



# Pharmacocinétique

Pharmacocinétique (PK) + Pharmacodynamie (PD) => **Pharmacologie**

➔ Paramètres utilisés en clinique, obligatoire et indispensable pour le développement d'un médicament.

❖ **Introduction:**

**Administration** ➔ faire bénéficier au patient de l'activité pharmaco thérapeutique du PA (=principe actif) qu'il contient.  
➔ Va-t-il aller mieux ? PK et PD => réponses

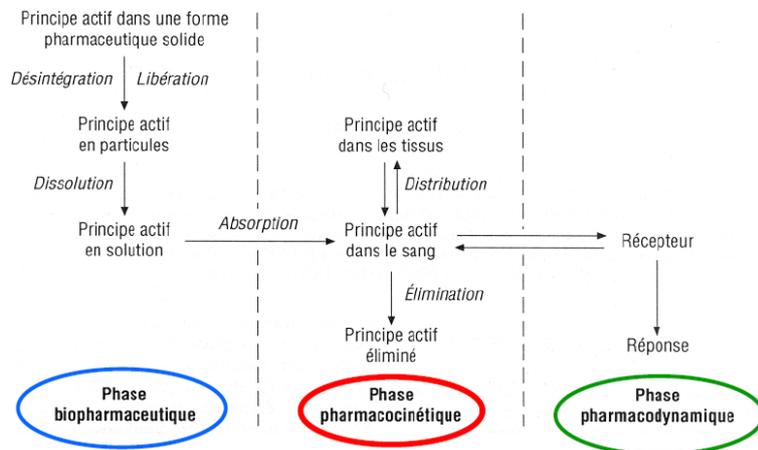
Administration sous une forme pharmaceutique dépendant de sa **galénique** (comprimé, pommade, injection...)

**Médicament** = substance exogène (=xénobiotique) que l'organisme ne reconnaîtra pas comme étant la sienne (=endogène), il va donc essayer de **s'en débarrasser** (=élimination)

**NB :** Médicaments produits par génie génétique miment les molécules endogènes de l'organisme *ex :* insuline

**Composition :** **Substance active (PA)** => effets pharmacologiques

**Excipients** =>forme, goût ou propriétés (acheminement PA au niveau du site d'action)



**3 étapes :**

## I/ PHASE BIOPHARMACEUTIQUE :

= Mise en forme du médicament pour l'amener jusqu'au patient = LIBERATION puis DISSOLUTION

**Objectif principal** = **solubilisation** du médicament ➔ faciliter son passage dans le sang et sa distribution

**A) Libération :** (image : on passe du **morceau de sucre** ➔ au **sucre en poudre**)

du PA à partir du médicament qui peut se faire à **vitesse** :

- **rapide** (forme pharmaceutique qui se dissout rapidement)
- **lente** (involontairement (caractéristiques biochimiques) ou volontairement (pour augmenter la durée de vie ➔ exemple : formes "retard" de la Théophylline pour l'asthme ➔ limite le nombre de prise par jour)

**B) Dissolution :** (image : on passe du **sucre en poudre** ➔ au **sucre dissout dans l'eau chaude**)

Indispensable, elle facilite le **franchissement des barrières** cellulaires biologiques

*RMQ :* x dépendant de la galénique x PAS de phases biopharmaceutique pour la voie IV

## II/ PHARMACOCINETIQUE :

Def= Science qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme = effets de l'organisme sur le médicament ⇒ Définir la **relation dose-concentration**.

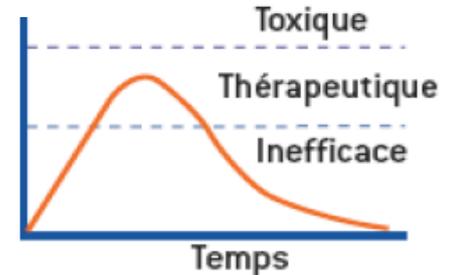
On étudie l'évolution des C° sanguines du mdc, mais il y existe des **variabilités inter et intra-individuelles** !

**Posologie** = dose + rythme d'administration du médicament.  
PK clinique => calculer la posologie efficace le moins toxique possible.

**Index thérapeutique** = intervalle entre la **concentration inefficace** et la **concentration toxique**.

Plus l'écart est faible, plus on doit **surveiller** l'évolution des C° !

C° sanguine du médicament



### A) Devenir du médicament :

4 phases ADME qui sont **concomitantes**, coexistent une fois la première franchie :

- 1) **Absorption** : possibilités de **pénétration** des médicaments dans le **sang** (pas dans la voie IV)
- 2) **Distribution** : passage du mdc dans les **tissus**, il pourra diffuser + ou - dans ≠ sites de l'organisme.
- 3) **Métabolisation** : l'organisme biotransforme les molécules étrangères pour les rendre plus facilement **éliminables** (donc le + hydrosoluble possible). On s'intéresse aux différents sites de métabolisme.
- 4) **Élimination** : foie et reins (+++) = voies d'**élimination** principales.

RMQ : => un organe qui ne fonctionne pas = incidence sur la pharmacocinétique.

Toutes les étapes ne sont pas **obligatoires**, les seules obligatoires sont **A (sauf IV) et E**.

**A, D et E** mettent en jeu processus de **franchissement de barrières** biologiques, opposant une résistance au passage des molécules (ex : cellules du tractus digestif pour l'absorption).

**Observance** = Respect de la prescription par la patient (dose, voie, conditions, règles hygiéno-diététiques...)

**Important surtout pour** : les traitements contre le VIH, les antibiotiques et les transplantations

**Modulateurs Alimentation** (augmente ou diminue la résorption en fonction des caractéristiques du mdc)

**Transporteurs** d'efflux ou d'influx le long du TD

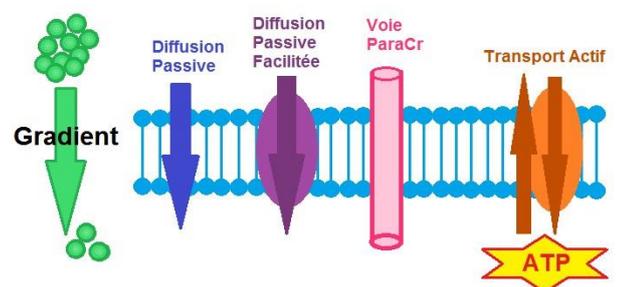
**Interaction** avec d'autres médicaments (ex physique avec les antiacides)

### B) Processus de franchissement de barrières biologiques :

La membrane biologique est composée de 2 parties :

- **externe** : protéines **hydrophiles/polaires**
- **interne** (épaisseur + importante) : phospholipides (**lipophiles**)

NB : Les 2 parties sont non miscibles !!



Médicaments hydrophiles : passent facilement la partie EXTERNE mais pas la partie interne (hydrophobe)

**Médicament** = généralement **un peu hydrophile + beaucoup lipophile** pour pouvoir passer les barrières.

**Le poids moléculaire** est gênant pour tout type de passage transmembranaire, pour diffuser une molécule doit avoir une masse inférieure à **68kDa** (le poids de l'albumine qui ne diffuse pas)

## 1) Passage des membranes biologiques :

<p><b><u>DIFFUSION PASSIVE</u></b> <b><u>TRANSCELLULAIRE</u></b></p> <p>Majoritaire à 90% (+++).</p>	<p>Grâce aux propriétés de la molécule ⇒ <b>lipophilie (non ionisée) +++</b></p> <p><b><u>Processus selon la loi de Fick :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>poids</b> moléculaire</li> <li>▪ selon le sens <b>du gradient de C°</b> (du + concentré vers le - concentré)</li> </ul> <p>Lorsque les concentrations s'équilibrent, ça stoppe dans un sens → <b>bidirectionnel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ passive ⇒ <b>pas besoin d'énergie</b></li> <li>▪ <b>non spécifique, non saturable</b></li> <li>▪ <b>Pas de compétition</b></li> <li>▪ <b>surface</b> d'absorption</li> </ul>
<p><b><u>TRANSPORTEURS</u></b> <b><u>ACTIFS</u></b></p>	<p>Pour les médicaments avec poids moléculaire trop grand, hydrosolubles...</p> <p>Transporteurs <b>des deux côtés</b> de la mb (avec des finalités bien ≠) ⇒ trajet entre les deux faces</p> <p><u>S'oppose en tous points au transport passif :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>indépendance</b> vis à vis du gradient de C° (même sens ou <b>contre +++</b>)</li> <li>▪ <b>spécifique</b> = uniquement certaines molécules compatibles</li> <li>▪ <b>saturable</b> = même en cas d'augmenta° significatif de la C° du PA, on arrive à une saturation du transport =&gt; doses élevées inutiles</li> <li>▪ besoin <b>d'énergie</b> via hydrolyse de l'ATP</li> <li>▪ <b>compétition</b> (plusieurs molécules =&gt; même transporteur)</li> </ul>
<p><b><u>VOIE PARACELLULAIRE</u></b></p>	<p>De manière <b>PASSIVE</b>, au travers des <b>interstices entre 2 cellules</b> (différents tissus de l'organisme). <u>Nécessite des propriétés spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>petite taille</b> de la molécule =&gt; taille du canal</li> <li>- molécules suffisamment <b>hydrosolubles</b> (canal = aqueux)</li> </ul>
<p><b><u>DIFFUSION PASSIVE</u></b> <b><u>FACILITEE</u></b> <b><u>= TRANSPORT ACTIF</u></b> <b><u>INDIRECT</u></b></p>	<p>Concerne peu de molécules.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ peut se faire de manière <b>passive</b> =&gt; mais alors très <b>inefficace</b></li> <li>▪ pour qu'elle devienne efficace =&gt; <b>énergie</b> fournie par les <b>gradients</b> ioniques de part et d'autres de la membrane (≠ ATP)</li> </ul> <p>Diffusion au niveau des <b>structures protéiques</b>.</p>

## 2) Fixation protéique et diffusion :

Le médicament doit être **sous forme libre** pour diffuser (non accompagné de sa protéine).

**PA** a un encombrement spatial normalement relativement **petit** par rapport à une protéine, donc s'il est fixé sur la protéine il ne pourra pas passer.

## C) Diffusion et Ionisation des principes actifs :

Pour passer la barrière biologique, le médicament doit être sous forme **non-ionisée** (rappel = LIPOPHILE)  
L'ionisation dépend de 2 paramètres : le **pKa** de la molécule et le **pH** du milieu.

En les faisant varier, on peut rencontrer différentes molécules :

- ⇒ **Toujours ionisées** : PAS de diffusion (hydrosoluble) => ce ne seront **jamais des médicaments**
- ⇒ **Toujours neutres** : non ionisées pour tous les pH, diffusion facile et constante
- ⇒ Dont **l'ionisation dépend du pH** et du pKa: une grande partie des médicaments

Les médicaments utilisés seront soit des **acides faibles** ou des **bases faibles**. **JAMAIS forts** (+++).

**Acides faibles** : si  $\text{pH} < \text{pKa}$  → forme non ionisée **VS** **Bases faibles** : si  $\text{pH} > \text{pKa}$  → forme non ionisée

Le pH dans le tractus digestif varie : Exemples :

- **Aspirine (acide faible)** dans l'estomac :  $\text{pH} (2-3) < \text{pKa} (4.5)$  → forme non ionisée => action rapide.
- **Strychnine (base faible)** dans l'estomac  $\text{pH} (2-3) < \text{pKa} (9.5)$  → forme ionisée, il ne traverse pas !  
dans l'intestin :  $\text{pH} > \text{pKa}$  → forme non ionisée et traverse => action plus lente.

## D) Influence de la nature de l'endothélium vasculaire :

**1) Sites ordinaires** : cellules **disjointes** qui permettent de passer entre, paraÉR

**2) Sites spécialisés** : Jonctions cellulaires **très serrées**, sites "**protégés**".

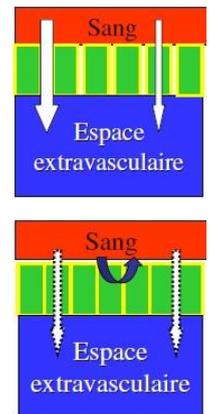
Barrière pour tous les xénobiotiques (médicaments mais aussi toxiques, virus...).

Il y a beaucoup de **transporteurs d'efflux** → rejet de la molécule à l'extérieur de la cellule.

- Prostate
- Œil (dérive embryologiquement du cerveau)
- Testicules
- **SNC** => difficultés de traitement (ex : méningites).

L'inflammation rend la barrière temporairement perméable → le médicament passe.

Pour les tumeurs au sein du SNC => injections intra-técales ou directement dans le LCR.



## E) Rôle des transporteurs dans les différentes étapes d'A-D-M-E :

- ⇒ Barrière à l'**absorption**, rôle dans l'efficacité thérapeutique
- ⇒ déterminants de la **distribution** tissulaire : la répartition de ces transporteurs la conditionne.
- ⇒ modulateurs du **métabolisme** des médicaments
- ⇒ rôle dans l'**élimination** => transporteurs qui la facilitent (glomérules rénaux) ou au contraire qui la limitent, pompes qui prélèvent les substances de l'urine pour les ramener dans le sang.

**1) Localisation anatomique de ces transporteurs** : Assez **ubiquitaires**

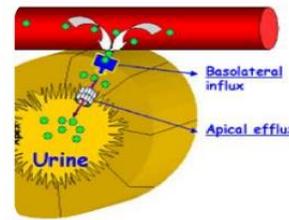
- Intestin ⇒ **modulent la biodisponibilité** (paramètre pour savoir si mdc passe bien ds le sang)
- Foie ⇒ sécrétion biliaire, hépatotoxicité
- Rein, tubules rénaux ⇒ sécrétion rénale, néphrotoxicité
- SNC, barrière hémato-méningée ⇒ activité et toxicité centrale
- Lymphocytes ⇒ accès aux cibles thérapeutiques (intracellulaires)
- Adipocytes ⇒ lipodystrophies (lien avec le VIH ?)
- Placenta

## 2) Localisation cellulaire de ces transporteurs :

Localisation au niveau de la cellule aura une incidence :

**Pôle basal** = tendance à récupérer le médicament du sang dans la cellule =  
CAPTATION ⇨ **INFLUX**

**Pôle apical** = tendance à favoriser la sortie du médicament ⇨ **EFFLUX**



Famille des <b>SLC</b> (Solute Carrier) = pompes d' <b>INFLUX</b>	* OAT (Organic Anion Transporter) * OCT (Organic Cation Transporter)
Famille des <b>ABC</b> (ATP Binding Cassettes) = pompes d' <b>EFFLUX</b>	* <b>P-gP</b> * MRP (Multidrug Resistance Protein)

## 3) Nature des transporteurs :

**Exemple de la P-gp** : hydrolyse de l'ATP, très répandue au niveau de l'organisme, transporteur d'efflux des tissus protégés et du TD.

⇨ Nombreux cas de **résistance aux traitements** (++) leucémies, la C cancéreuse développe des P-gP)

➤ **Ritonavir**<sup>®</sup> = anti VIH = **inhibition de la P-gP** et enzymes CYP 450 du métabolisme

○ Double inhibition : par voie orale passage de l'intestin au sang plus facile.

○ Association avec des anti-protéases (pas pour l'activité anti-VIH) ⇨ Booster pharmaceutique 20% à 70%

**Inducteurs de la P-gP** : Rifampicine (anti-tuberculeux) millepertuis (OTC) ⇨ remonte moral + inducteur de la P-gP.  
Plus on aura de P-gP, plus grandes seront les capacités d'élimina<sup>o</sup> du médoc.

## 4) Autres types de transport :

- **Exocytose** mécanisme entourant la molécule dans une vésicule pour la faire sortir.

- **Endocytose** : même mécanisme mais pour rentrer dans la cellule

## III/ ABSORPTION :

**Déf** : **Pénétration** du M dans l'organisme. Passage du PA du site d'administration au **compartiment sanguin**.

Processus divers (actifs, passifs ...), s'accompagnent d'une perte d'une partie de la dose administrée.

Très rare qu'on obtienne 100% du médicament dans le sang → phase **limitante** pour le traitement !

### A) Voies générales :

⇨ amènent le médicament **dans le sang** (distribution dans **tout l'organisme**)

**ex** : IV, IA, nasale, sous cut, sublinguale

### B) Voies locales :

But premier ≠ le passage du médicament dans la circulation systémique ⇨ **effet local**

- voie inhalée : majorité de la dose reste au site d'administration, même si ça peut passer dans le sang
- voie oculaire (gouttes, injections dans l'oeil)
- cutanée transdermique

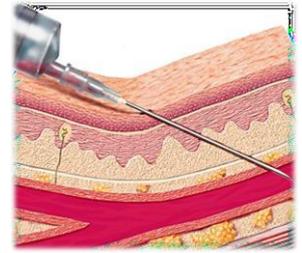
*NB* : *déconseillée chez les nouveaux-nés car peau trop fine => risque d'intoxication (trop de mdc dans le sang)*

- intra articulaire/ intra thécale
- cas particulier : voie intra artérielle (injection d'anti cancéreux dans l'artère hépatique=> favoriser action locale, médoc en contact avec la tumeur).

## C) Voies parentérales :

Elles ne passent **pas par le tractus digestif**. Obligatoire pour les produits non absorbés par ce tractus :

- **Hormones** Polypeptidiques détruites par les sucs gastriques
- ⇒ TTT du diabète de type 1 avec insuline ; troubles de la coagulation => héparine
- Situations **pathologiques** (patient qui vomit sans arrêt)



<b>Inconvénients :</b>	* risque septique important * intolérance (réaction inflammatoire) * douleur
------------------------	--

### 1) Intra-veineuse :

**Pas** de franchissement de barrière jusqu'au sang => **pas d'absorption** (++) → **voie de référence !**

- Directement dans le compartiment central, on est sûr de la dose administrée => **100% dans le sang**.
- Le médicament arrive rapidement aux sites d'intérêt => Bien adapté à **l'urgence**

*NB : Pour les petits enfants, on ne peut leur administrer un volume trop conséquent car veines trop fragiles.*

### 2) Intra-musculaire ou sous cutané :

**Avantages :** possibilités d'**auto-injections** (stylo injecteur pour diabétiques)

**Inconvénients :** volume injectable limité

vitesse d'absorption dépendant des propriétés du médicament, du débit sanguin, de la perfusion de l'organe (un muscle qui travaille => débit sanguin augmenté => favoriser pénétration)

*NB : Injections en intramusculaire déconseillées pour les personnes alitées et âgées car on compte sur l'activité du muscle pour répartir le médoc, or cette activité est diminuée dans ce cas là.*

### 3) Intra-artérielle :

Cas particuliers :

- médicaments toxiques ou agressifs (cancérologie, artériographie)
- radiographie (produits de contraste ⇒ opacification du réseau sanguin)

### 4) Péridurale :

⇒ Diminution de la douleur chez la femme lors de l'**accouchement**  
(Anesthésie du petit bassin et des membres inférieurs)



### 5) Sous-arachnoïdienne :

- rachianesthésie complète
- cancérologie
- antibiothérapies (barrière Hematomeningée) ⇒ augmenter la pénétration de certains médicaments

### 6) Intra-péritonéale :

- Voie parfois utilisée en infectiologie et en cancérologie => **grande surface** d'échange
- alternative aux injections IV pour les ascites (épanchement liquidien de la cavité péritonéale) => faire pénétrer le médicament dans compartiment, voie intra péritonéale est + efficace qualitativement.