

PHARMACOLOGIE – UE 6

FICHE N°2 - PHARMACOCINÉTIQUE

TUT RENTRÉE 2016

I. Introduction

- Définition : La pharmacocinétique (PK) est la science qui étudie le devenir quantitatif et qualitatif du médicament dans l'organisme.
- Les principes pharmacocinétiques sont basés sur la mesure des concentrations sanguines du médicament dans l'organisme. Ces principes reposent sur l'évaluation et l'appréciation des différentes étapes de la métabolisation du médicament, depuis son entrée dans l'organisme jusqu'à son élimination.
- Etude de la relation **dose / concentration / effet**.
- Objectifs de la PK :
 - Détermination de la dose et du rythme d'administration du médicament au patient
 - Définir des caractéristiques propres à un médicament à l'échelle populationnelle comme à l'échelle individuelle à partir de l'évolution des concentrations du médicament suite à son administration.
 - Dose + rythme d'administration = posologie

II. Membranes et passages cellulaires

A) Modalités du passage

1) Passage transcellulaire

- Intervient lorsque les cellules sont serrées les unes aux autres (= tight junction)
- Le médicament, de faible poids moléculaire ou non, doit traverser de part en part les cellules pour se mouvoir d'un compartiment de l'organisme à un autre.

2) Passage paracellulaire

- Intervient lorsque les jonctions cellulaires sont lâches (= gap junction), jonctions également appelées « fenestrations ».

3) Filtre poreux

- Ils sont retrouvés au niveau des glomérules rénaux, il s'agit d'épithéliums percés d'orifices laissant passer des molécules généralement d'un poids moléculaire (PM) inférieur à 68 kDa.
- Ils sont permissifs aux médicaments non liés aux protéines plasmatiques, un principe actif ayant un PM compris entre 150 et 3 000 Da.

B) Diffusion passive

- Principe de diffusion majoritaire dans l'organisme, la diffusion passive va en partie dépendre du PM du principe actif ; un médicament de faible poids moléculaire va plus facilement diffuser qu'un médicament de haut poids moléculaire.

Caractéristiques (à connaître par cœur) :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Non saturable- Ne nécessite pas d'énergie- Suit le gradient de concentration de part et d'autre d'une membrane- Principe actif sous forme libre et non ionisé- Le principe actif doit être suffisamment liposoluble |
|---|

- Un principe actif :
 - Toujours ionisé quelque soit le pH ne diffusera jamais.
 - Jamais ionisé quelque soit le pH diffusera toujours.
 - Ionisé en fonction du pH diffusera selon l'acidité ou la basicité de l'environnement.

Exemple avec le gradient de pH du tractus digestif : l'estomac (pH ~2 / 3) est plus acide que le duodénum (pH ~8 / 9), la résorption du médicament dépendra de son degré d'ionisation en fonction de sa localisation ainsi que de sa formulation galénique. Un médicament est toujours une base faible ou un acide faible, la base faible sera résorbée dans le duodénum et l'acide faible dans l'estomac.

C) Diffusion active (= transport actif)

- Le transport actif des molécules concerne majoritairement le transport d'ions à travers l'organisme (Ca^{2+} , K^+ , Na^+)...
- Elle est en tout point opposée à la diffusion passive ; elle suit une cinétique enzymatique Michaelienne, elle est par conséquent sujette à la saturation ainsi qu'à une vitesse de transport maximale et il peut y avoir d'éventuelles compétitions entre deux médicaments lors de leur passage.
- Elle s'effectue grâce à divers transporteurs, leurs localisations sur la cellule vont influencer leurs fonctions :
 - Pôle basolatéral : **extraction** du médicament (généralement depuis la lumière intestinale) on a donc ici un rôle **d'influx**.
 - Pôle apical : **sécrétion** du médicament dans la lumière du milieu environnant, on a donc ici un rôle **d'efflux**.
- Les transporteurs sont généralement rencontrés au niveau des entérocytes (limitent l'absorption), au niveau des tubules rénaux (favorisent la sécrétion) et de la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour une meilleure protection du site.

SLC (Solute Carrier)	ABC (ATP-Binding Cassette)
Pôle basolatéral (= influx)	Pôle apical (= efflux)
OAT / OCT (transport anions et cations)	P-gP / MRP / MDR (MultiDrugResistance)

- L'action de certains médicaments va moduler l'activité de ces transporteurs, on peut par exemple avoir des problèmes de résistance rencontrés dans certaines chimiothérapies à cause de l'expression des P-gP qui vont provoquer la sortie du médicament de la cellule et une baisse de l'effet du traitement.

Tableau dichotomique à connaître par cœur

	Diffusion passive	Transport actif
ATP	Non	Oui
Sens du gradient	Dans le sens du gradient	Peut aller à son encontre
Saturable	Non	Oui
Vitesse	Dépend de la concentration	Maximale

C) Diffusion facilitée

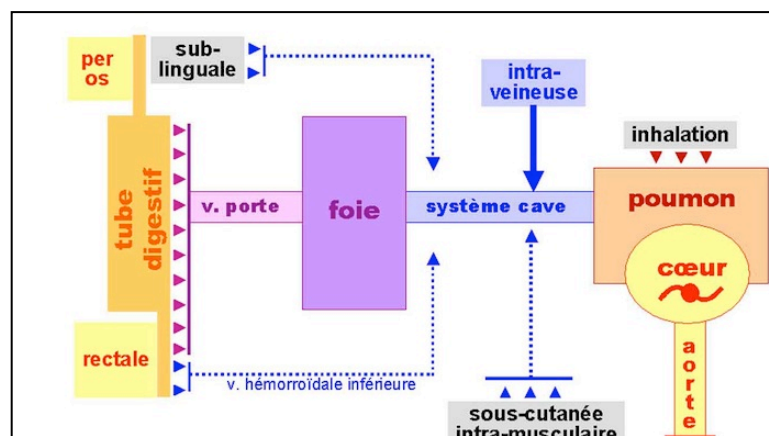
- Elle concerne le transport de molécules simples comme des acides aminés, du glucose etc... Elle suit le gradient de concentration mais elle nécessite l'utilisation de transporteurs spécifiques saturables.

D) Barrière hémato-encéphalique (BHE)

- Elle est constituée de jonctions cellulaires serrées (= tight junctions).
- Elle présente de nombreux transporteurs cellulaires (OAT, P-gP, MRP) qui jouent un rôle fondamental dans la protection des tissus nerveux centraux.
- Son rôle physiologique est avant tout de protéger le SNC, ce qui peut nuire à un traitement. Son éventuelle altération par des états pathologiques (cancers, méningites inflammatoire) peut favoriser le passage du médicament dans le SNC mais peut également provoquer l'apparition d'effets secondaires indésirables (toxicité par surdosage).

III. Grandes voies d'administration

- La détermination d'une voie d'administration pour un traitement joue un rôle fondamental dans l'**absorption** des médicaments.
- L'absorption caractérise l'étape du passage du médicament de son **site d'administration** à la circulation **générale**.
- Deux grandes catégories de voies d'administration ; la voie **entérale** (passage du médicament par le TD) et les voies **parentérales** (TD exclu).



A) Voie orale

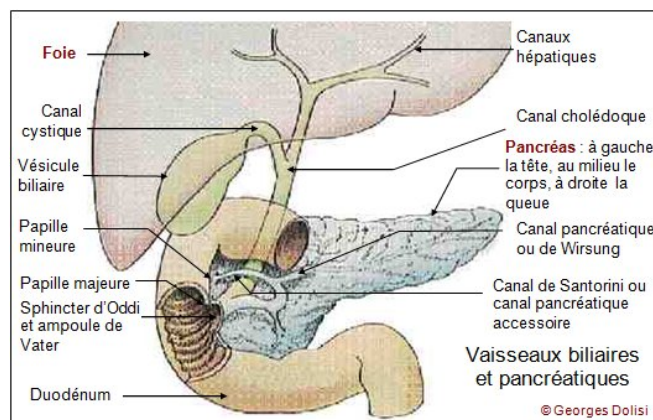
- C'est la principale voie d'administration de médicaments. Elle emprunte le chemin du **tractus digestif** (cavité buccale, œsophage, estomac, duodénum...)
- Le principe actif est **solubilisé** dans l'estomac ou l'intestin selon son degré de ionisation et ses caractères chimiques :
 - Base faible plutôt résorbée dans le **duodénum** / intestin
 - Acide faible plutôt résorbée dans l'**estomac** (action rapide)

Tableau des avantages et inconvénients à connaître par cœur

Avantages	Inconvénients
Facilité d'emploi	Irritation du tractus digestif
Bonne observance du traitement	Contre indiquée si syndrome de malabsorption intestinale
Voie généralement préférée par le patient	Impossible si patient dans le coma
Effet systémique ou effet local	Latence entre ingestion et effet
Coûts amoindris	Non adaptée pour l'urgence
-	Formulation organoleptique parfois désagréable

√ L'effet de premier passage hépatique (EPPH) //! (important ++++)

- Processus physiologique hépatique pour les médicaments administrés sous voie orale.
- Il se manifeste à travers deux phénomènes :
 - La **biotransformation** du médicament lors de la traversée des hépatocytes, ce qui se traduit par une baisse de l'effet pharmacologique du médicament si les métabolites produits sont inactifs.
 - **L'excrétion biliaire** des médicaments inchangés ou non dans le TD, ce qui se traduit par une élimination par les selles ou une réabsorption (cycle entérohépatique).



B) Voies parentérales

- Ces voies indiquées si l'absorption intestinale du patient est insuffisante voire **nulle** ou si les PA sont **détruits** dans le TD lors d'une administration orale (insuline, héparines). Elles présentent des inconvénients : **douleur** plus ou moins importante et **risque septique** (= risque infectieux) majoré +++

1) Voie intraveineuse (IV) (++)

- Voie extrêmement importante si **urgence** vis à vis du patient.
- Le dosage médicamenteux permis par voie intraveineuse est extrêmement **précis**, 100% de la dose administrée rejoint la circulation systémique (= **biodisponibilité de 100%**). Les doses injectables sont **faibles** (~ 1 à 5 ml), les injections doivent être **lentes** pour éviter un surdosage soudain ou l'éventuelle précipitation de la solution (risque **d'embolies**).
- Elle est douloureuse et présente un risque d'infection non nul.

2) Voie intramusculaire (IM) (++)

- Les injections sont réalisées sur de grands sites (deltoïdes postérieurs, fessiers) pour éviter une lésion nerveuse ou vasculaire. Les doses injectables sont supérieures que celles de l'IV.
- La contraction musculaire augmente l'absorption du médicament et favorise son passage dans la circulation générale ; la voie intramusculaire ne convient PAS au patient alité.

3) Voie sous-cutanée (SC) (++)

- Facilité d'emploi (stylo d'insuline pour patients diabétiques)

4) Sub-linguale

- La voie sub-linguale shunt (évite) le tractus digestif par le système cave supérieur et se redistribue directement dans la circulation systémique, on observe **aucun EPPH** lors de la prise de médicament par cette voie.
- Sa surface d'absorption est **restreinte**; administration de petites quantités de médicaments et elle est intéressante si situation d'urgence.

5) Voie rectale

- **Shunt** du TD par le système **hémorroïdal inférieur** et redistribution systémique. Permet de contourner le foie et ainsi **baisser l'EPPH, mais pas d'annuler tout EPP**.
- Absorption rectale aléatoire et mal contrôlée, effet local ou systémique.

6) Voie transdermique / percutanée

- **Aucun EPPH.**
- Absorption augmentée si pathologie ou lésion du derme ; d'un effet local initial souhaité peut résulter un effet systémique = possibilité d'intoxication ou surdosage. **Vigilance** extrême pour les enfants ainsi que les nourrissons à cause de leur peau très fine.
- Indiquée pour l'administration d'oestrogènes ou de morphiniques (fentanyl).

7) Voie nasale

- Action locale (décongestion nasale) ou systémique (migraines).

8) Voie oculaire / ophtalmique

- Action locale +++ (collyres) mais risque de propagation systémique (anti-inflammatoires).

9) Voie pulmonaire

- Principalement utilisée en anesthésiologie (protoxyde d'azote) et en pneumologie.
- Tailles particules diffèrent selon les médicaments ; plus la particule est fine, plus l'action du médicament est poussée dans l'arbre bronchique.

10) Autres

- Vaginale (capsules, ovules)
- Utérine (stérilets)
- Sous-arachnoïdienne (antibiothérapies pour méningites)
- Péridurale (anesthésie du petit bassin)
- Intra-artérielle (artériographie)

IV – Grandes étapes pharmacocinétiques

- 4 étapes concomitantes = ADME

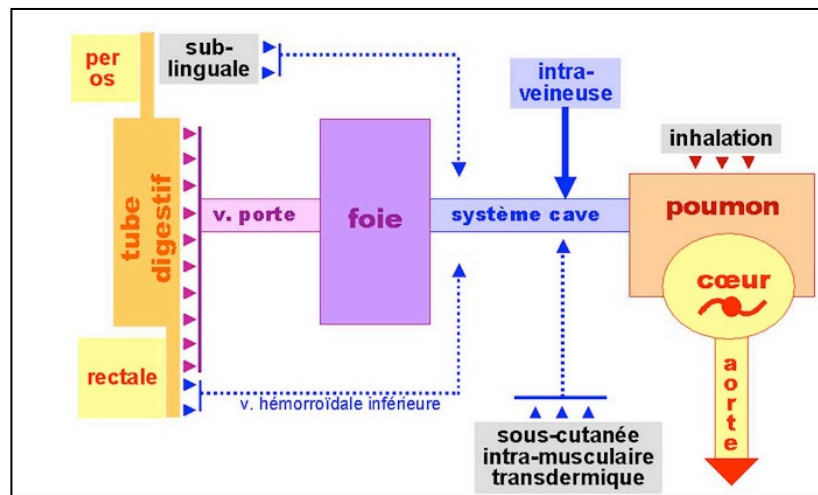
- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Elimination

A) Absorption

- L'absorption correspond au passage du médicament de son site d'administration à la circulation générale. Cette étape concerne toutes les voies d'administration SAUF la voie intraveineuse (médicament directement retrouvé dans la circulation générale).

L'absorption digestive dépend de plusieurs facteurs (par cœur) :

1. **Caractéristiques intrinsèques** du PA (degré d'ionisation, PM, degré de lipophilie) qui vont influencer sur la traversée membranaire
2. **Caractéristiques de la membrane** biologique (surface, perméabilité, vascularisation)
3. **Temps de contact** du PA à la membrane
4. **EPPH** +++
5. **Des entérocytes** (syndrome de malabsorption digestive)
6. **D'une éventuelle dégradation** du PA dans le TD (digestion enzymatique des polypeptides, dégradation de l'insuline)



B) Distribution

• Le médicament est maintenant présent dans la **circulation générale**. La distribution correspond aux **échanges** entre le sang et les tissus ciblés par le médicament.

• Constituée de deux étapes :

- L'étape **plasmatique**
- L'étape **tissulaire**

1) L'étape plasmatique

a) Activation du médicament par enzymes plasmatiques (non obligatoire)

• Un pro-médicament (ou « pro-drug ») est un médicament administré sous forme inactive, il nécessite une métabolisation enzymatique pour exprimer sa forme thérapeutique (= précurseur inactif). Il est plus stable que la forme active et est élaboré pour, par exemple, pallier des problèmes de solubilité, ralentir sa dégradation ...

b) Liaison aux protéines plasmatiques

✓ Caractéristiques

• **L'albumine** est la protéine de liaison principale, elle possède un nombre défini de sites de fixation. La liaison aux protéines est très majoritairement **RÉVERSIBLE**, ce qui conduit le médicament à avoir un état d'équilibre dans la circulation sanguine.

• La liaison du médicament aux protéines de transport dépend de :

- La concentration en albumine dans le plasma
- De la nature du médicament (la lipophilie augmente la tendance du médicament à se lier aux protéines de transport).

• La concentration en albumine dans le plasma peut fluctuer ; une **cirrhose du foie** ou un **syndrome néphrotique** entraîneraient une **baisse** de concentration, une **dysgammaglobulinémie** entraînerait une **hausse** de la concentration en albumine (maladie de Kahler).

√ Conséquences

- Le médicament doit être sous forme LIBRE pour atteindre son site d'action. Uniquement la forme libre pourra être filtrée/éliminée.
- L'affinité du médicament pour la protéine de liaison influe sur la distribution cellulaire ; en effet, il peut y avoir l'apparition de compétition entre deux médicaments sur les mêmes sites de fixation de l'albumine → déplacement de l'équilibre et risque de surdosage grave (important).

2) L'étape tissulaire

- Cette étape correspond au passage du médicament du sang à l'organe ciblé.

Elle dépend de (**par cœur**) :

- **Des caractéristiques physico-chimiques** des PA (distribution s'améliore avec la liposolubilité, quand le PA est plus petit)
- **Des caractéristiques tissulaires** (tissu +/- lipophile, barrière de protection)
→ /!\ Le placenta ≠ barrière
- **Conditions d'irrigation** de l'organe cible (cerveau, foie, reins, poumons très irrigués à l'inverse des os)
- **Etat physiopathologique** du patient (distribution majorée chez la femme enceinte et chez le grand brûlé)

B) Métabolisme

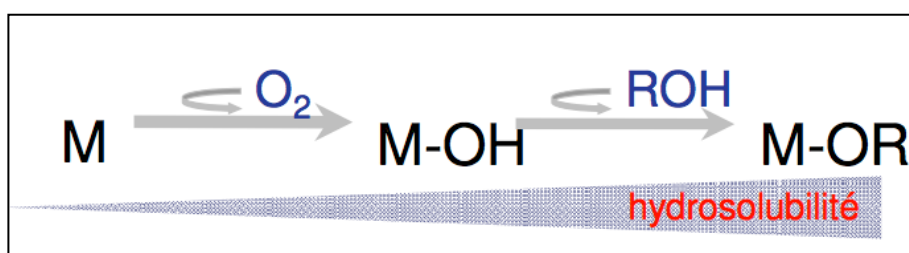
- L'étape du métabolisme correspond à la transformation chimique du médicament en divers métabolites. Le métabolisme est **sensible à l'état du foie** chez le patient.

• Métabolite :

- Molécule(s) issue(s) de la métabolisation d'un principe actif (assimilé comme une « molécule mère »)
- Souvent moins actif sur un plan pharmacologique que la molécule mère
- Peuvent être toxiques +++

1) Buts du métabolisme

- Le médicament est un **xénobiotique**, l'organisme cherchera à l'éliminer. La métabolisation a pour but de faciliter l'élimination du médicament, elle concourt donc à l'étape d'élimination.
- Une molécule peut subir successivement plusieurs transformations, il en découlera une cascade de métabolites. La métabolisation rend les molécules plus **HYDROSOLUBLES**.
- Métabolisation **NON** obligatoire ; si le médicament est assez hydrosoluble, alors son élimination sera directe.



2) Localisation

- L'organe le plus important pour la métabolisation est le **foie**, mais la métabolisation est également présente dans le TD, le sang, le placenta ...

RÔLE DU CYTOCHROME P450 (= CYP 450)

- Biotransformations de substances endogènes :

- Cholestérol
- Vitamines
- Hormones stéroïdiennes
- Acides biliaires

- Le CYP 450 représente la plus grande famille des cytochromes, il se décline en une multitude d'isoenzymes.

- Le cytochrome qui joue un rôle majeur dans la métabolisation des médicaments ; le **CYP 3A4**. Il métabolise environ 50% des médicaments.

- D'autres isoenzymes du CYP 450 existent, comme le CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2C9...

3) Réactions

- Elles ne sont **pas obligatoires** pour tous les médicaments.

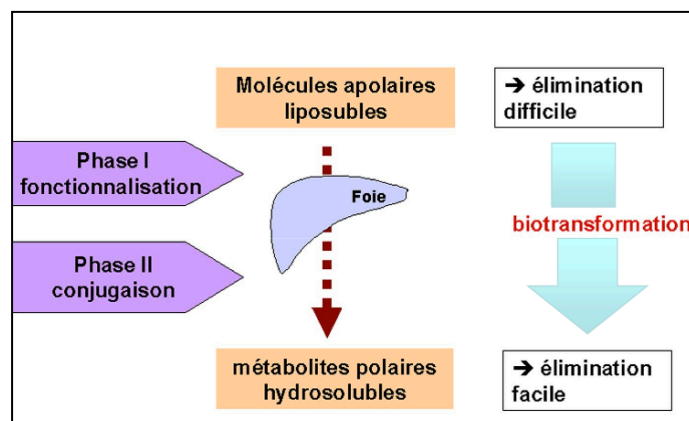
- 2 réactions majeures qui peuvent être **dissociées** ; un médicament ne peut subir que la phase I ou que la phase I ; CEPENDANT, si un médicament doit subir les deux phases, il subira d'abord la phase I puis après la phase II +++

a) Fonctionnalisation (phase I)

- Création d'un groupement fonctionnel hydrophile (= polaire) sur la molécule mère (**hydroxylation, réduction, hydrolyse**)

b) Conjugaison (phase II)

- Combinaison du médicament ou du métabolite à de petites molécules polaires endogènes. La réaction principale est celle de glucuronoconjugaison, catalysée par l'UDP-glucuronyl-transférase.



D) Elimination

- Elle concerne un médicament ou un métabolite. La voie rénale largement majoritaire devant les selles, la voie lactée (mère qui allaite), l'excrétion biliaire ...

1) Elimination rénale

a) Filtration glomérulaire

- Pour les molécules de PM inférieur à 68 kDa, seuls les médicament **non** liés sont filtrés.
- La filtration glomérulaire suit un principe de **diffusion passive**.

b) Sécrétion tubulaire

- Elle nécessite l'utilisation de **transporteurs et suit un principe de diffusion active**.
- 2 conséquences :
 - Toxicité à cause des médicaments captés mais non sécrétés dans la lumière tubulaire.
 - Interactions médicamenteuses au niveau des transporteurs, conséquences néphrotoxiques ou non.

c) Réabsorption tubulaire

- Les substances filtrées ou sécrétées dans la lumière tubulaire peuvent être réabsorbées. Tout comme la filtration glomérulaire, elle suit un principe de diffusion passive.
- Elle est également conditionnée par la liposolubilité des molécules et leur ionisation ; il y a ici un rôle du pH de l'urine. La modification du pH urinaire est parfois mise à profit en thérapeutique (inversion de l'acidité ou basicité) par exemple dans l'usage de certains diurétiques.