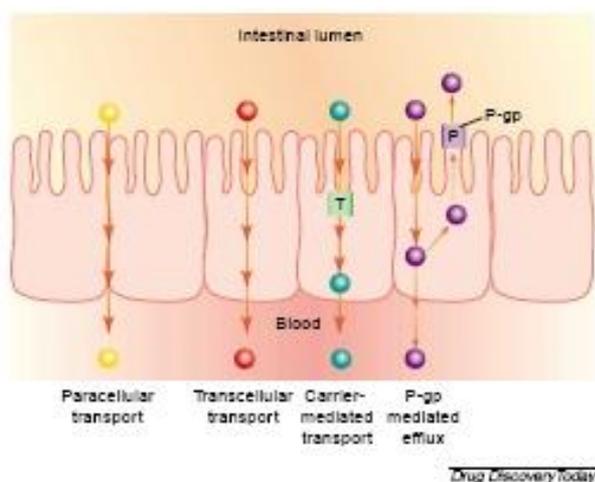
- La voie d'administration
- La forme thérapeutique

- Les propriétés de dissolution
- L'état du site d'absorption

Modalités d'absorption :

Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

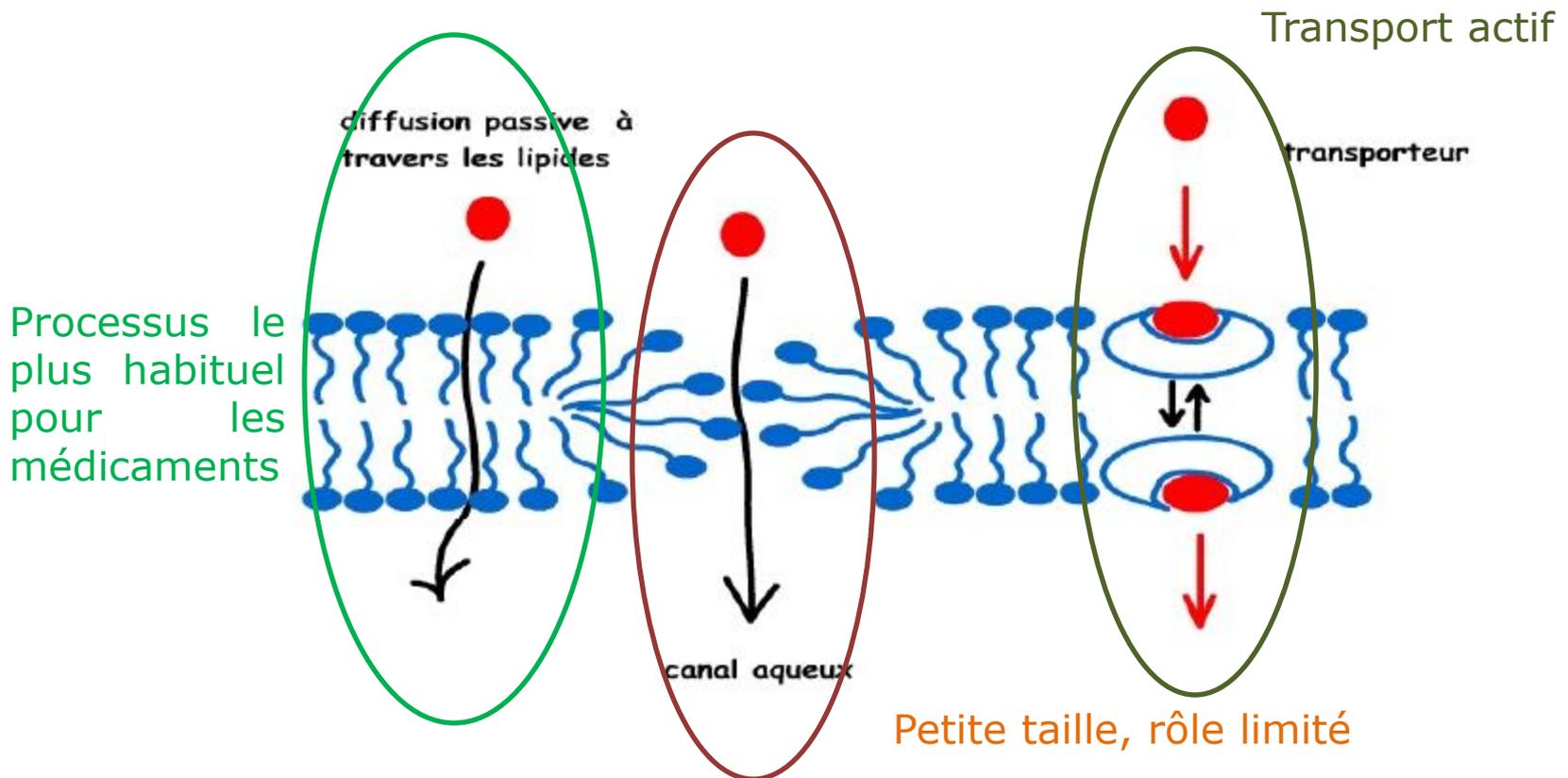
- Diffusion passive
- Transport actif



Structure de la membrane

Absorption d'un médicament

Transferts transmembranaires



Absorption d'un médicament

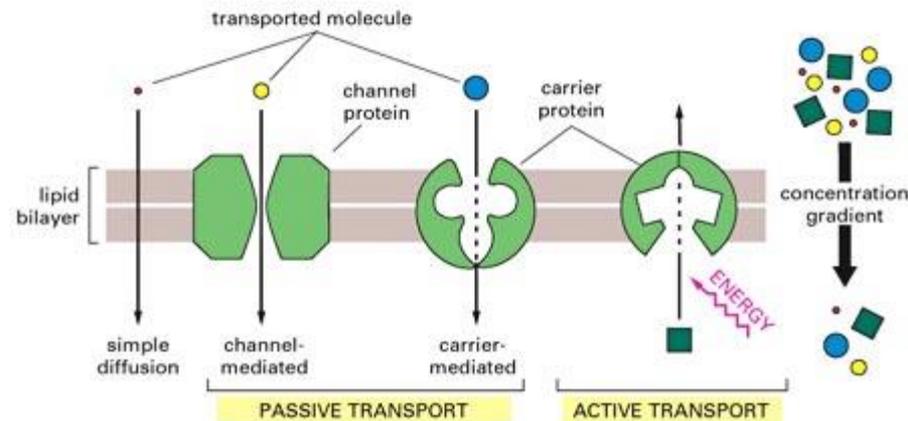
Diffusion passive

Concerne les molécules

– Sous forme liposoluble, non ionisée et libre

- Coefficient de partage eau/huile
- pKa de la molécule et pH du milieu
- Non liées aux protéines plasmatiques

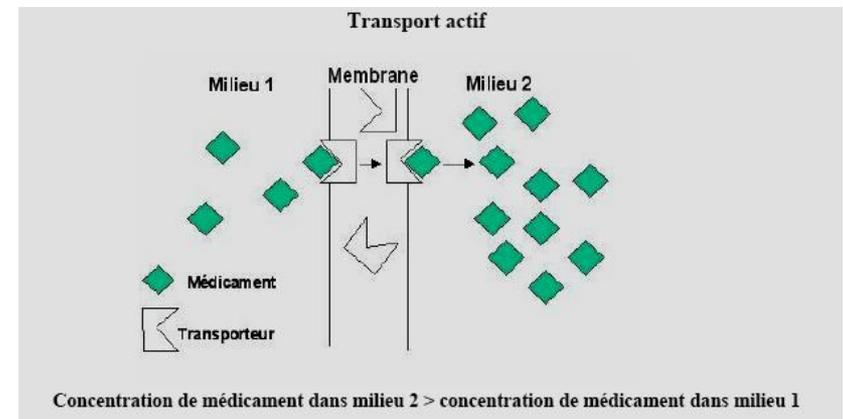
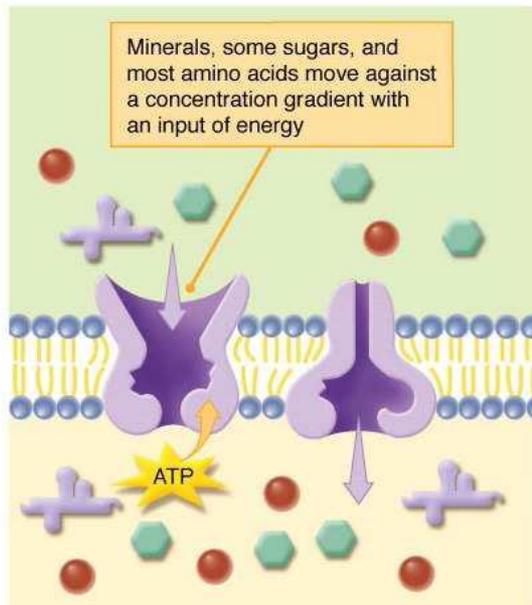
- Dépendant du poids moléculaire
- Dans le sens du gradient de concentration
- Non spécifique
- Non saturable
- Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)
- Sans compétition entre molécules



Absorption d'un médicament

Transport actif

ACTIVE TRANSPORT



Transport actif : passage d'une substance à travers la membrane contre un gradient de conc., consomme de l'énergie, spécifique, mécanisme saturable, compétition.

(P-glycoprotéine : transporteur ATP-dépendant)

Absorption d'un médicament

L'absorption est influencée par :

- *Les caractéristiques du médicament :*

- Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement),

- Hydro/lipo solubilité

- Taille et morphologie de la molécule

- La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...

- *Les caractéristiques liés à l'individu*

Absorption d'un médicament

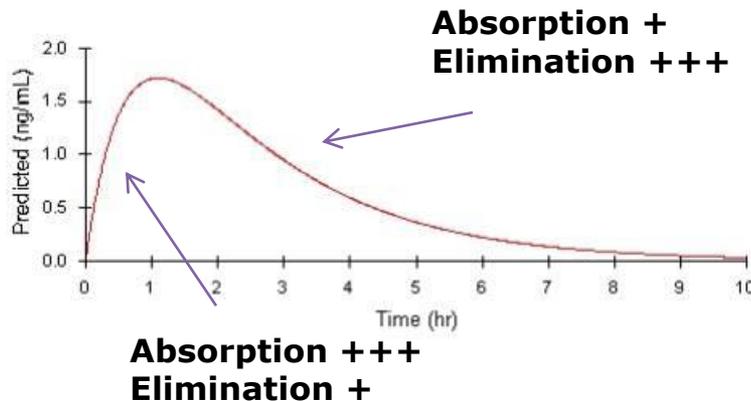
Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité.

= la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale **et** la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

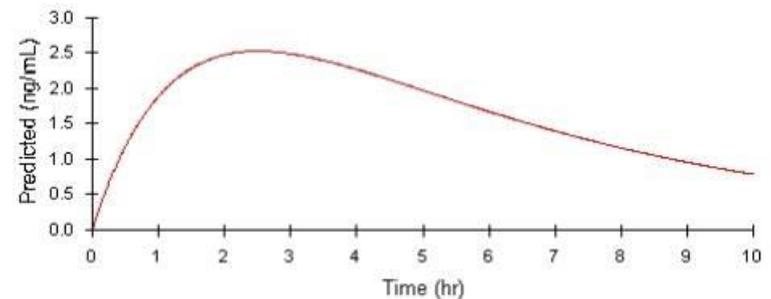
Vitesse : C_{\max} et T_{\max}

Exemple : Comparaison des profils pharmacocinétiques de 2 médicaments

Médicament A

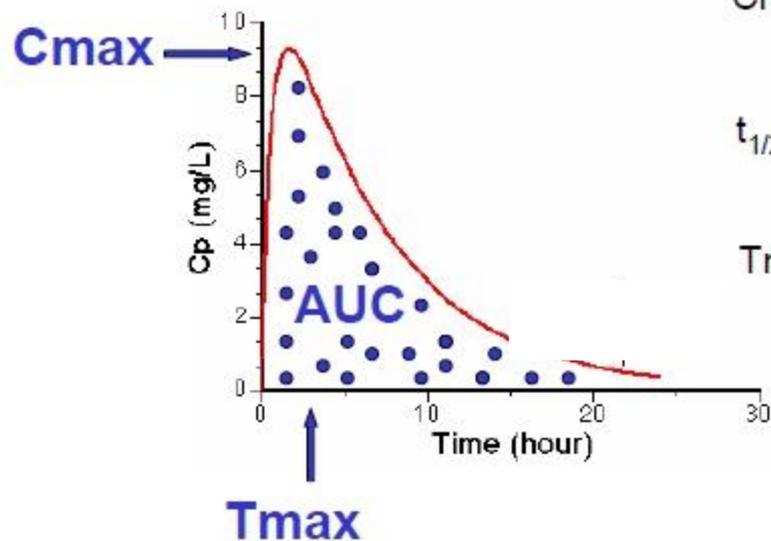


Médicament B



T_{\max} : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)
 C_{\max} : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

Absorption d'un médicament



C_{max} , AUC : niveau d'exposition à la drogue.

↳ ± Amplitude de l'effet pharmaco

$t_{1/2}$: temps de rémanence dans l'organisme

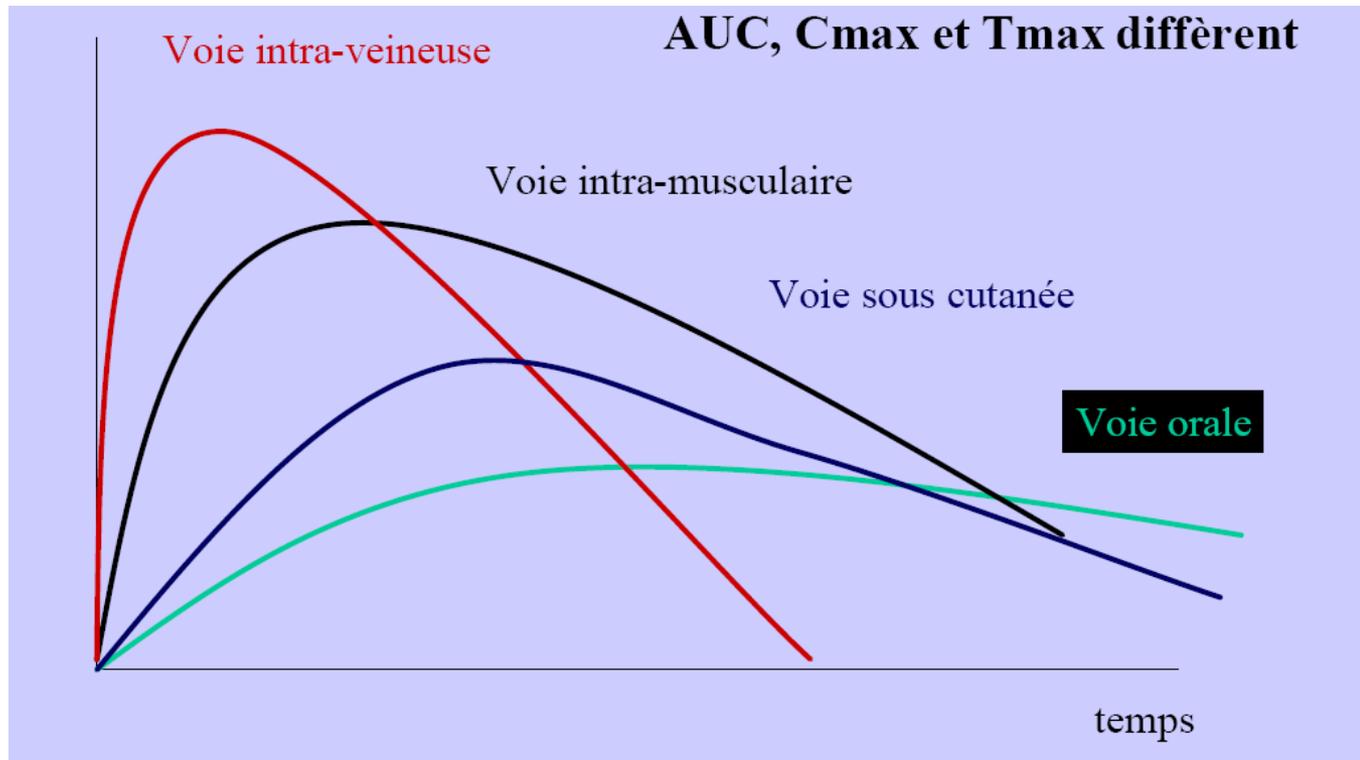
↳ ± Durée de l'effet pharmaco

T_{max} : délai d'atteinte de la C_{max}

↳ ± Délai d'atteinte de l'effet pharmaco

Absorption d'un médicament

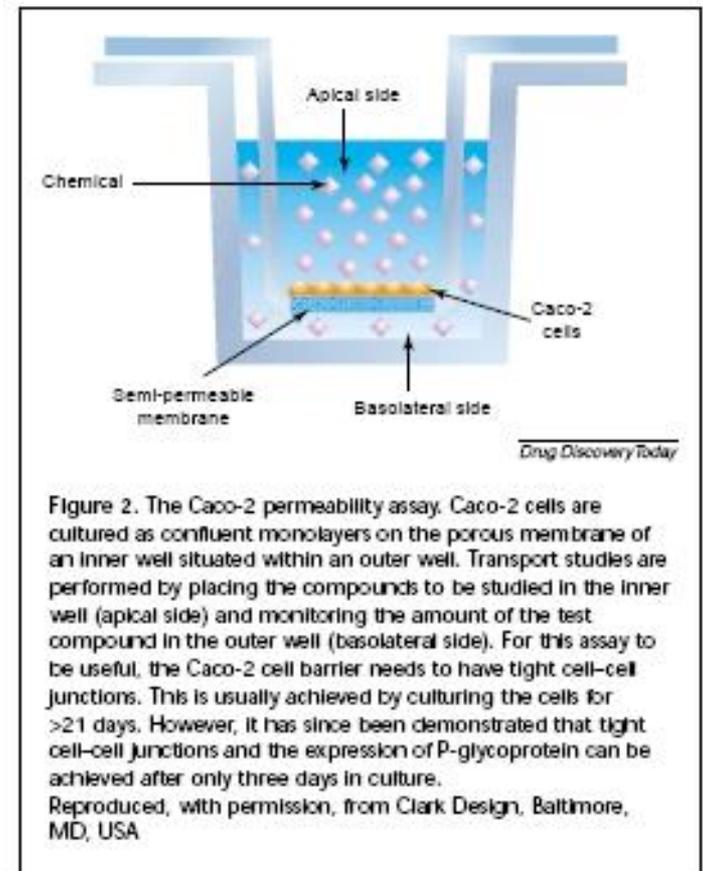
Profils cinétiques obtenus dépendent de la voie d'administration!



Absorption d'un médicament

Exemple d'un modèle pour étudier l'absorption intestinale :

- Essai de perméabilité sur des cellules Caco-2



LA PHASE PHARMACOCINETIQUE

La Distribution

- Transport des médicaments par le sang et la lymphe.

Durée du séjour des médicaments dans le sang : variable car 2 catégories de produits :

- **Produits qui restent libre** dans le plasma. Ils passent très vite à travers la paroi des vaisseaux et pénètrent dans les tissus où ils vont agir.
- **Produits qui se lient** (de façon réversible) aux protéines plasmatiques. Ils persistent dans les vaisseaux tant qu'ils sont liés ce qui entraîne un blocage provisoire de l'activité du médicament (la fraction liée ne peut pas pénétrer les tissus où elle doit agir). Puis cette partie du médicament sera peu à peu libérée dans le plasma et pourra pénétrer dans les tissus.

Médicament libre + Protéine libre \longleftrightarrow Complexe médicament-protéine

La Distribution

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires impliquées :

Albumine

Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)

Lipoprotéines

Gammaglobulines

Cellules sanguines (érythrocytes, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes)

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament.

	Médicament acide faible	Médicament base faible
Protéines impliquées dans la fixation	Albumine	α_1 glycoprotéine acide ++ albumine +
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Peu de sites	Beaucoup de sites
Possibilité d'interaction médicamenteuse	Possible	Peu probable

La Distribution

Volume de distribution : caractérise la distribution

$$V_d = \frac{\text{Dose adm.}}{\text{Conc.plasm}}$$

Volume de distribution = volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma.

Exemples :

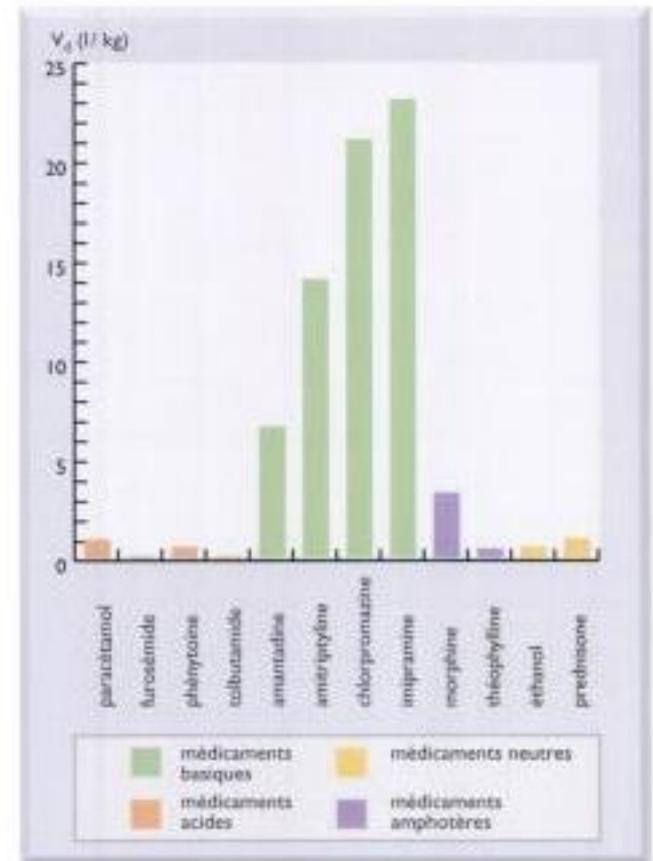
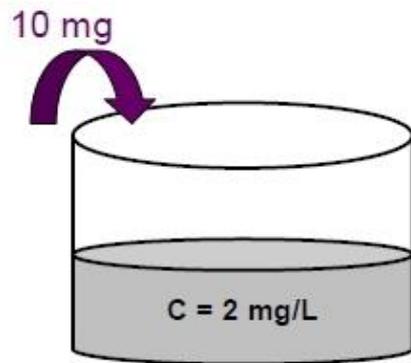
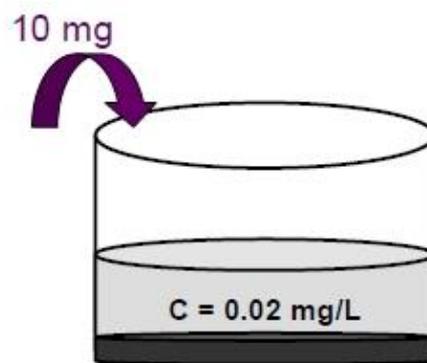


Fig. 5.9 – Valeurs habituelles du volume apparent de distribution de quelques médicaments. (V_d, Volume de distribution)



V_d = 5 litres

Distribution homogène dans tout l'organisme



V_d = 500 litres

Distribution inhomogène

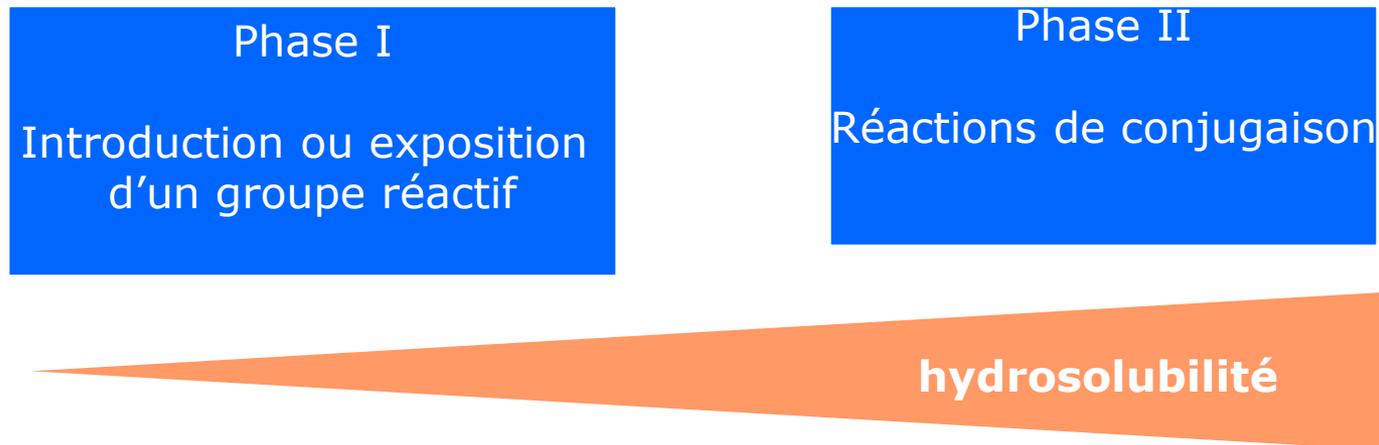
LA PHASE PHARMACOCINETIQUE

Le Métabolisme

Métabolisme : transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs (métabolites) au plan pharmacologique.

Principaux tissus responsables du métabolisme : surtout le foie mais aussi rein, tube digestif, poumon, peau, enzymes plasmatiques, etc.

2 types de réactions



Résultat du passage par les deux phases :

- production d'un dérivé conjugué hautement soluble qui rend l'élimination rénale possible.

Métabolisme :

PHASE I « **FONCTIONNALISATION** »

Monooxygénases du cytochrome P450

Autres réactions dépendant du cytochrome P450

Oxygénases à flavoprotéines

Autres oxygénases

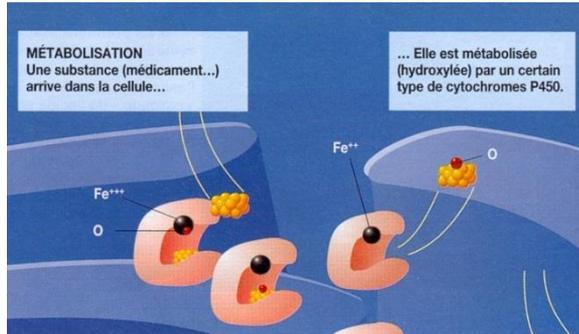
Deshydrogénases et réductases

Hydrolases

PHASE II « **CONJUGAISON** »

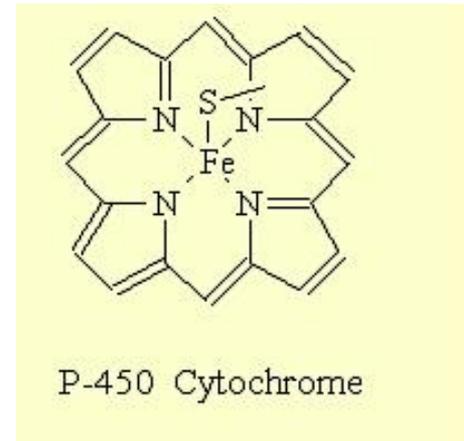
PHASE I « FONCTIONNALISATION »

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450



CYTOCHROMES P450 HUMAINS (CYPs)

Le cytochrome P450 (CYP) est un pigment lipoprotéique microsomal ou mitochondrial.



Classification des cytochromes

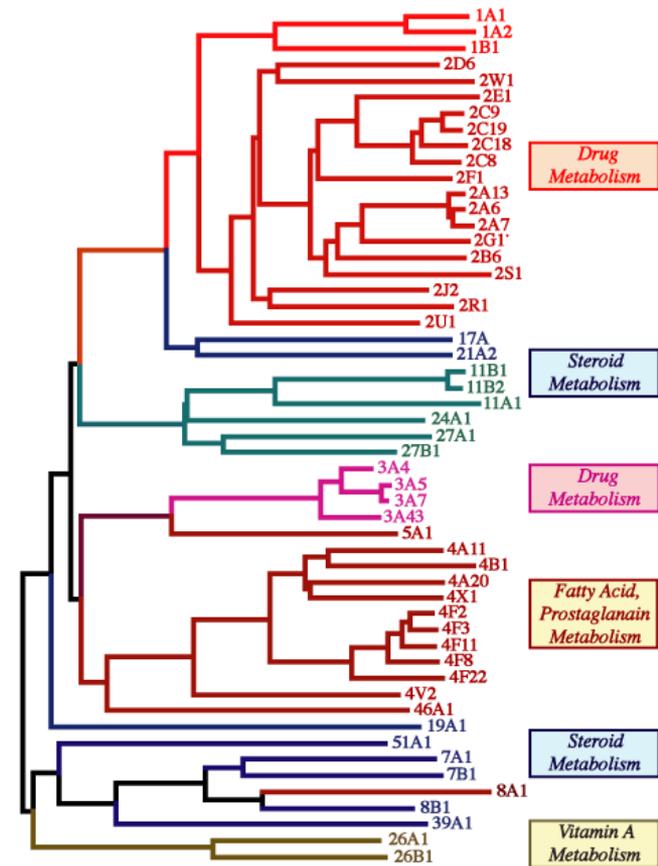


Famille = 40 % Homologie Acides Aminés
Sous-Famille = 55 % Homologie d'Acides Aminés

Il n'y a pas **une** protéine cytochrome P450, mais il en existe des centaines différentes. Elles ont toutes en commun un thiolate comme ligand axial du fer au centre de l'hème. Ce sont d'ailleurs les propriétés de ce chromophore qui lui ont donné le nom : en 1963, deux chercheurs japonais, Sato et Omura, ont appelé « pigment 450 » le composé responsable du pic d'absorbance à 450 nm qui apparaît quand on saturé en monoxyde de carbone une préparation subcellulaire de glandes surrénales par le sodium dithionite.

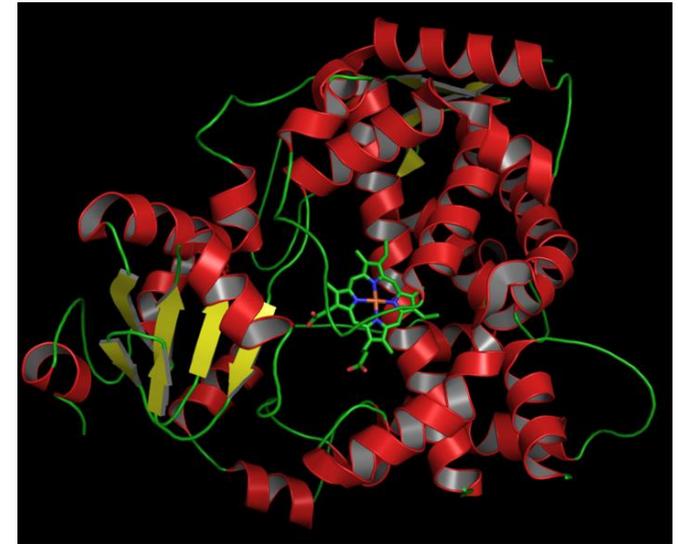
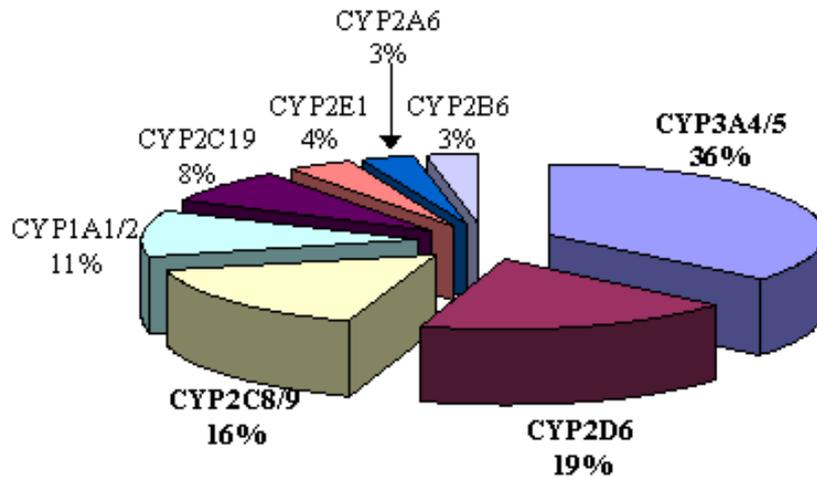
1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Gènes humains du cytochrome P450



1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Principales isoenzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments



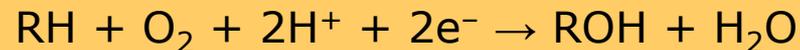
sous type CYP3A4 du cytochrome P450

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Dans la réaction type, le cytochrome P450 transforme un substrat hydrophobe en produit hydrophile – souvent par l'introduction d'une fonction hydroxyle.

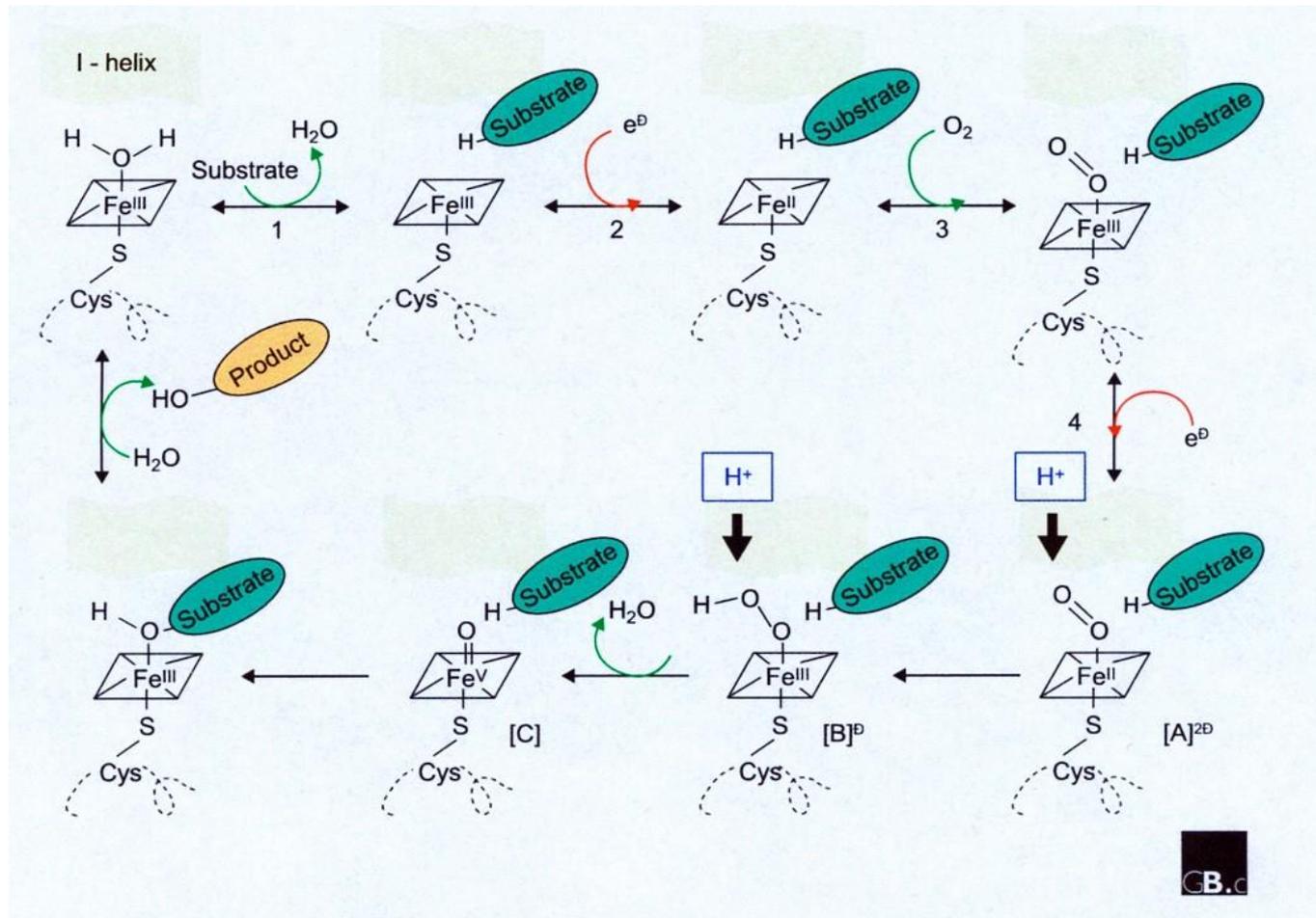
Lors de la réaction, une molécule d'oxygène doit être « activée » : elle est scindée en deux :

- un atome d'oxygène est introduit dans le substrat,
- l'autre atome est réduit par 2 électrons pour donner de l'eau
($1/2\text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$)

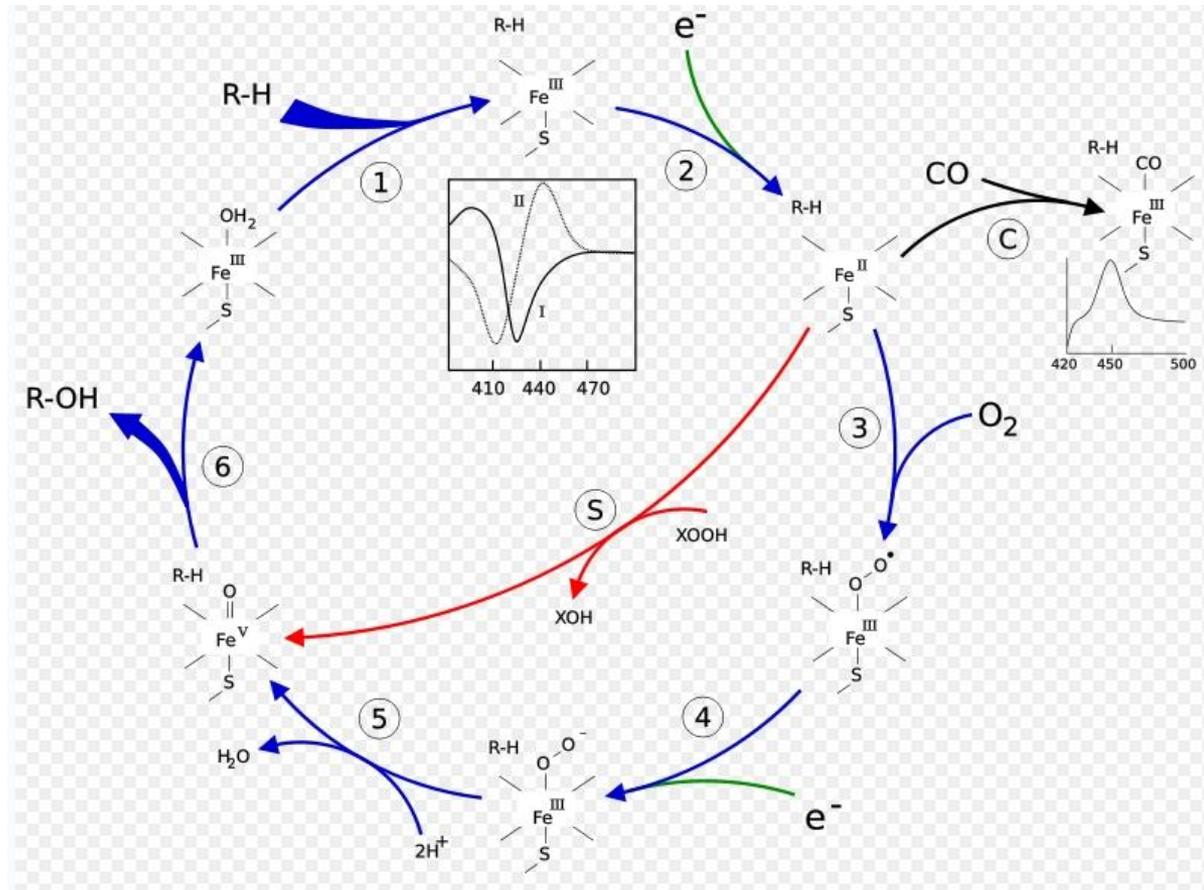


1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

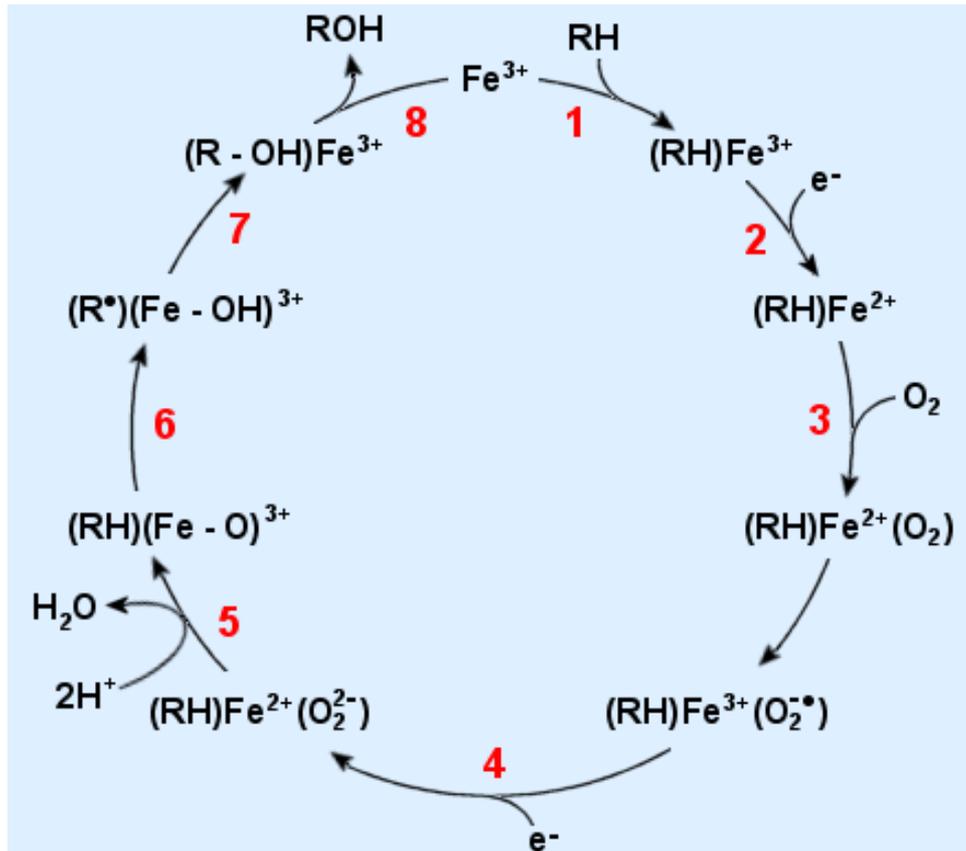
Oxydation d'un substrat :



1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450



1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450



Etape 1 : fixation du substrat sur le site catalytique (Fe^{3+} /ferrique),

Etape 2 : réduction des 2 flavines de la NADPH cytochrome P450 réductase par le NADPH, H^+ et transmission d'un électron au CYP (Fe^{2+} /ferreux),

Etape 3 : fixation d'une molécule d' O_2 pour donner un complexe CYP dioxygéné ferreux,

Etape 4 : transfert d'un second électron par la NADPH cytochrome P450 réductase au complexe dioxygéné,

Etape 5 : rupture de la liaison oxygène-oxygène avec incorporation d'un atome d'oxygène dans la molécule d'eau,

Etape 6 : activation du substrat,

Etape 7 : transfert du second atome d'oxygène au substrat,

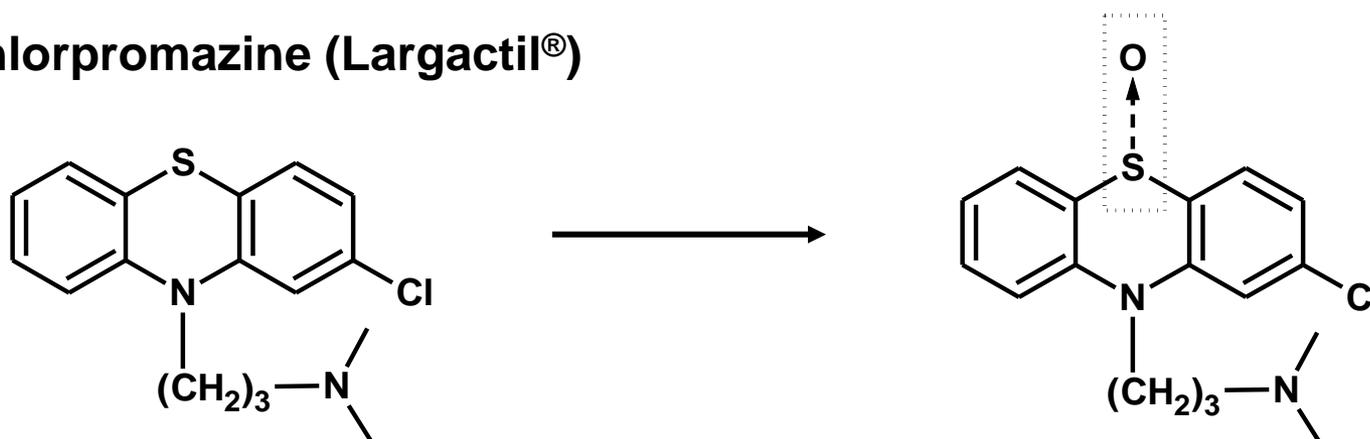
Etape 8 : dissociation et libération du produit.

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Exemples de réactions :

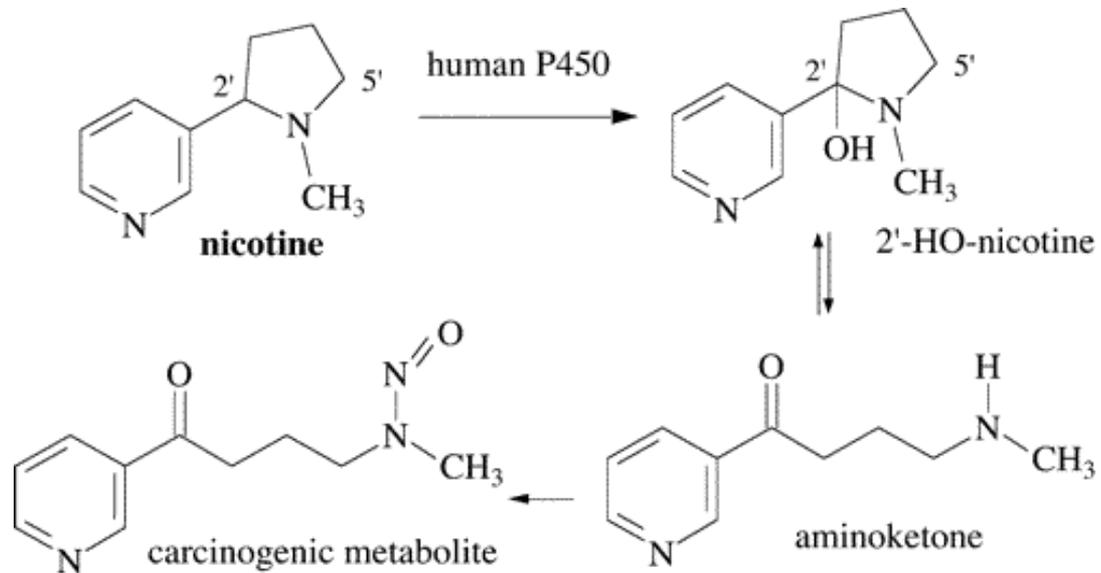
Substrats concernés : dérivés carbonés (aliphatiques, aromatiques), azotés, autres hétéroatomes (S, P, Si)...

Chlorpromazine (Largactil®)



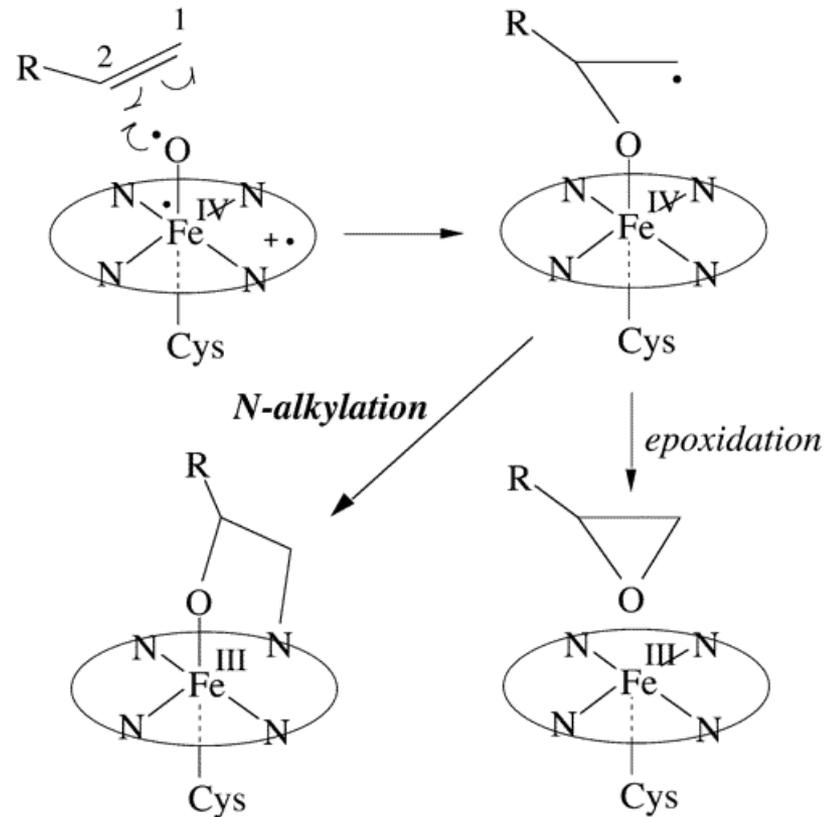
1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

- Hydroxylation d'une liaison C-H sp^3
(activité hydroxylase des CYP450)



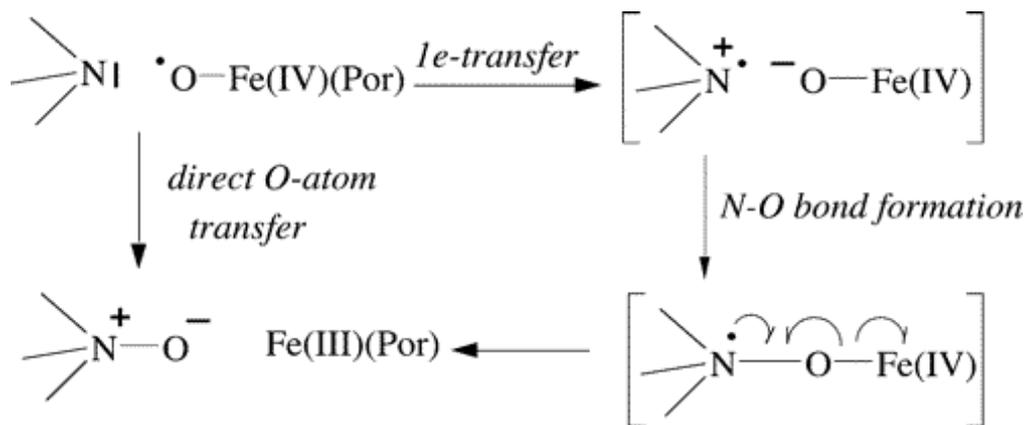
1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

- Oxydations aromatiques : Exemple du paracétamol
- Epoxidation des oléfines

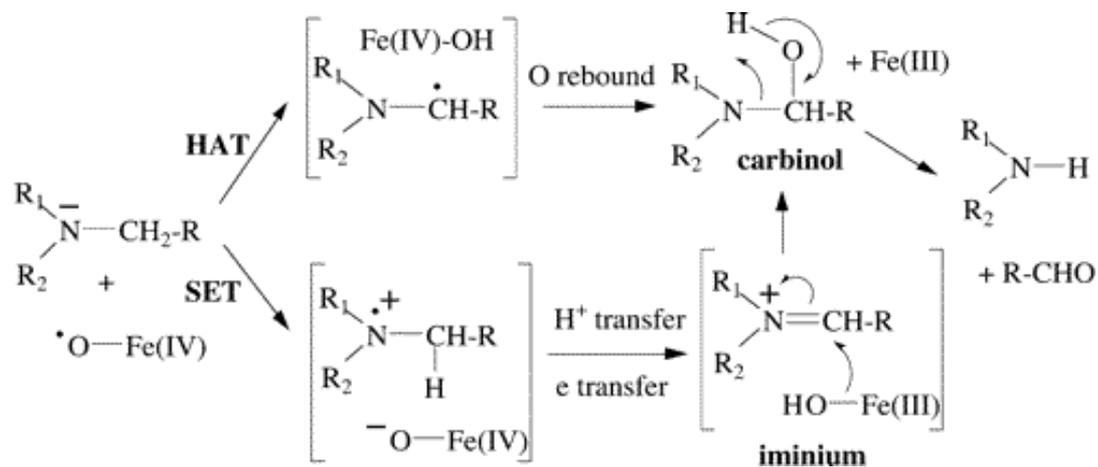


1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

- Oxydations des hétéroatomes (N, S)

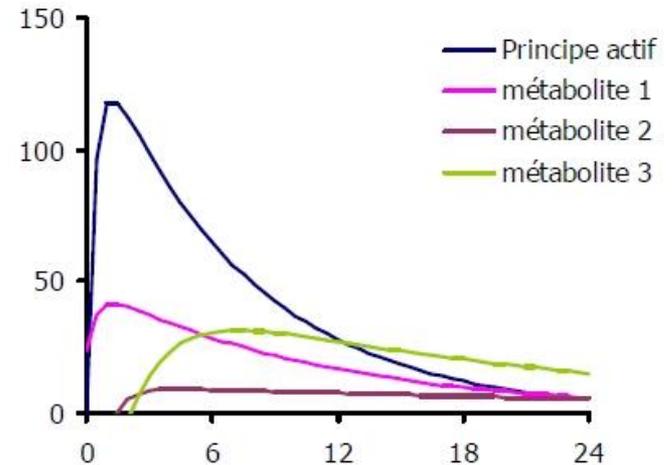


- N*- et *O*-Déalkylations



1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Remarques :



Plusieurs espèces circulantes.

- Lorsqu'un médicament est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et plusieurs voies métaboliques sont possibles. Il existe une certaine spécificité pour certains substrats : les différents cytochromes ont en fonction de leur structure protéique une affinité différente pour les divers substrats (cf tableau 1). Certains **substrats modifient l'activité des enzymes** responsables des biotransformations (augmentation = inducteur ; diminution = inhibiteur) (cf tableau 2).

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Remarques :

- Certaines enzymes des voies de métabolisme du médicament sont soumises à des **polymorphismes génétiques** qui peuvent modifier leur activité métabolique. On distinguera alors des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et même ultra-rapides. Ce facteur intervient dans la variabilité entre les individus de réponse à un médicament.

Les médicaments qui ont une forte affinité pour les enzymes hépatiques ont après administration orale une faible biodisponibilité due à l'effet de premier passage hépatique.

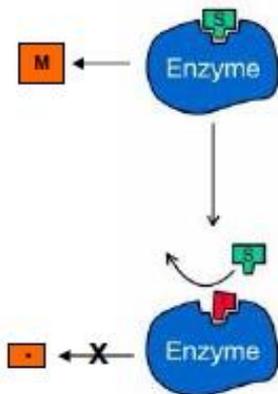
1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Intérractions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

✓ *Modification d'activité d'une voie enzymatique*

- Inhibition enzymatique

- interaction avec un autre médicament qui entre en compétition avec, ou inactive, la même isoenzyme



Le substrat **S** (= médicament 1) s'accumule en présence de l'inhibiteur **I** (médicament 2)

Le métabolite **M** (du médicament 1) est formé en moins grande quantité

Les effets résultants dépendent des caractéristiques de chaque produit (actif, inactif, toxique)

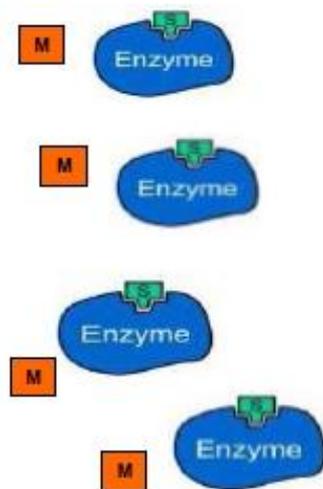
1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Intéactions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

✓ *Modification d'activité d'une voie enzymatique*

- Induction enzymatique

- interaction avec un autre médicament qui augmente la quantité d'enzyme disponible



Le substrat **S** (médicament 1) est davantage consommé en présence de l'inducteur (médicament 2, non représenté)

Le métabolite **M** (du médicament 1) est formé en plus grande quantité

Les effets résultants dépendent des caractéristiques de chaque produit (actif, inactif, toxique)

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Intéactions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

Tableau 1 :

SUBSTRATS DES PRINCIPAUX ISOENZYMES DU CYTOCHROME P450 (liste non-exhaustive - les anti-infectieux sont soulignés)				
CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4	
Acenocoumarol Amitriptyline Caffeine Clomipramine Clozapine Haloperidol Imipramine Maprotiline Propranolol Tamoxifene Theophylline Verapamil	AINS: diclofenac ibuprofene meloxicam naproxene piroxicam Antidiabétiques: tolbutamide glipizide Acenocoumarol Amitriptyline Celecoxib Fluoxetine Fluvastatine Phénytoïne Rosiglitazone <u>Sulfaméthoxazole</u> Tamoxifene Torasemide	β-bloquants: carvedilol metoprolol propafenone propranolol timolol Antidépresseurs: desipramine imipramine fluoxetine fluvoxamine nortriptyline paroxetine venlafaxine Antipsychotiques: haloperidol risperidone Codeine Dextrométhorphan Encainide Flecainide Mexiletine Ondansétron Tamoxifene Tramadol	<u>Macrolides</u> : clarithromycine erythromycine PAS azithromycine Benzodiazépines: alprazolam diazepam midazolam triazolam <u>Anti-HIV</u> : indinavir nelfinavir nevirapine ritonavir saquinavir Immunosuppresseurs: ciclosporine tacrolimus Antagonistes calciques: amlodipine diltiazem felodipine nifedipine nimodipine nisoldipine verapamil	Anti-histaminiques: astemizole chlorpheniramine terfenadine Statines: atorvastatine cerivastatine lovastatine simvastatine Acenocoumarol Alfentanyl - fentanyl Amiodarone Caffeine Carbamazepine Cisapride <u>Clindamycine</u> Codeine Dexaméthasone Estradiol Progesterone Propranolol Quinine Salmeterol Sildenafil Terfenadine Testosterone Venlafaxine

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Intéactions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

Tableau 2 :

Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments
(liste de molécules et de cytochromes non exhaustive)

	CYP1A2	CYP2C9*	CYP2D6*	CYP3A4
Substrat	théophylline caféine	Phénytoïne Diclofenac Warfarine	codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol	ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine
Inhibiteur	cimétidine quinolones fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidine fluoxétine	macrolides naringénine (jus pamplemousse) Antifongiques azolés Antiprotéases
Inducteur	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne phénobarbital Millepertuis (tisanes...)

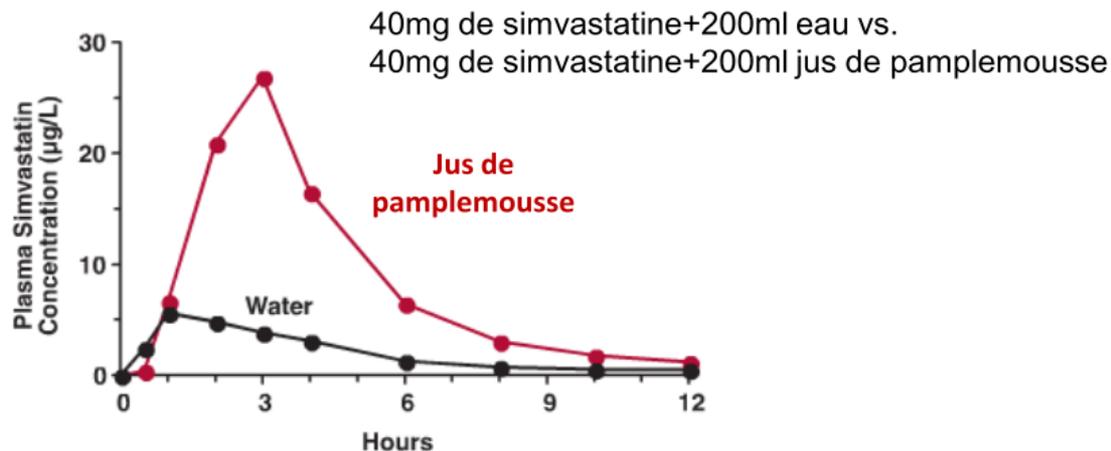


1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Intérractions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

Exemple du Jus de pamplemousse

Un verre de **250 ml** de **jus de pamplemousse** augmenterait de **60 %** la **biodisponibilité** de la **ciclosporine** par voie orale; la naringénine contenu dans le pamplemousse inhiberait le cytochrome P450-CYP3A4 qui intervient dans le métabolisme intestinal de la ciclosporine.



Nombreuses autres substances inhibitrices du CYP3A...

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Intéactions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

Au niveau des médicaments :

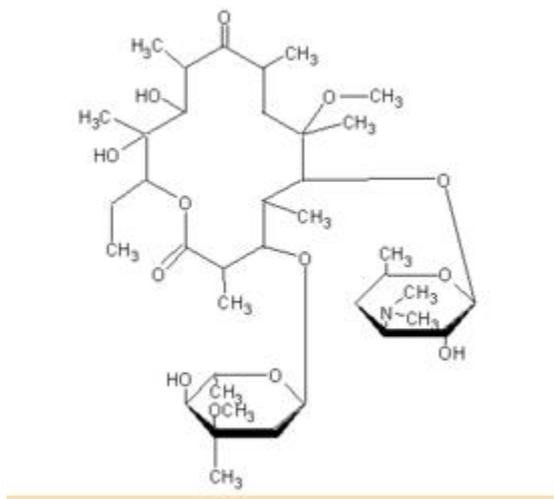
Par exemple, si on administre un médicament inhibiteur d'une voie de métabolisation donnée et qu'on administre aussi un médicament qui est un substrat de cette même voie, la molécule substrat verra sa clairance diminuée, sa demi-vie augmentée, son volume de distribution augmenté et, conséquemment, sa concentration plasmatique augmentera au fil des jours, ce qui pourra résulter en des effets indésirables plus importants.

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

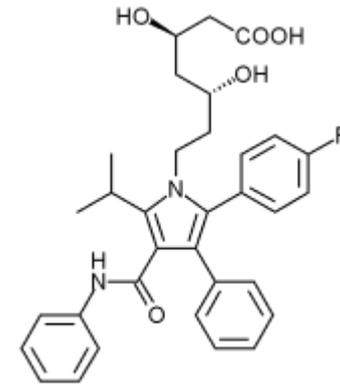
Intérractions médicamenteuses dépendantes de la pharmacocinétique :

Exemple :

Interaction médicamenteuse entre la [clarithromycine](#) (Biaxin®), un antibiotique inhibiteur du CYP3A4, et l'[atorvastatine](#) (Lipitor®, Tahor®), un substrat du CYP 3A4.



[clarithromycine](#)



[atorvastatine](#)

 [biodisponibilité](#) de l'atorvastatine

→ Effets secondaires

1- Réactions d'oxydation : catalysées par le Cytochrome p450

Polymorphismes génétiques



Les sujets déficients en CYP2D6 ne bénéficient pas des effets antalgiques de la codéine.

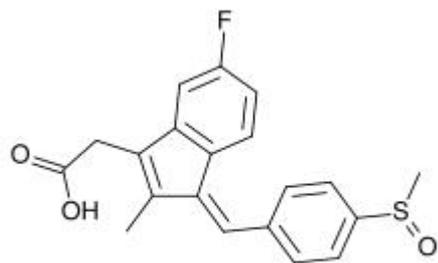
PHASE I « **FONCTIONNALISATION** »

2- Réactions de réduction

Substrats réduits :

époxydes, oxydes d'amines, dérivés nitrés, azaaromatiques, haloalcanes...

Exemple du sulindac inhibiteur de la cyclo-oxygénase
(réduction du sulfoxyde en sulfite)



Sulindac

PHASE I « FONCTIONNALISATION »

3- Réactions d'hydrolyse

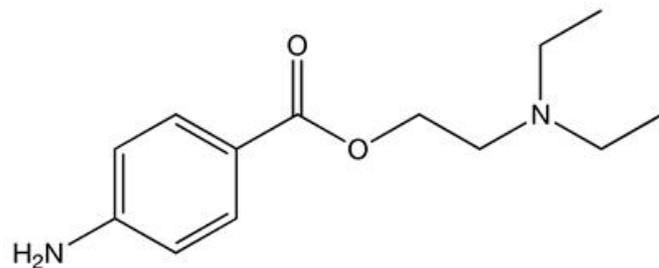
Substrats hydrolysés

➤ Esters

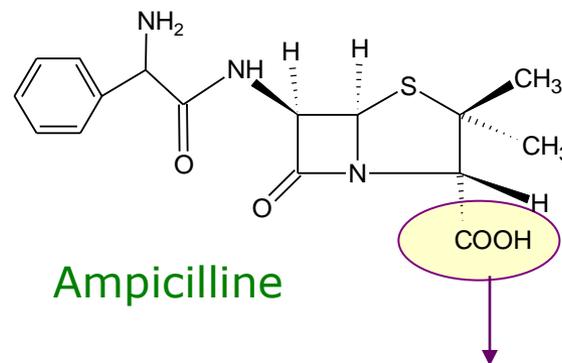
Cocaïne → benzoylecgonine

Nombreuses prodrogues : esters de l'ampicilline

Procaïne, Aspirine, fénofibrate



Procaïne ([Novocaïne](#)®)

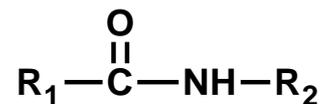


Ampicilline

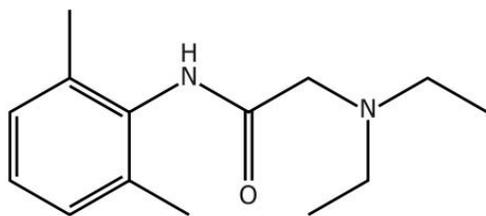
COOCH₂OCOC(CH₃)₃ :
Pivampivilline

3- Réactions d'hydrolyse

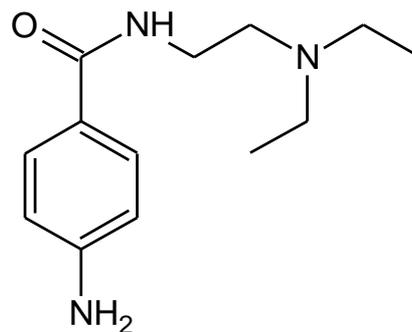
➤ Amides



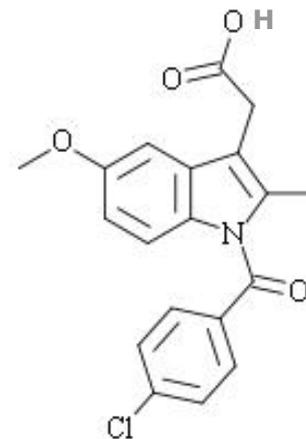
Lidocaïne, Procaïnamide, Indométacine



Lidocaïne



Procaïnamide (Pronestyl®)
[antiarythmique](#)



Indométacine (Indocid®)

PHASE II « **CONJUGAISON** »

Ajout d'un radical hydrophile sur :

- molécule inchangée
 - métabolites fonctionnalisés générés par la phase I
-
- Augmentation de l'hydrophilie de la molécule
 - Transport hors de la cellule
 - Elimination par voies biliaire ou rénale

PHASE II « **CONJUGAISON** »

1- Méthyl-transférases (MT)

2- Sulfo-transférases (SULT)

3- *N*-Acétyl-transférases (NAT)

4- UDP-Glucuronyl-transférases (UGT)

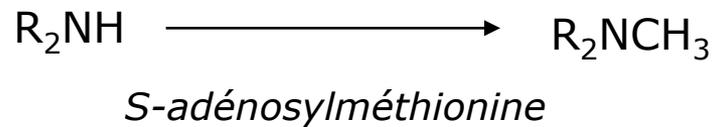
5- Acylases (conjugaison avec des acides aminés – glycine, glutamine)
Acyl-CoA glycine transférase

6- Glutathion S-transférases (GST)

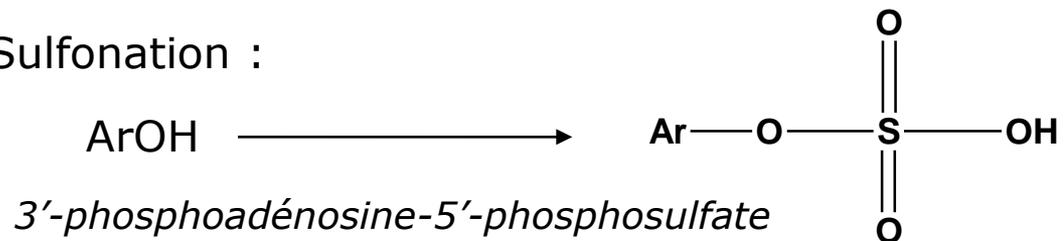
PHASE II « CONJUGAISON »

Exemples :

➤ Méthylation :



➤ Sulfonation :



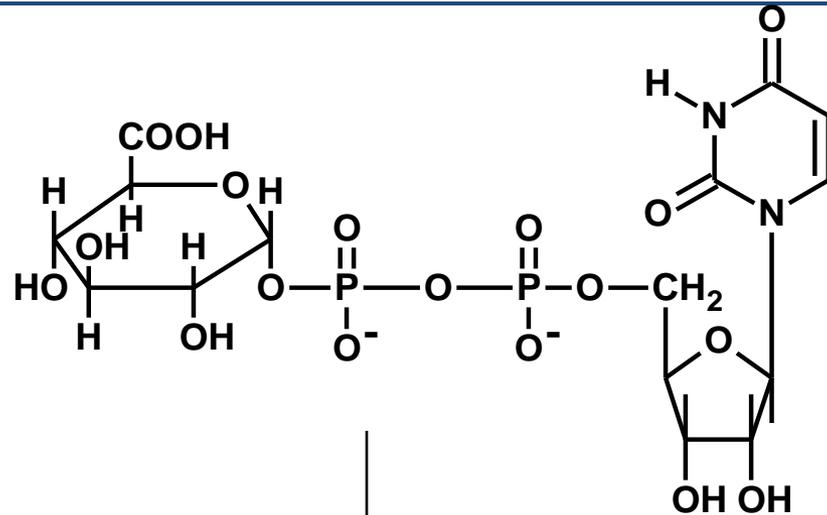
➤ Acétylation :



PHASE II « CONJUGAISON »

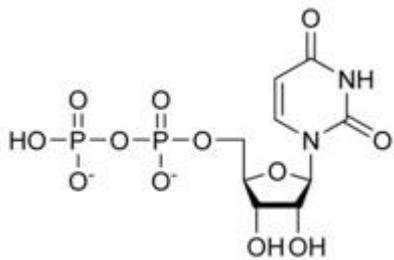
➤ Glucuroconjugaison

O-glucuronides
N-glucuronides
C-glucuronides
S-glucuronides

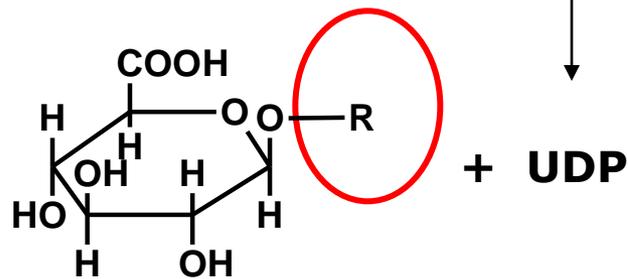


R-OH

**UDPG Transférerase
(UDPGT)**



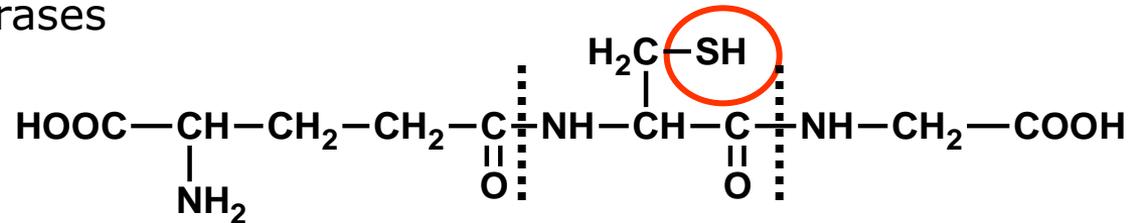
UDP



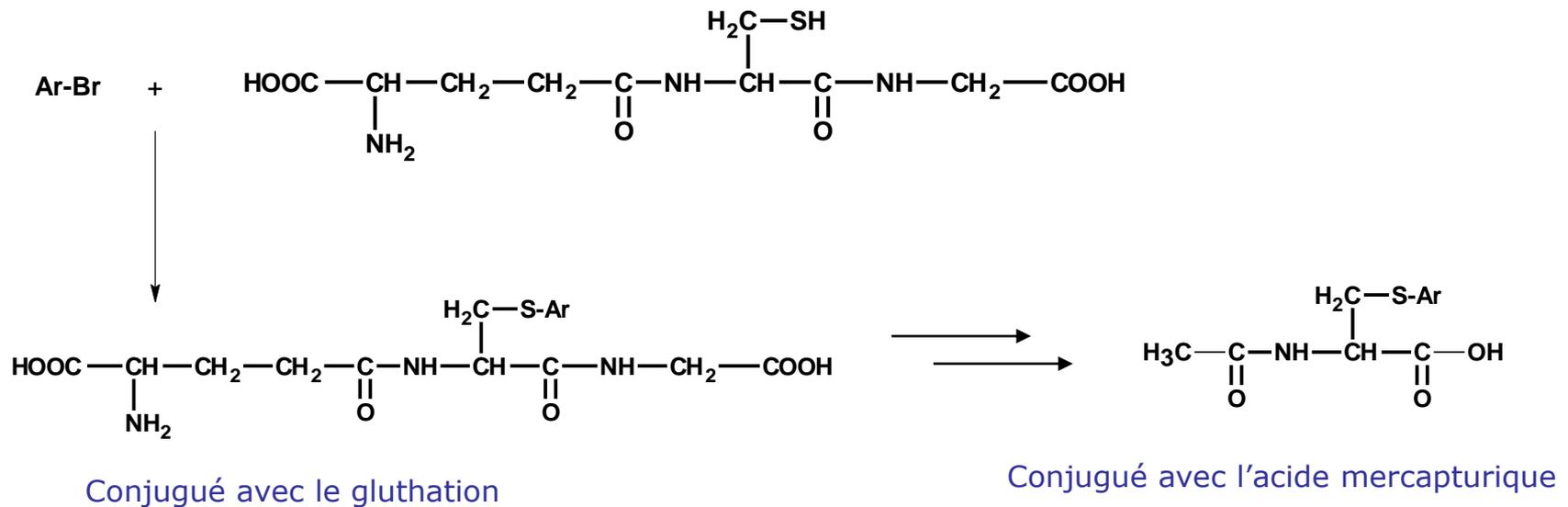
β-D-glucuronide

PHASE II « CONJUGAISON »

➤ Glutathion S-transférases

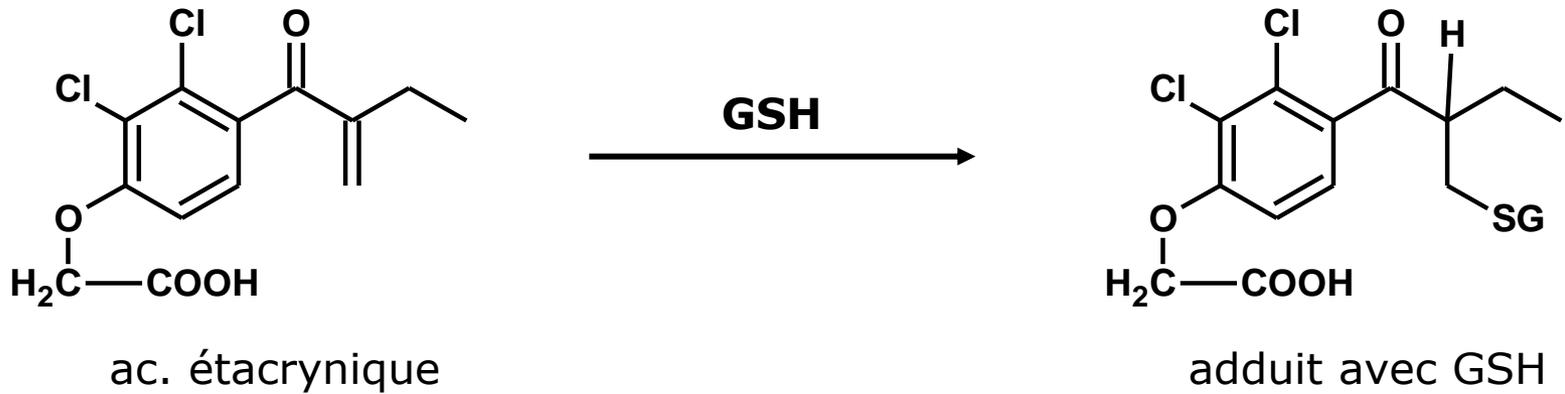
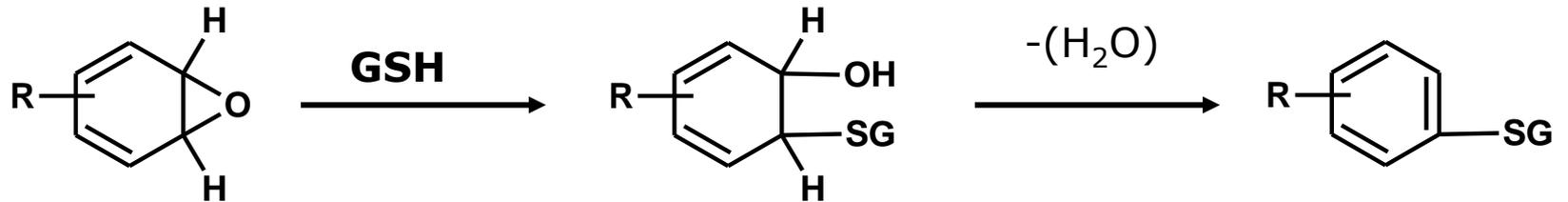


L-γ-glutamyl-L-cystéinyl-glycine



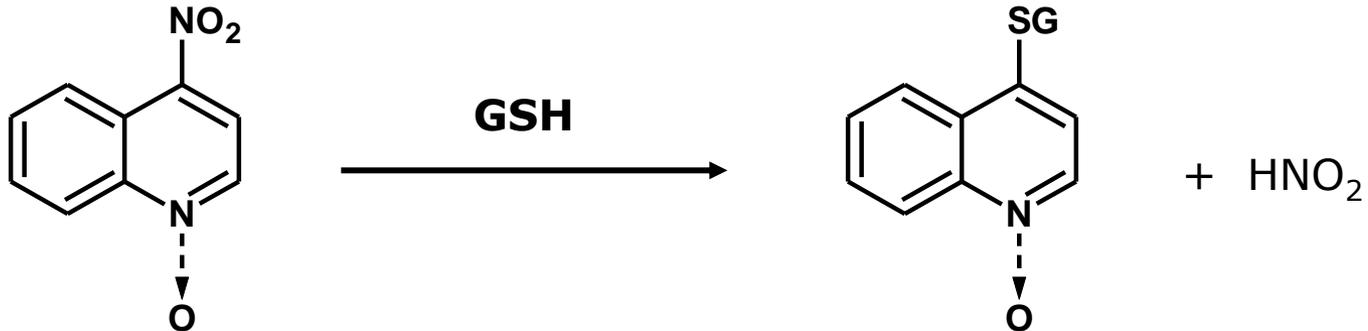
PHASE II « CONJUGAISON »

➤ Glutathion S-transférases



PHASE II « **CONJUGAISON** »

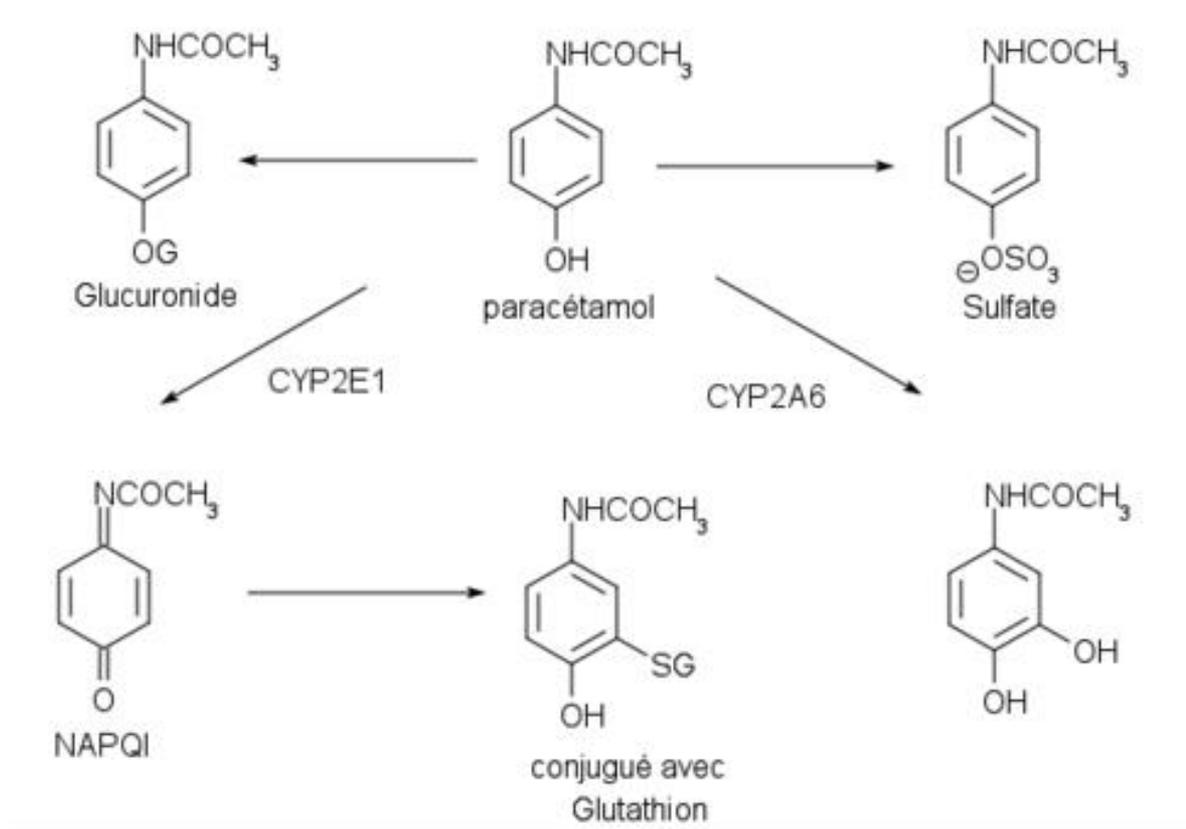
➤ Glutathion S-transférases



Composés à groupe électro-attracteur (NO₂, halogène)
Dérivés carbonylés α,β -insaturés
Phénols et époxydes

EXEMPLES DE METABOLISATION

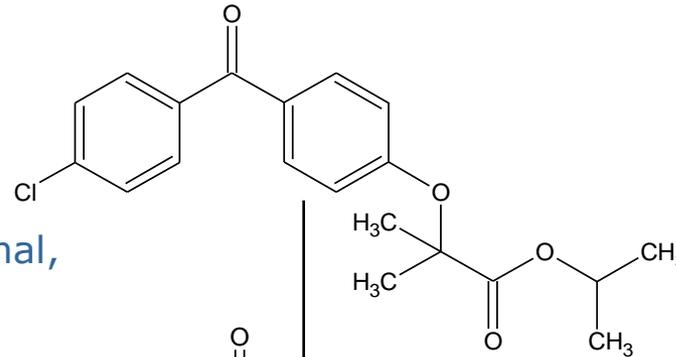
- Paracétamol :



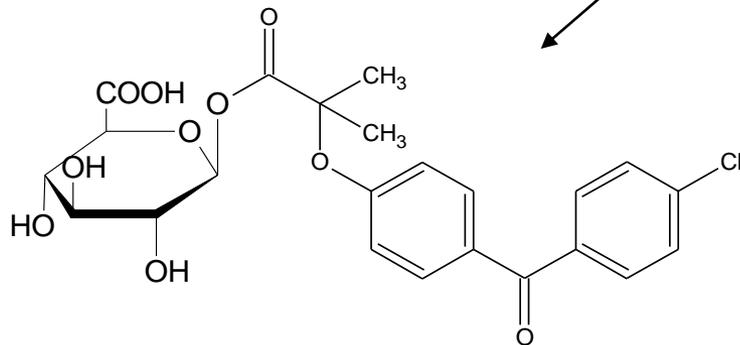
EXEMPLES DE METABOLISATION

- Fénofibrate (Lipanthyl®)

Estérase de la paroi intestinal,
du foie ou du plasma

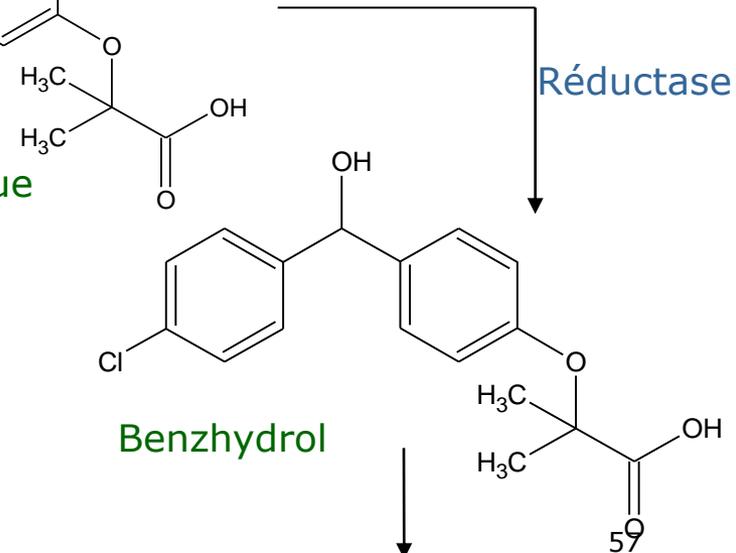


Glucuronyl-transférases



Ester glucuronique de l'acide fénofibrique

Acide
fénofibrique

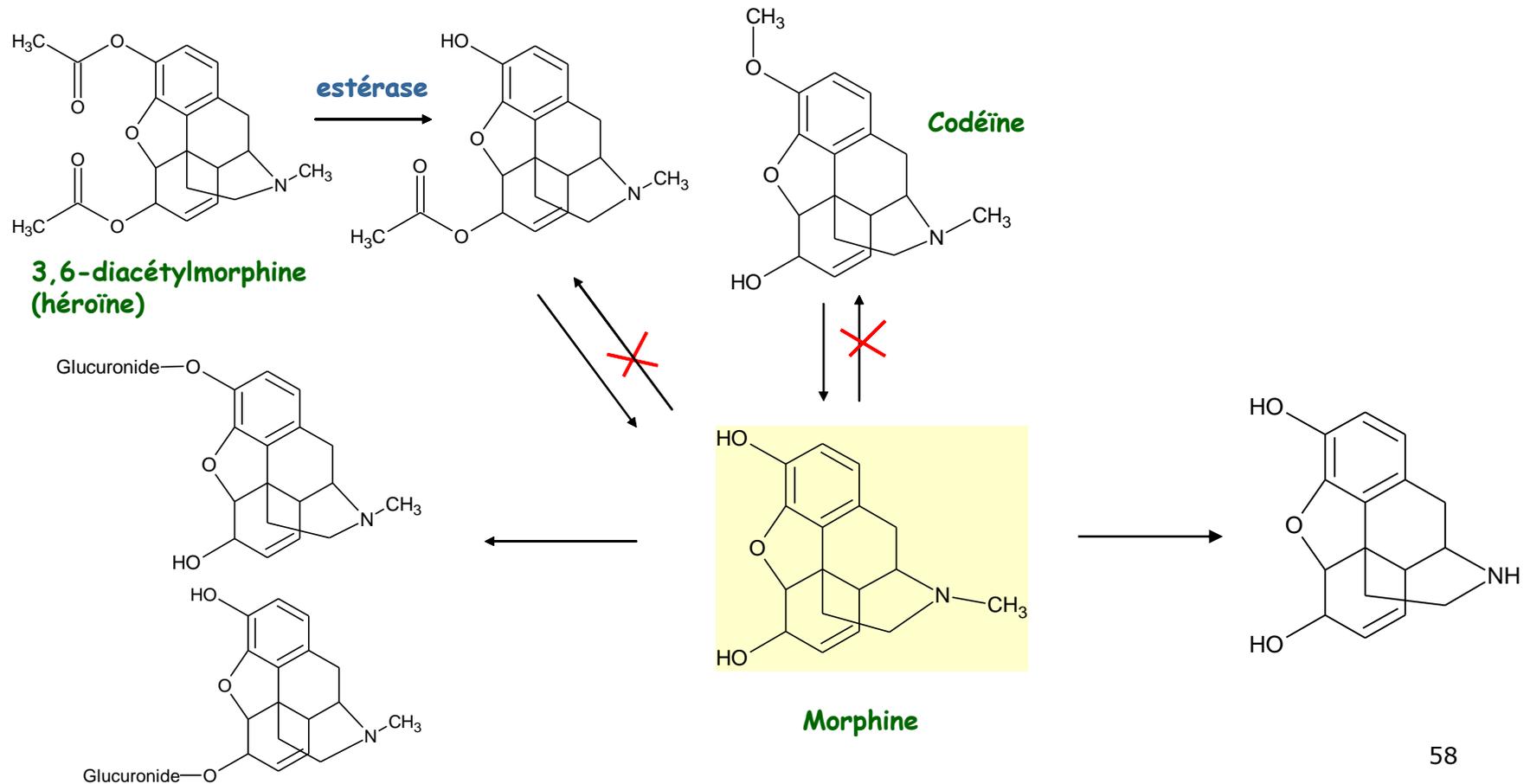


Benzhydrol

Ester glucuronique du benzhydrol

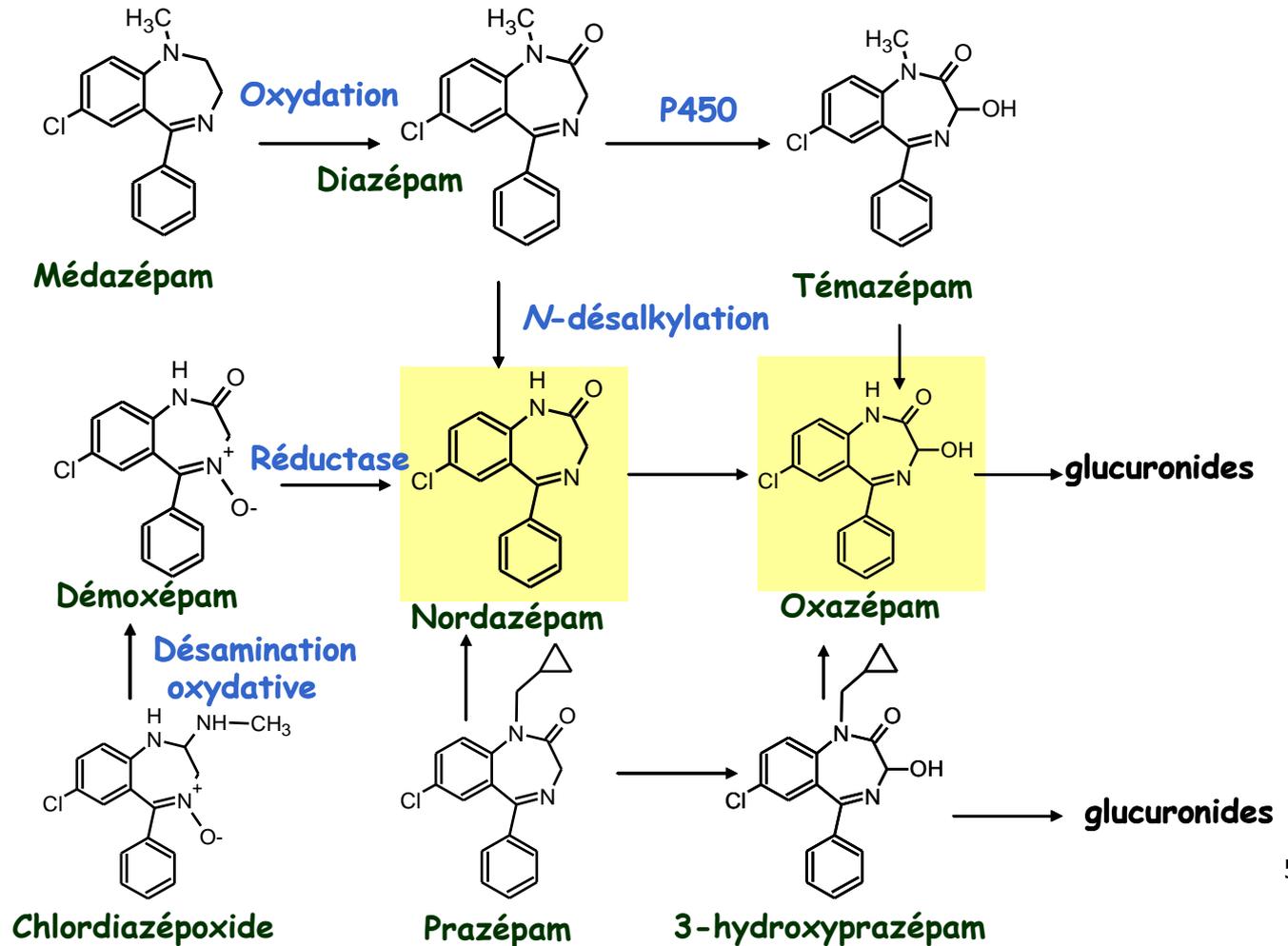
EXEMPLES DE METABOLISATION

• Morphine



EXEMPLES DE METABOLISATION

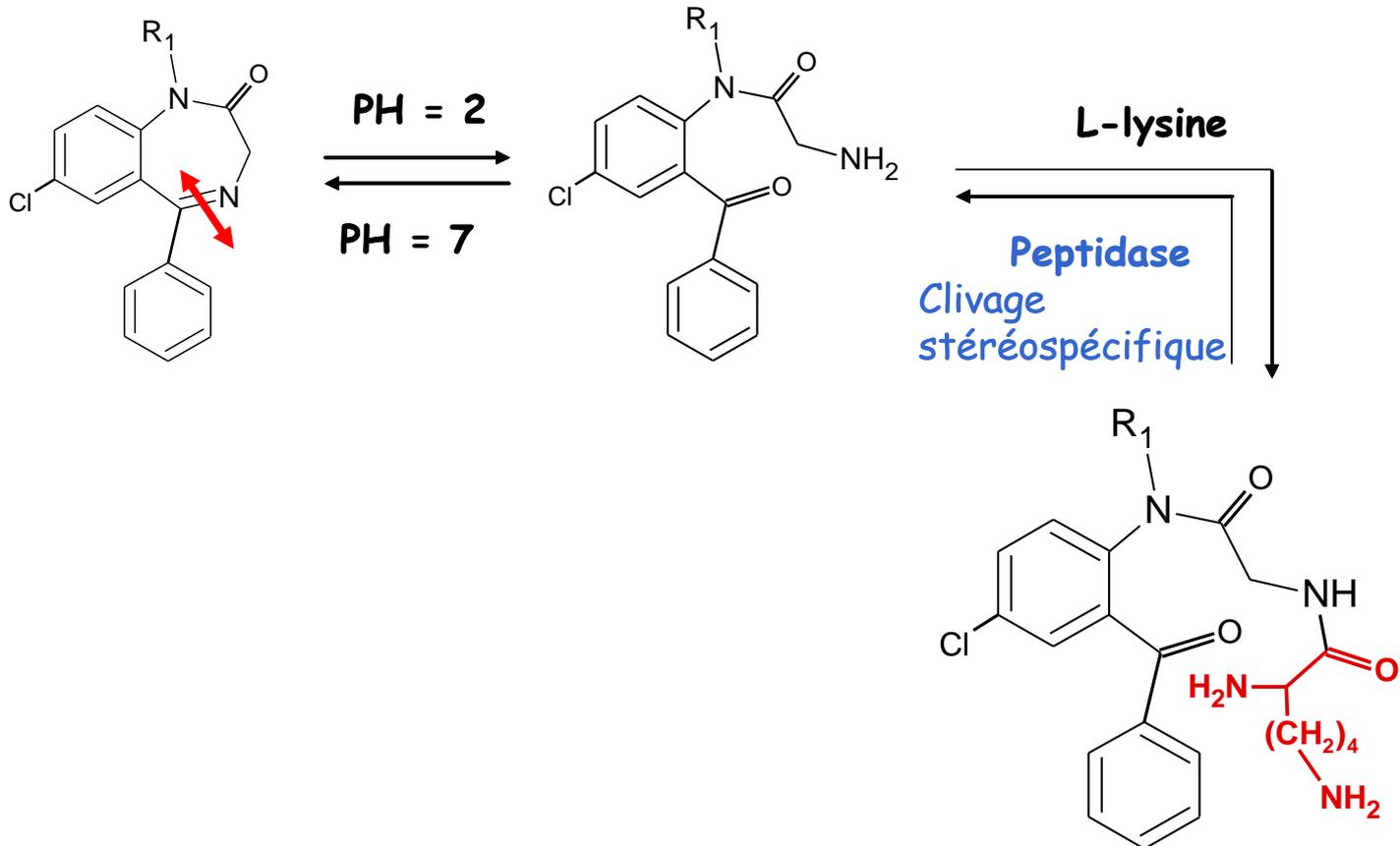
• les benzodiazépines



EXEMPLES DE METABOLISATION

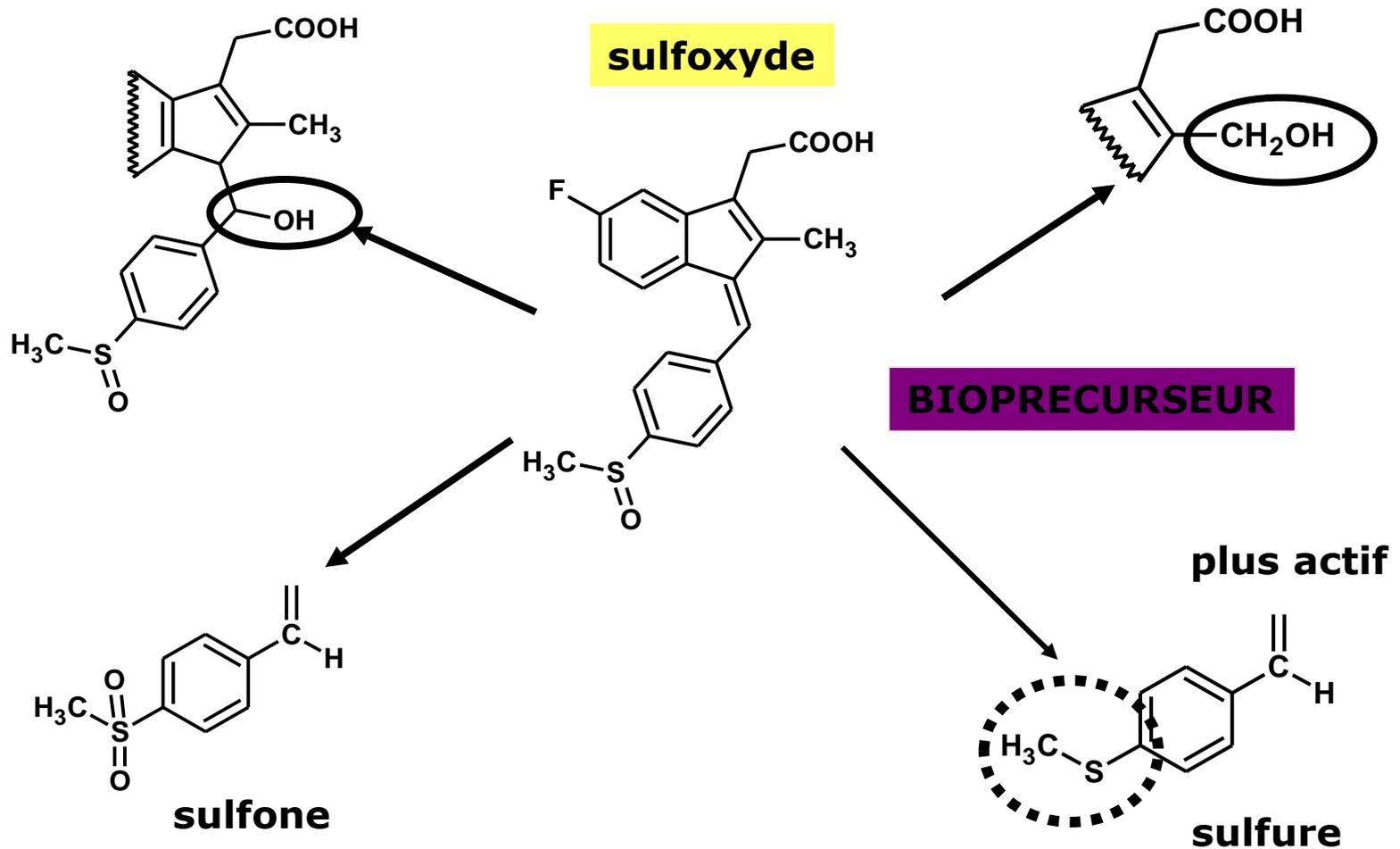
• Remarque sur les benzodiazépines

Ouverture facile du cycle en milieu acide mais « refermeture » en milieu neutre.



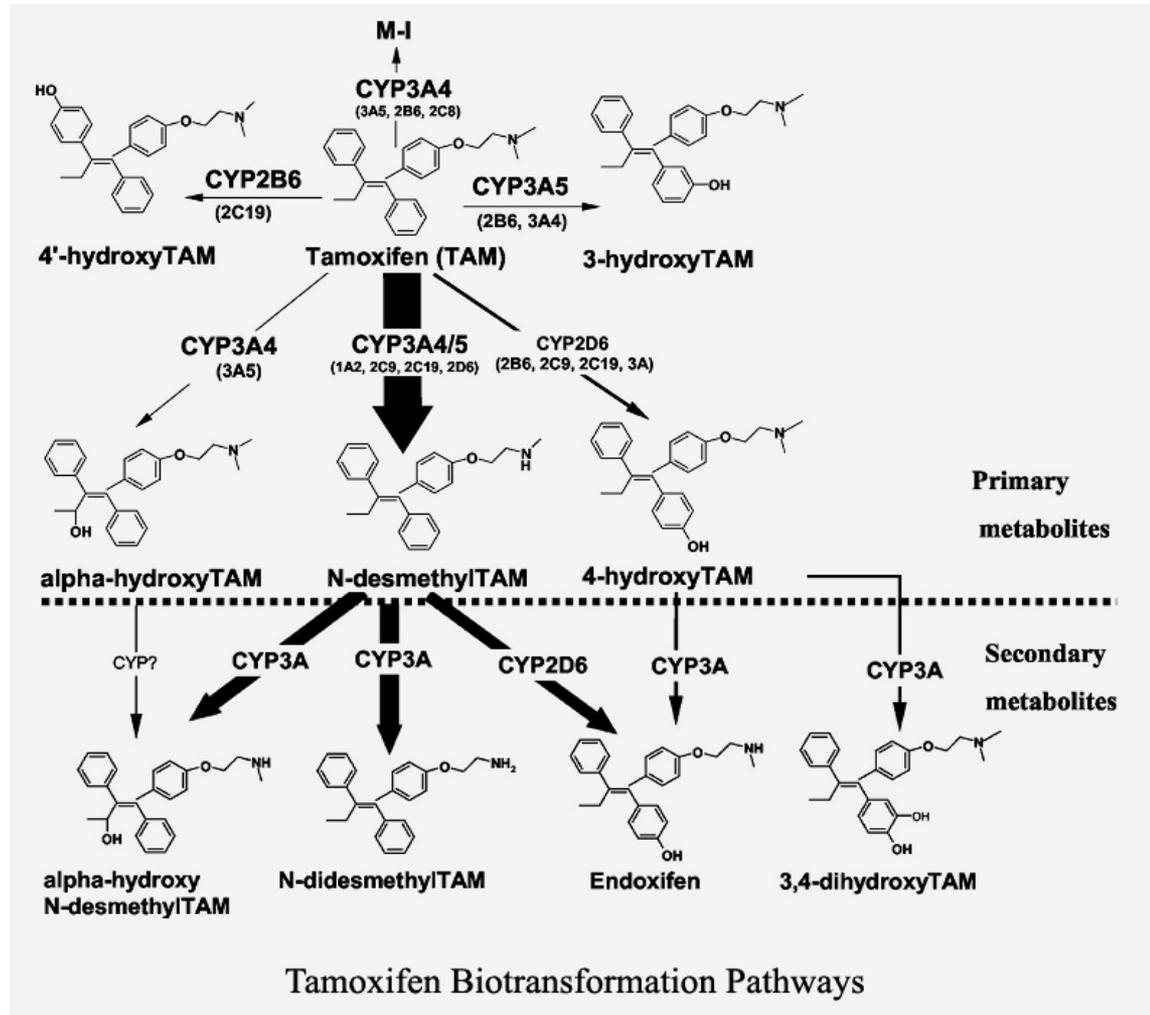
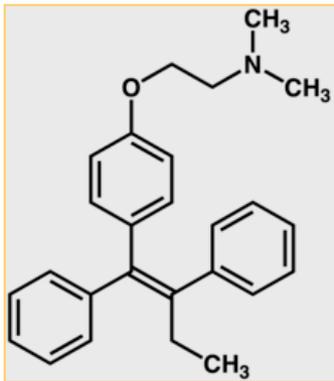
EXEMPLES DE METABOLISATION

- Sulindac Arthrocline®



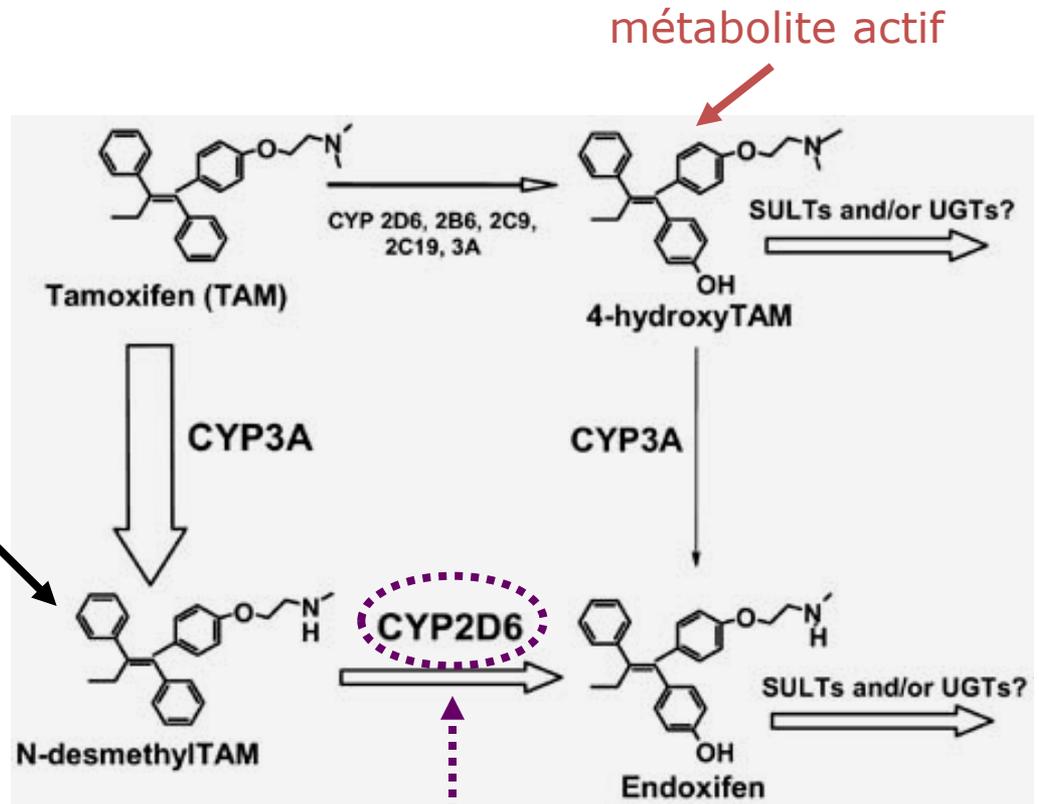
EXEMPLES DE METABOLISATION

- Tamoxifène (Novaldex®)



EXEMPLES DE METABOLISATION

- Tamoxifène (Novaldex®)



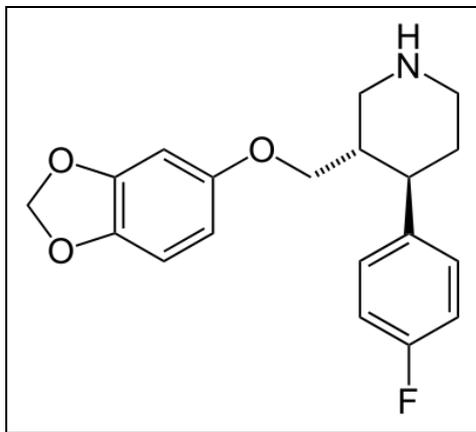
Plusieurs polymorphismes décrits, conduisant à des activités enzymatiques différentes définissant des phénotypes différents, avec par ordre croissant : faibles métaboliseurs (« poor metabolizers » PM), intermédiaires (IM), extensifs (EM) et « ultra-métaboliseurs (UM).

EXEMPLES DE METABOLISATION

- Tamoxifène (Novaldex®)

Intéraction médicamenteuse dépendante de la pharmacocinétique :

Contre les bouffées de chaleur liées à la prise de TAM : recours au à la **paroxétine** (antidépresseur inhibiteur de la recapture à la sérotonine).



Paroxétine (Paxil®)

Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments (liste de molécules et de cytochromes non exhaustive)

	CYP1A2	CYP2C9*	CYP2D6*	CYP3A4
Substrat	théophylline caféine	Phénytoïne Diclofénac Warfarine	codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol	ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine
Inhibiteur	cimétidine quinolones fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidine fluoxétine	macrolides naringénine (jus pamplemousse) Antifongiques azolés Antiprotéases
Inducteur	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne phénobarbital Millepertuis (tisanes...)

Métabolisme hépatique : CYP2D6 avec un effet inhibiteur

Le Métabolisme

Examen des propriétés des métabolites

- Etudes de comparaison des métabolites qui se forment chez les animaux et chez l'homme.
- Toxicité des métabolites à prendre en compte.

Etudes à menées lors du design du médicament.

Examen des propriétés des métabolites

Existence de modèle d'études pour la stabilité métabolique et métabolisation :

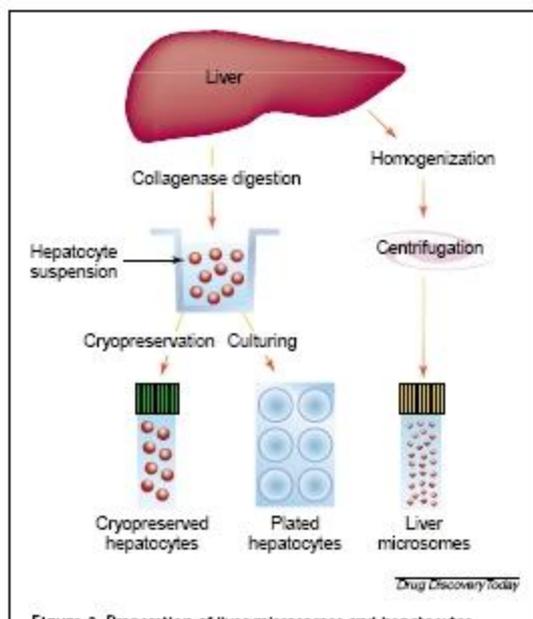


Figure 3. Preparation of liver microsomes and hepatocytes. Liver microsomes can be prepared from previously frozen tissues, whereas hepatocytes can only be prepared from a freshly isolated liver. Hepatocytes can either be plated onto collagen-coated plates as primary cultures or used in suspension for studies of metabolism, cytotoxicity and drug-drug interaction. However, cultured hepatocytes are required for use in enzyme induction studies. Hepatocytes can be cryopreserved and stored in liquid nitrogen for later use, which greatly enhances the utility of this experimental system, particularly where human hepatocytes are concerned. Reproduced, with permission, from Clark Design, Baltimore, MD, USA

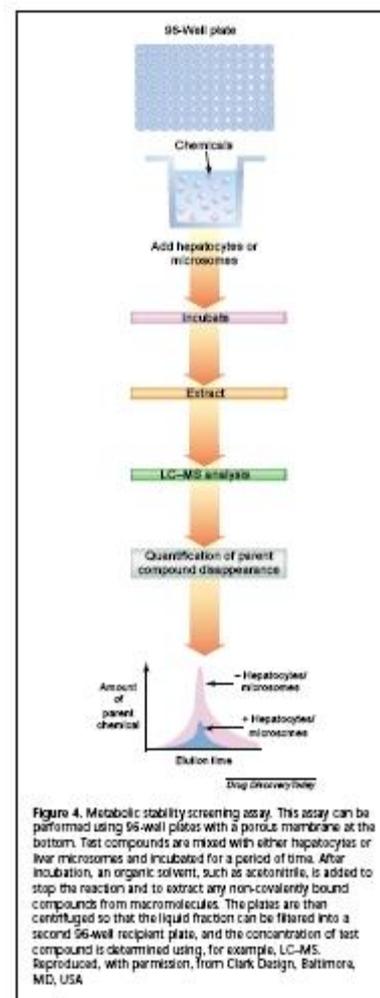


Figure 4. Metabolic stability screening assay. This assay can be performed using 96-well plates with a porous membrane at the bottom. Test compounds are mixed with either hepatocytes or liver microsomes and incubated for a period of time. After incubation, an organic solvent, such as acetonitrile, is added to stop the reaction and to extract any non-covalently bound compounds from macromolecules. The plates are then centrifuged so that the liquid fraction can be filtered into a second 96-well recipient plate, and the concentration of test compound is determined using, for example, LC-MS. Reproduced, with permission, from Clark Design, Baltimore, MD, USA

Le Métabolisme

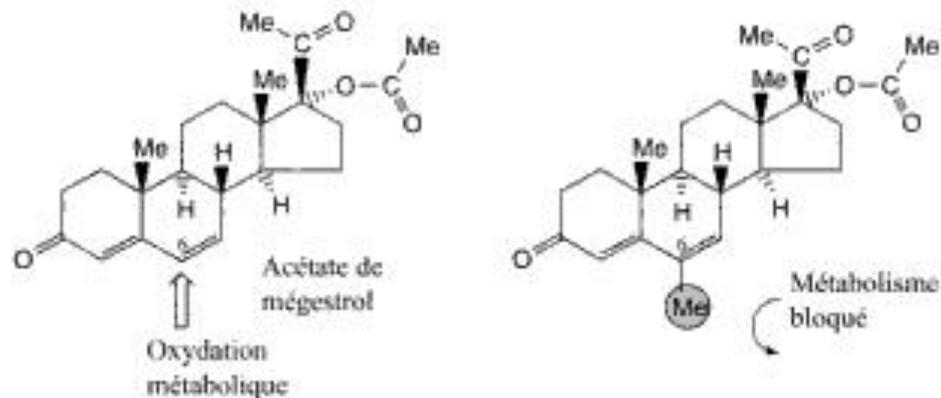
Exemples de moyens pour rendre un médicament plus résistant vis-à-vis de leur biotransformation

➤ Mise à profit de bloqueurs métaboliques :

Connaissance des sites de métabolisation du squelette du médicament

↪ Introduction de groupes pour bloquer la métabolisation et prolonger l'activité.

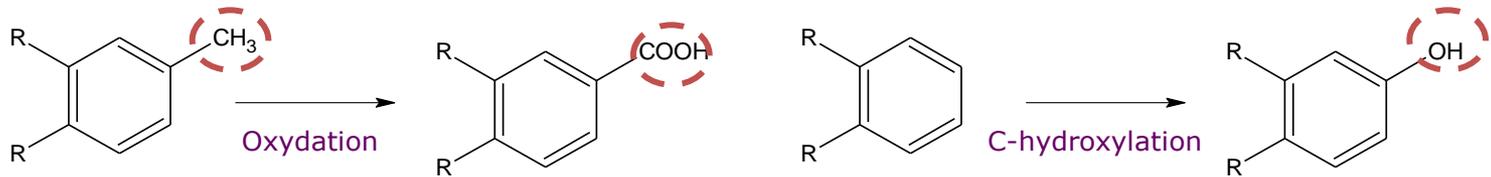
Exemple : Acétate de mégestrol



Le Métabolisme

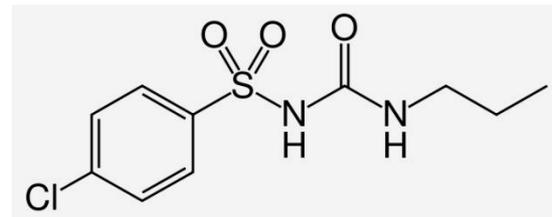
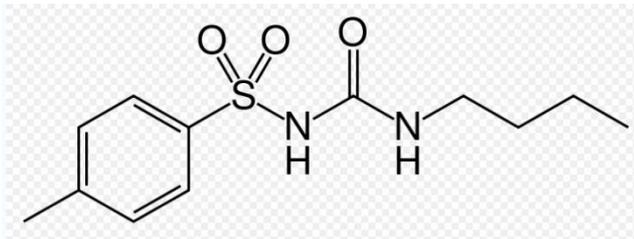
Exemples de moyens pour rendre un médicament plus résistant vis-à-vis de leur biotransformation

➤ Enlèvement de certains groupes sensibles aux biotransformations :



Exemples de groupes chimiques qui se laissent métaboliser par des enzymes

Exemple : Tolbutamide



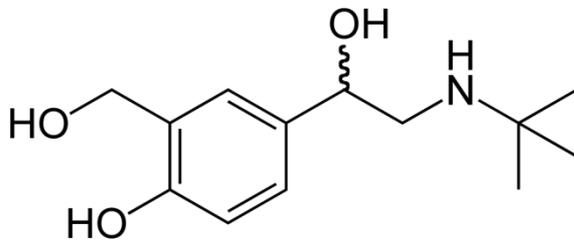
Le Métabolisme

Exemples de moyens pour rendre un médicament plus résistant vis-à-vis de leur biotransformation

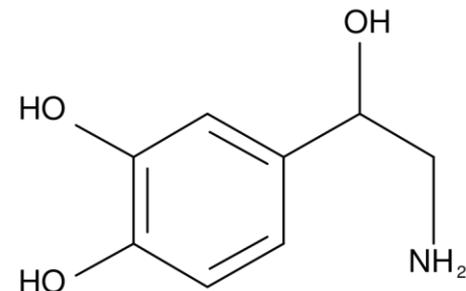
➤ Déplacement de certains groupes :

- 2 stratégies :
- masquer le groupe vulnérable de manière temporaire (prodrug)
 - tenter de déplacer le groupe sensible

Exemple : Salbutamol



Salbutamol



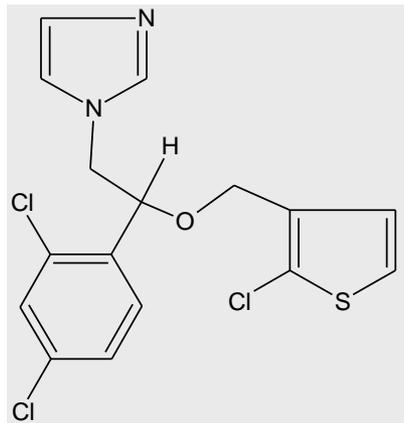
Noradrénaline

Le Métabolisme

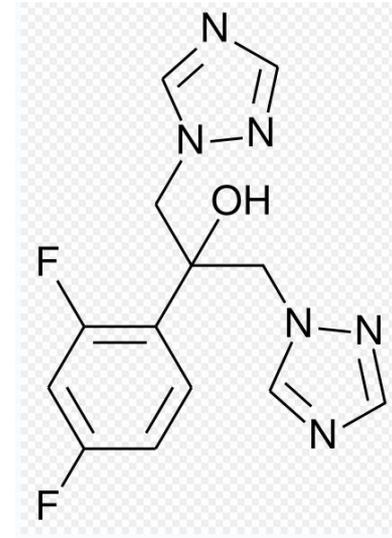
Exemples de moyens pour rendre un médicament plus résistant vis-à-vis de leur biotransformation

- Modification au niveau des cycles :

Exemple : Triconazole



Triconazole



Fluconazole (Triflucan®)

Le Métabolisme

Exemples de moyens pour rendre un médicament moins résistant vis-à-vis de leur biotransformation

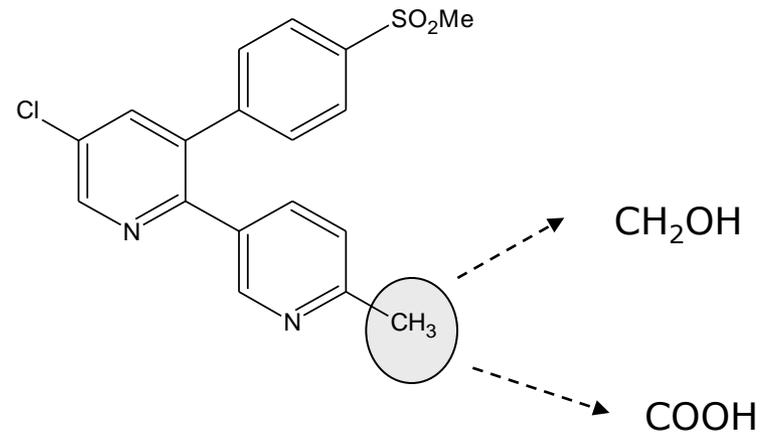
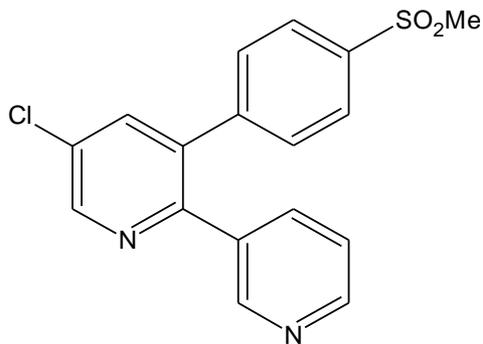
Certains médicaments peuvent manifester une grande stabilité métabolique.
Ils seront très lentement excrétés.

Effets trop prolongés : toxicité, réactions secondaires...



Introduction de groupes métaboliquement vulnérables.

Exemple : pour un antiarthritique



Groupe métaboliquement vulnérable

LA PHASE PHARMACOCINETIQUE

L'Élimination

Concerne les formes libres.

Concerne le produit inchangé ou ses métabolites.

Principaux organes d'élimination :

- **Reins** : élimination urinaires des substances hydrosolubles (ou rendues hydrosolubles par le métabolisme hépatique)
- **Foie** : élimination biliaire, puis fécale d'autres substances
- **Poumon** : élimination de substances gazeuses ou volatiles
- **Peau, phanères...**

Clairance : exprime la capacité d'un organe à éliminer totalement une substance donnée d'un volume donné. Exprimé en ml/mn

Clairance totale : somme des clairances des différents organes susceptibles d'intervenir.

LA PHASE PHARMACOCINETIQUE

L'Élimination

Clairance : exprime la capacité d'un organe à éliminer totalement une substance donnée d'un volume donné. Exprimé en ml/mn

Clairance totale : somme des clairances des différents organes susceptibles d'intervenir.

$$CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{RENALE}} + CL_{\text{HEPATIQUE}} + CL_{\text{AUTRES}}$$

Clairance = Volume totalement épuré du médicament
par unité de temps (L/h, ml/min)

L'Élimination

Élimination hépatique et digestive

Élimination par sécrétion biliaire de substances plus ou moins lipophiles

- ex : stéroïdes, divers produits du métabolisme hépatique
- cations ou anions organiques avec un PM > 500

- réabsorption intestinale possible :

cycle entéro-hépatique

ce qui ralentit considérablement l'élimination de la substance ou de ses métabolites

L'Élimination

Temps de demi-vie : paramètre correspondant au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration diminue de moitié. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.

Dépend du volume de distribution et de la clairance.

LA PHASE PHARMACOCINETIQUE (ADME)

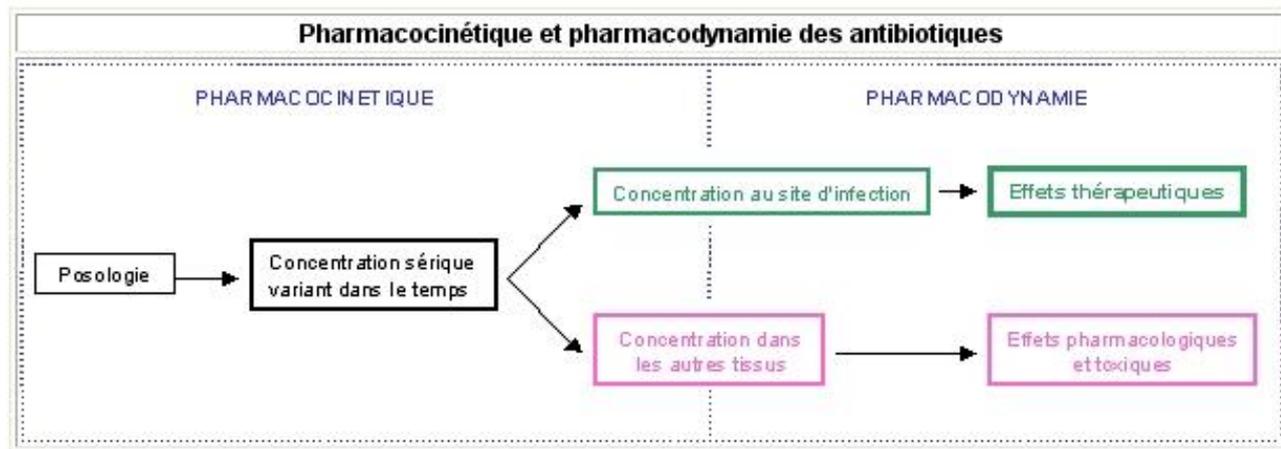
Synthèse

- Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- Comprendre les phénomènes sous-jacents (ADME)
- Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles
- Établir la posologie:
 - Standard
 - Populations / situations particulières

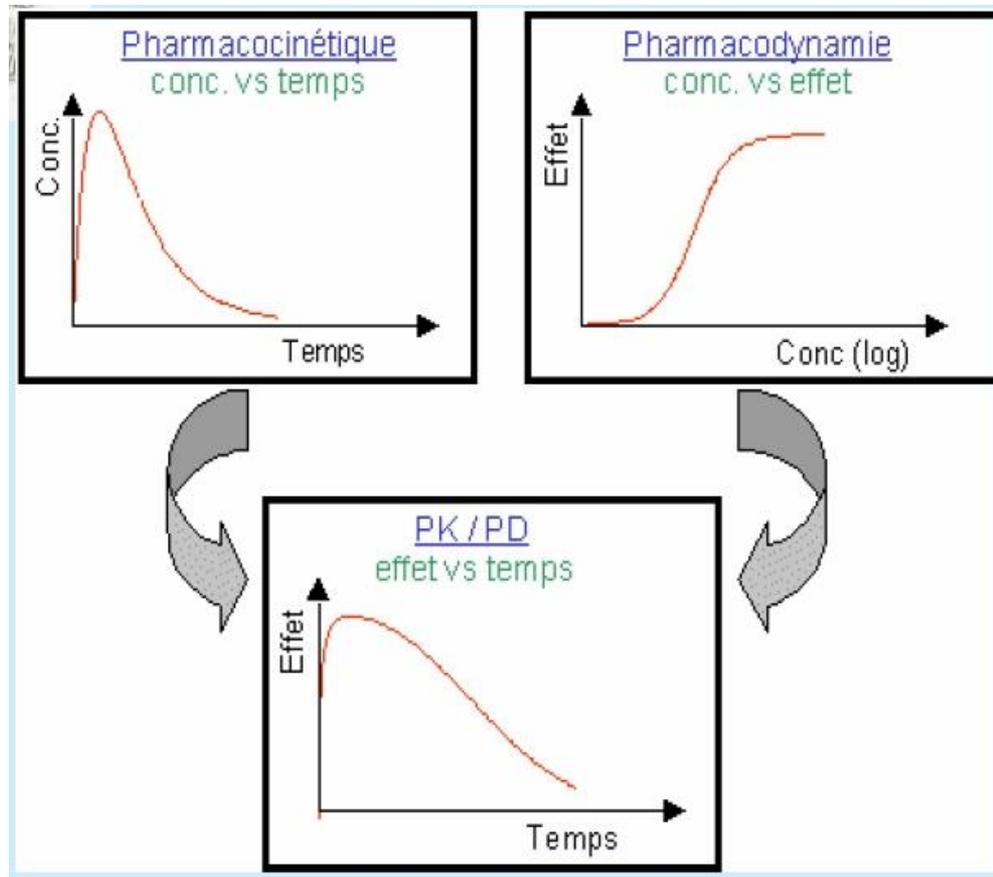
LA PHASE PHARMACODYNAMIQUE

Au niveau du site d'action :
le PA quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action

- Etude détaillée de l'interaction récepteur-principe actif.
Etude de la relation dose-efficacité.



LA PHASE PHARMACODYNAMIQUE



LA PHASE PHARMACODYNAMIQUE

➤ *Existence d'interactions médicamenteuses* :
deux médicaments pouvant avoir une action antagoniste, additive ou synergique.

Action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur ou d'une fonction, sans modification concomitante des concentrations des produits interagissant. Cette interaction peut être compétitive (sur le même récepteur) ou non compétitive (sur des récepteurs indépendants ou interdépendants dont l'activation aboutit à une fonction ou à une activité commune). Ses conséquences peuvent être une diminution ou une potentialisation d'effets thérapeutiques ou d'effets indésirables.

Elles peuvent se traduire par :

- soit par une **baisse de l'effet thérapeutique** : antagonisme

Ex : β stimulant Bricanyl ®
 + β bloquant Corgard ® ↓ activité du Corgard ®

Ex : neuroleptiques (antagoniste de la dopamine) + antiparkinsoniens (agoniste de la dopamine) fixation sur les récepteurs de la dopamine mais ont des effets inverses.

➤ *Interactions médicamenteuses :*

- soit par une **augmentation des effets indésirables : potentialisation**

Ex : AINS + corticoïdes : augmentation du risque d'ulcère

Ex : Paracétamol + médicaments hépatotoxiques

- Les interactions sont parfois utiles pour augmenter l'effet thérapeutique.

Ex : association codéine + paracétamol

- Antimigraineux:

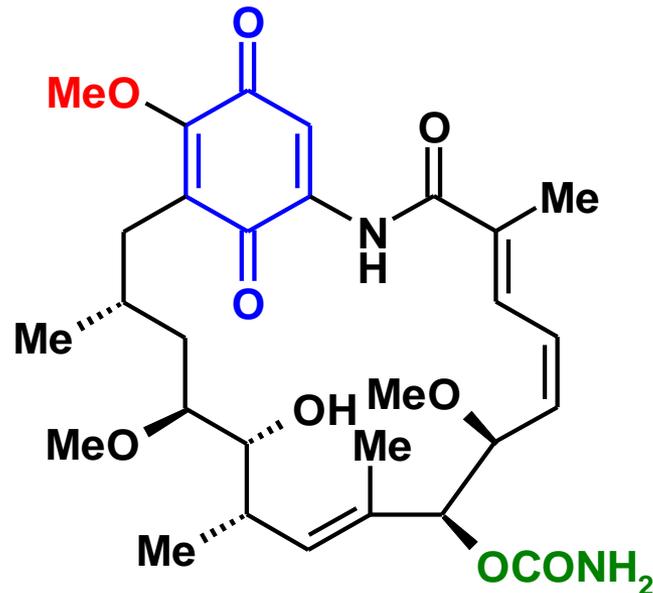
triptans (agoniste des récepteurs 5-HT_{1D}) + dérivés de l'ergot

SYNERGIE : vasoconstriction artérielle ↑

Solution = prise à distance

Etude d'exemples : inhibiteurs HSP90

Développement d'analogues de la Geldanamycine

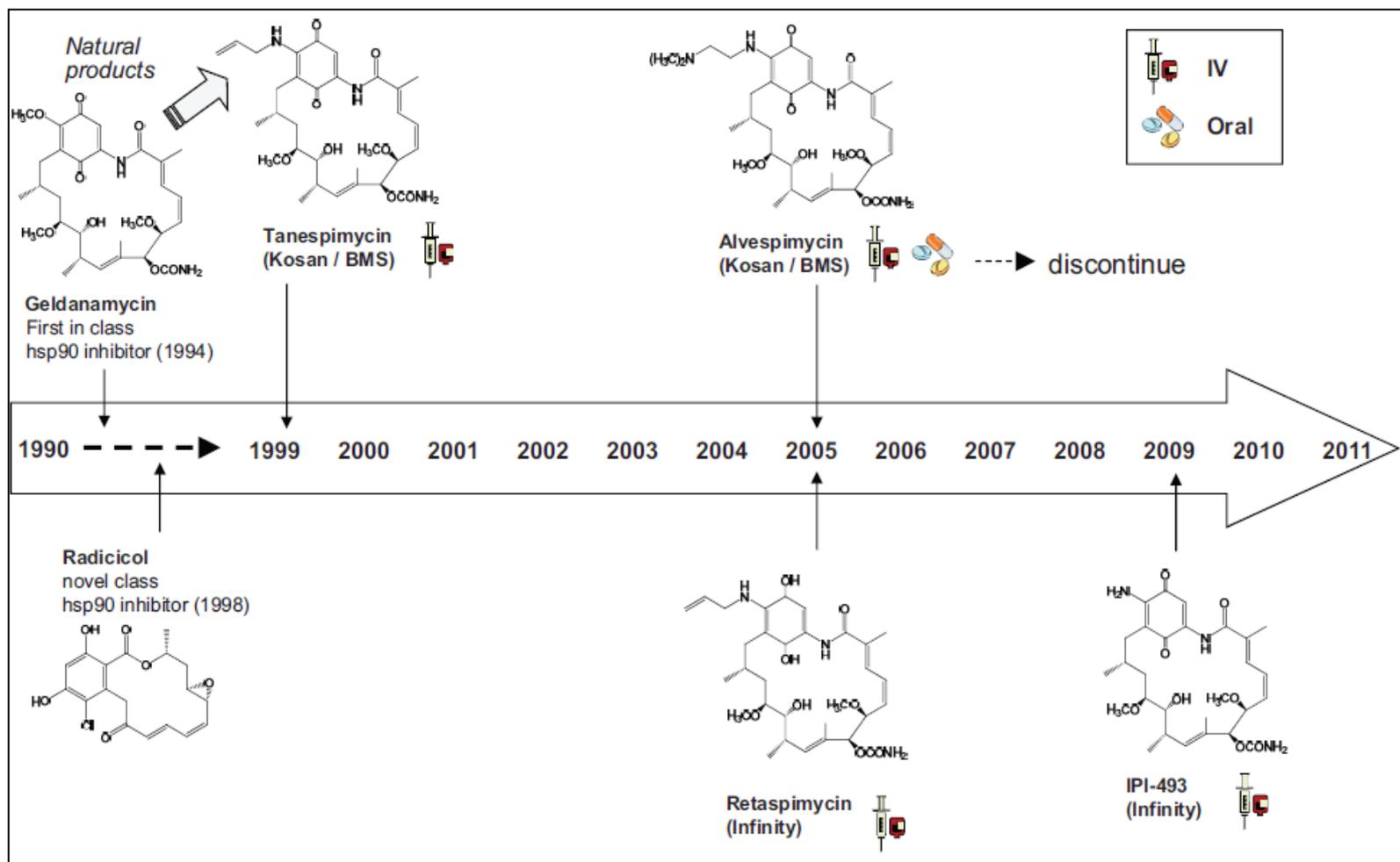


elle inhibe l'activité ATPasique de la Hsp90 en se liant sur l'extrémité *N*-terminale
Mais : faible solubilité, stabilité *in vivo* limitée, hépatotoxicité

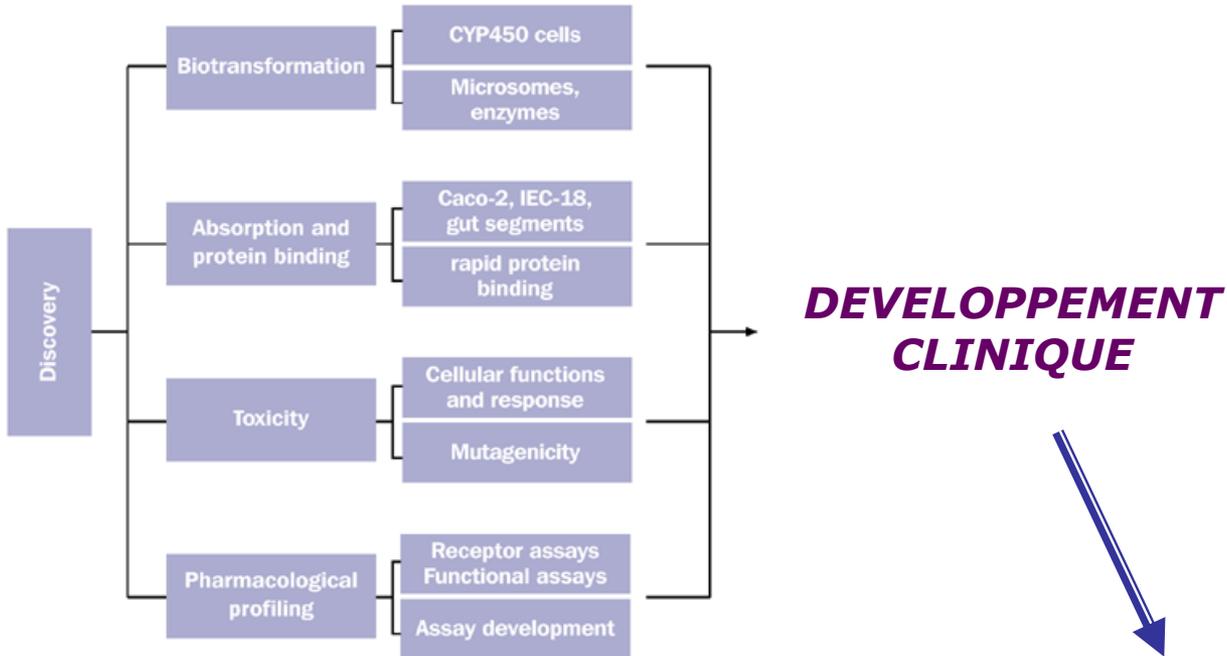
→ Préparation d'analogues dont certains ont pu entrer en phases d'essais cliniques (tanespimycine, alvespimycine, rétaspi-mycine, IPI-493,

Etude d'exemples : inhibiteurs HSP90

Développement d'analogues de la Geldanamycine



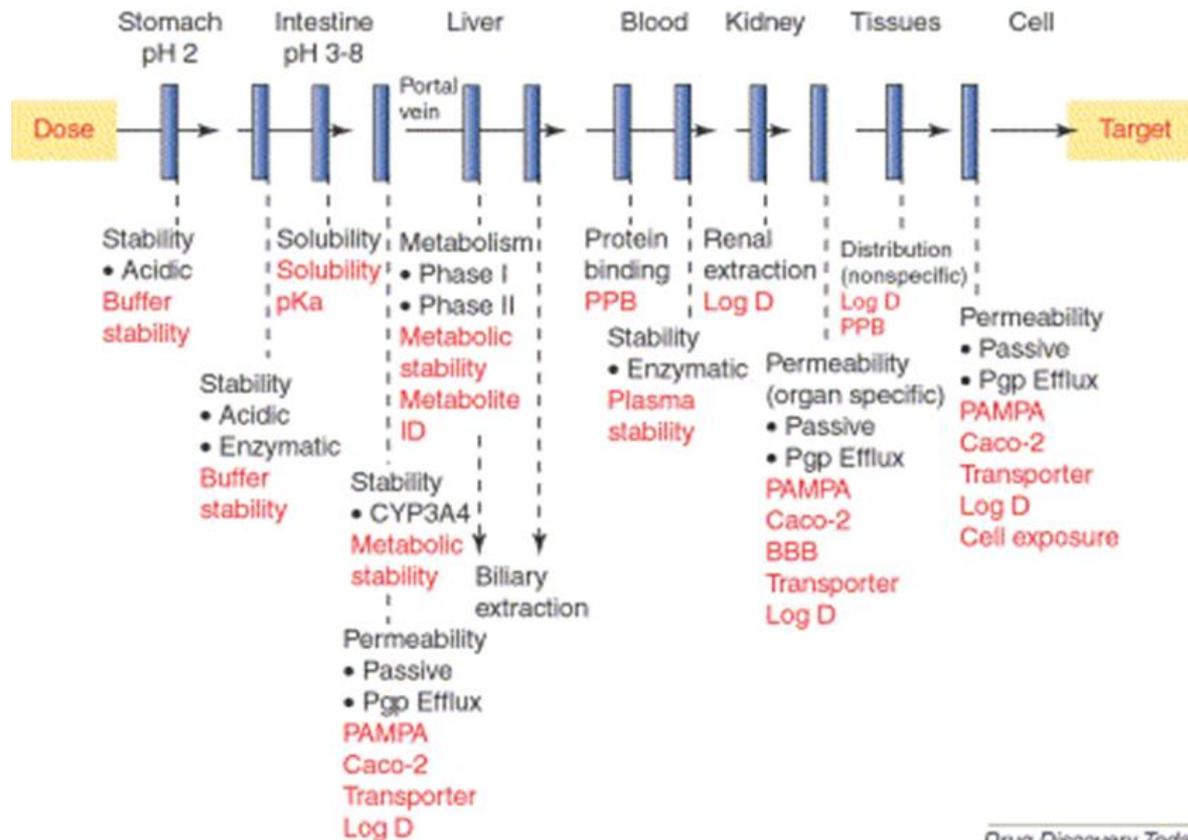
CONCLUSION



Phase I
Phase II
Phase III
Phase IV, pharmacovigilance.

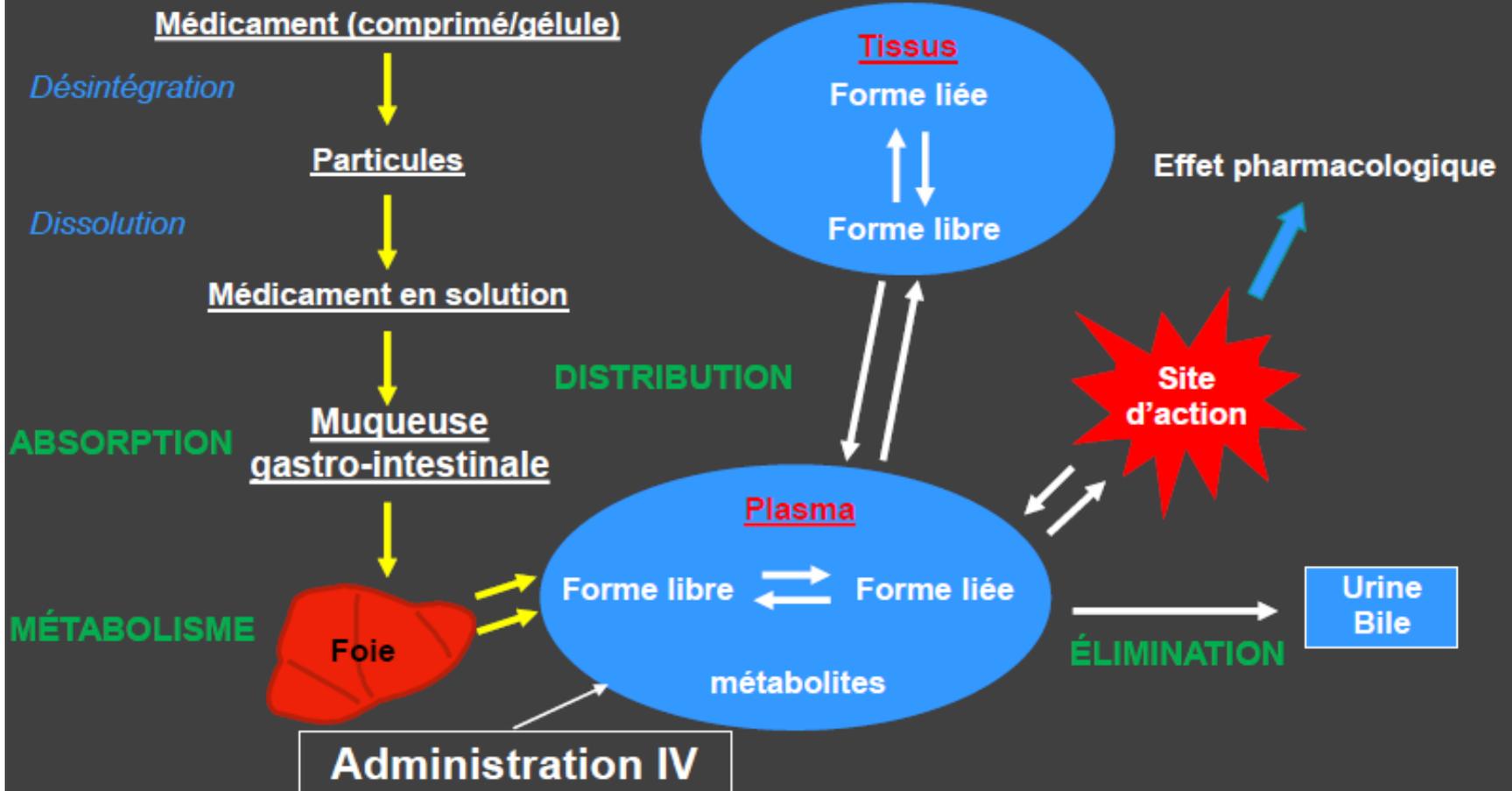
CONCLUSION

Nombreuses barrières à franchir pour un médicament avant d'atteindre sa cible.



Facteurs affectant la concentration d'un médicament sur son site d'action

Administration orale



CONCLUSION

DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT

1- DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE

2- DEVELOPPEMENT CLINIQUE

- Phase 1
- Phase 2
- Phase 3

3- DEVELOPPEMENT POST-AMM

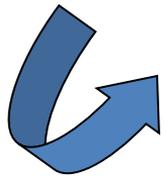
(AMM =Autorisation de Mise sur le Marché)

- Phase 4

CONCLUSION

De l'idée au produit : genèse d'un médicament

10 000 molécules
identifiées



100 molécules
testées



10 candidats
médicaments



1 médicament

0

5 ans

10 ans

15 ans

20 ans

Phase de
recherche

Phase
de test

Phase de
développement

Phase de
commercialisation

10 ans de R & D

2 à 3 ans de procédures administratives

CONCLUSION

PRÉPARATION DU MÉDICAMENT

8 - 10 ANS

AUTORISATIONS ET MISE EN PRODUCTION

1 - 3 ANS

VIE DU MÉDICAMENT

1 RECHERCHE

Les axes de recherche des entreprises sont décidés en fonction :

- des avancées de la recherche fondamentale ;
- des besoins médicaux exprimés ;
- des stratégies d'entreprise.

Le dépôt du brevet intervient à ce stade.

2 ESSAIS PRÉ-CLINIQUES

Sélection des molécules à tester sur l'homme :

- création de molécules, de cellules ;
- constitution d'une base de données statistiques ;
- faisabilité technique ;
- test sur des modèles animaux.

3 ESSAIS CLINIQUES

Ils sont strictement encadrés par la loi.

Trois phases :

- évaluation de la tolérance au médicament sur un nombre limité de volontaires sains ;
- évaluation de l'efficacité du médicament sur les patients ;
- évaluation du rapport efficacité/tolérance sur une plus large population.

4 AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

Une voie européenne
Délivrée par l'EMA
(European Medicines Agency).

Une voie nationale
Délivrée par l'ANSM
(Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

5 PRIX ET REMBOURSEMENT

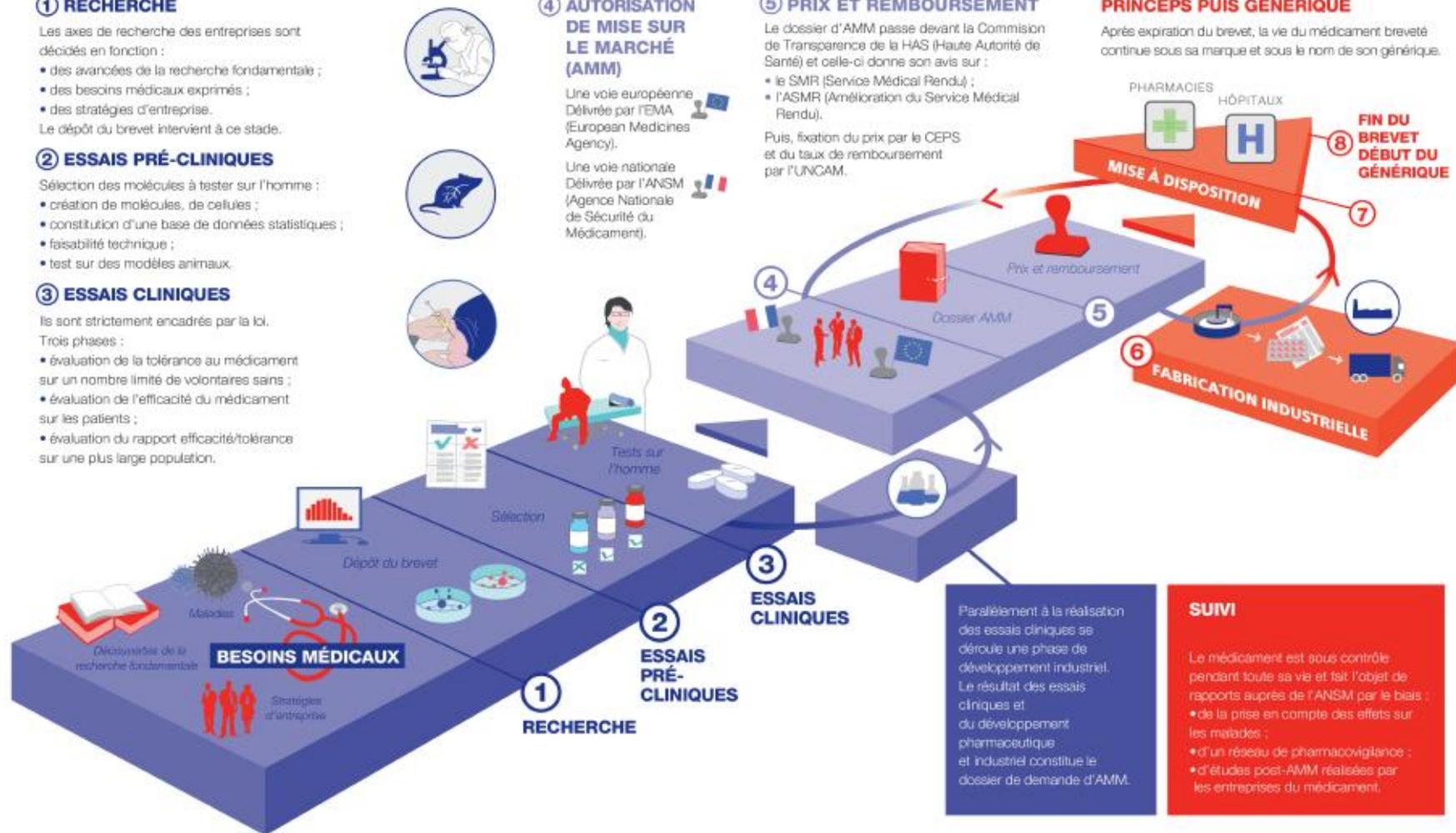
Le dossier d'AMM passe devant la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) et celle-ci donne son avis sur :

- le SMR (Service Médical Rendu) ;
- l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu).

Puis, fixation du prix par le CEPS et du taux de remboursement par l'UNCAM.

PRINCEPS PUIS GÉNÉRIQUE

Après expiration du brevet, la vie du médicament breveté continue sous sa marque et sous le nom de son générique.



Parallèlement à la réalisation des essais cliniques se déroule une phase de développement industriel. Le résultat des essais cliniques et du développement pharmaceutique et industriel constitue le dossier de demande d'AMM.

SUIVI

Le médicament est sous contrôle pendant toute sa vie et fait l'objet de rapports auprès de l'ANSM par le biais :

- de la prise en compte des effets sur les malades ;
- d'un réseau de pharmacovigilance ;
- d'études post-AMM réalisées par les entreprises du médicament.