

Pharmacocinétique



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

Paramètres utilisés en clinique, obligatoire et indispensable pour dev d'un new principe actif/mdc.

❖ Définitions :

Administration ⇨ faire bénéficier patient de l'activité pharmacothérapeutique du/des PA qu'il contient.

Va-t-il aller mieux ? PK et PD => réponses

Lorsqu'on administre un médicament, il est donné sous forme pharmaceutique dépendant de sa **galénique** : comprimé, pommade, injection, produit inhalé.

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

NB : Médicaments produits par génie génétique sont en tous points similaires à ce que l'organisme pourrait produire lui-même. ex : insuline pour le diabète.

Un médicament est en général composé :

- d'une **substance active** => effets pharmacologiques
- d'**excipients** = autres composés pour forme, goût ou propriétés (acheminement PA au niveau du site d'action).

3 étapes : Biopharmaceutique, Pharmacocinétique, Pharmacodynamie.

I/ PHASE BIOPHARMACEUTIQUE :

Mise en forme du médicament pour l'amener jusqu'au patient.

Objectif ppal = **solubilisation** du médicament ⇨ **faciliter** son passage dans le sang et sa distribution

A) Libération :

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

- **rapide** (forme pharmaceutique qui se dissout rapidement)
- **lente** (involontairement à cause des caractéristiques biochimiques du mdc ou volontairement pour augmenter la durée de vie ⇨ exemple : formes "retard" de la Théophylline pour l'asthme)

RMQ : Ces formes retard permettent de limiter le nombre de prises du médicament.

B) Dissolution : facilite le **franchissement des barrières** biologiques

⇨ indispensable pour que le PA puisse passer la barrière cellulaire.

*RMQ : Le plus facile = injection par seringue, mais voie intraveineuse lourde à supporter
Attention, pas de phase biopharmaceutique pour la voie intraveineuse (IV).*

II/ PHARMACOCINETIQUE :

Science qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme = effets de **l'individu sur le médoc**

⇒ Définir la **relation dose-concentration**.

On étudie l'évolution des C° sanguines du médicament.

Posologie = **dose + rythme** d'administration du médicament.

C° trop basse = inefficace / C° trop haute = trop d'effets secondaires.

Pharmacocinétique clinique => calculer au mieux posologie efficace et 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° et adapter la posologie (ex : antiépileptiques).

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 : Il faut connaître les processus physiopathologiques auxquels on pourra être confrontés, qui modifient la physiologie de l'organisme => un organe qui ne fonctionne pas = incidence sur la pharmacocinétique.

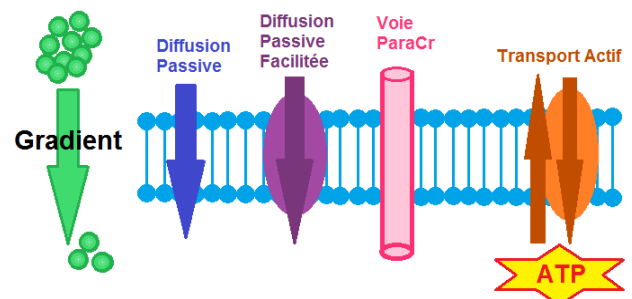
Toutes les étapes ne sont pas **obligatoires**, les seules obligatoires sont **A (sauf IV) et E**.

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).

B) Processus de franchissement de barrières biologiques :

Mb biologique est composée :

- d'une partie **externe** composée de protéines **hydrophiles/polaires**
- et d'une partie **interne** (épaisseur + importante) composée de phospholipides (**lipophiles**), favorisant le passage des molécules liposolubles.



NB : Les parties hydrophile et hydrophobe ne peuvent pas être miscibles. (+++)

Médicaments hydrophiles : passent facilement la partie EXTERNE de la mb mais ne peuvent la traverser car milieu hydrophobe.

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

1) Passage des membranes biologiques :

Différentes manières :

<p><u>DIFFUSION PASSIVE TRANSCELLULAIRE</u></p> <p>Majoritaire à 90% (+++).</p>	<p>Le mdc franchit la mb biologique grâce à ses propriétés intrinsèques ⇒ lipophilie +++</p> <p>Processus selon la loi de Fick :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ poids moléculaire▪ sens du gradient de C° (du + concentré vers le - concentré = extérieur vers l'intérieur de la C) Lorsque les concentrations s'équilibrent, ça s'arrête, et si l'intérieur devient plus concentré, le médicament ressort.▪ non spécifique, non saturable▪ passive ⇒ pas besoin d'énergie - pas de compétition
<p><u>TRANSPORTEURS ACTIFS</u></p>	<p>Pour les médicaments qui ne peuvent pas franchir la barrière à cause de leurs paramètres (poids moléculaire trop important, liposolubilité insuffisante).</p> <p>Transporteurs des deux côtés de la mb (avec des finalités bien ≠) ⇒ trajet entre les deux faces</p> <p>S'oppose en tous points au transport passif :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ indépendance vis à vis du gradient de C° (même sens ou contre +++)▪ spécifique = uniquement certaines molécules compatibles▪ saturable = même en cas d'augmenta° significatif de la C° du PA, on arrive à une saturation du transport => doses élevées inutiles▪ besoin d'énergie via hydrolyse de l'ATP▪ compétition (plrs molécules => même transporteur)
<p><u>VOIE PARACELLULAIRE</u></p>	<p>De manière passive, au travers des interstices entre 2 cellules (différents tissus de l'organisme). Nécessite des propriétés spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- taille de la molécule pas trop importante => taille du canal- molécules suffisamment hydrosolubles (canal = aqueux)
<p><u>DIFFUSION PASSIVE FACILITEE = TRANSPORT ACTIF INDIRECT</u></p>	<p>Concerne peu de molécules.</p> <ul style="list-style-type: none">▪ peut se faire de manière passive => mais alors très inefficace▪ pour qu'elle devienne efficace => énergie fournie par les gradients ioniques de part et d'autres de la membrane (≠ ATP) <p>Diffusion ne se fait pas à travers la bicouche mais uniquement au niveau des structures protéiques.</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**.

L'ionisation de la molécule dépend de 2 paramètres : le **pKa** de la molécule et le **pH** du milieu.

En les faisant varier, on peut rencontrer :

- ⇒ des molécules **toujours ionisées** : elles ne diffuseront pas car forme ionisée = hydrosoluble => ce ne seront **jamais des médicaments**
- ⇒ molécules **toujours neutres** : non ionisées qqsoit le pH, elles diffuseront tjrs et facilement
- ⇒ molécules dont **l'ionisation dépend du pH** : une grande partie des médicaments.
L'ionisation dépend du pH et du pKa.
Les médicaments utilisés seront soit des acides faibles ou des bases faibles. **JAMAIS forts** (+++).

Acides faibles : plus le pH est bas, plus ils seront sous forme non ionisée et résorbés facilement.

Bases faibles, c'est l'inverse. Le pH dans le tractus digestif varie :

Exemples :

- Aspirine (acide faible de pKa = 4.5), dans l'estomac, le pH est de l'estomac est de 2-3 donc l'aspirine sera sous forme non ionisée => traverser la mb biologique = action rapide.

- Strychnine (base faible de pKa = 9.5), ionisé dans l'estomac, il ne traverse pas, dans l'intestin le pH est moins acide, le médicament est alors non ionisé 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 (majorité des endothéliums).

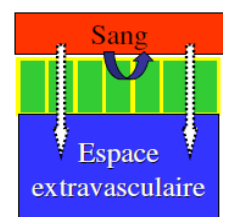
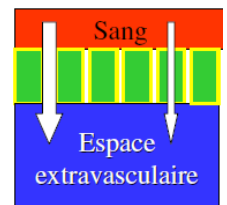
2) Sites spécialisés :

Jonctions cellulaires **très serrées**, certains sites "**protégés**", quasi inatteignables par mdcs.

Cette barrière s'applique également aux autres xenobiotiques (toxiques, virus etc...).

On y retrouve de nombreux **transporteurs** dont la fonction ppale est de **rejeter** vers l'extérieur de la cellule la molécule qui a réussi à y entrer (pompe d'efflux).

- Prostate
- Œil (logique car dérive embryologiquement du cerveau)
- Testicules
- **SNC** (cerveau et moelle épinière) => bcp de difficultés à traiter les maladies à ce niveau (ex : méningites).
L'inflammation permet au médoc de pénétrer dans un 1er tps grâce à altération de la barrière, mais qqs jours après, il y en a de moins en moins qui pénètre.
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 :

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

1) Localisation anatomique de ces transporteurs :

Assez **ubiquitaires** :

- Intestin, entérocytes ⇒ **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 ⇒ favorisent pénétration ou augmentent toxicité, plutôt efflux
- Lymphocytes ⇒ dans le cadre du SIDA qui entre dans la cellule. Si on veut le traiter, on a besoin d'un médoc qui entre dans la cellule
- Adipocytes ⇒ liens entre certaines lipodystrophies et séropositivité VIH de certains patients ?
- Placenta

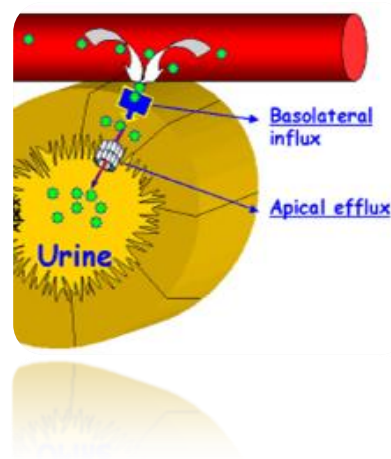
2) Localisation cellulaire de ces transporteurs :

Différents mécanismes selon le but recherché (élimination du médicament ou favoriser effet pharmaco).

Localisation au niveau de la cellule aura une incidence :

Pôle basal = tendance à récupérer le médicament dans le sang pour le faire entrer dans la € = CAPTATION ⇒ **INFLUX**

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



3) Nature des transporteurs :

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

Exemple de la P-gp : hydrolyse de l'ATP, très largement répandue au niveau de l'organisme, transporteur d'efflux des tissus protégés (SNC, testicules, ovaires, placenta).

⇒ Nombreux cas de **résistance aux traitements** (++) leucémies) : le TTT fonctionnait bien pendant qqs semaines puis la cellule cancéreuse développait des P-gp => résistance. + on administrait du médoc, + on avait de P-gP.

On utilise les propriétés inhibitrices de la P-gP pour favoriser l'activité pharmacologique de certains TTTs :

- **Ritonavir®** = anti VIH = **inhibition de la P-gP** et enzymes CYP 450 du métabolisme
 - Double inhibition qui permet au médoc pris par voie orale de passer + facilement de l'intestin au sang.
 - Utilisé en association avec des anti-protéases mais pas directement pour son activité anti-VIH.
 - ⇒ Agit comme Booster pharmaceutique => 20% à 70%

Inducteurs de la P-gP : Rifampicine anti-tuberculeux, millepertuis (OTC) ⇒ remonte moral + inducteur
Induisent fabrication de la P-gP. Plus on aura de P-gP, plus grandes seront les capacités d'élimina° du médoc.

4) Autres types de transport :

- **Exocytose**
- **Endocytose** = le mdc se plaque contre la mb qui s'invagine et le fait pénétrer
- **Filtre Poreux** : phénomène passif concernant surtout la filtration glomérulaire.
Possibilité d'un passage libre au travers des pores de membranes.

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.

Cette phase est **limitante** pour le traitement.

A) Voies générales :

⇒ amènent le médicament **dans le sang** et lui permettent de se distribuer dans **tout l'organisme**.

ex : IV, intra-artérielle, sous cutanée, nasale, sublinguale

B) Voies locales :

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

- voie inhalée : majorité de la dose reste dans le compartiment où elle est administrée, même si possibilité de passage dans la circulation générale
- voie oculaire (gouttes, injections dans l'oeil)
- cutanée transdermique

NB : déconseillée chez les nouveaux-nés car peau trop fine, pommade => risque d'intoxication car trop grande quantité dans le sang

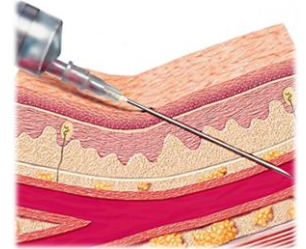
- intra articulaire/ intra thécale
- cas particulier de la voie intra artérielle (injection d'anti cancéreux dans l'artère hépatique, couplés à des microbilles qui vont boucher l'artère en aval => favoriser action locale, médoc en contact avec la tumeur).

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)

Inconvénients :	* risque septique important * intolérance (réaction inflammatoire) * douleur
------------------------	--



1) Intra-veineuse :

Il n'y a pas de nécessité de franchissement de barrière pour arriver dans le sang.

=> **pas d'absorption** (++)

- 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 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.

D) Voies entérales :

Passent par le **tractus digestif**.

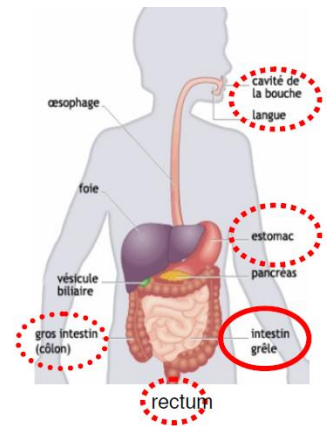
1) Voie Orale = per-os :

La plus **courante**. Prise du médicament par la **bouche** sous qq forme que ce soit

⇒ œsophage

⇒ estomac (dissolution ⇒ PA) ⇒ duodénum ⇒ jéjunum ⇒ iléon ⇒ colon ⇒ rectum

Processus **majoritairement passif** (parfois transporteurs).



➤ Phénomènes intra-luminaux :

* solubilisation du médicament (différentes formes orales pour favoriser dissolution)

=> biodisponibilité pour comparer, différera selon les cara du médoc. (grande biodisponibilité = avantage).

* dégradation du principe actif dans le TD : formes gastro-resistantes pour protéger le PA des sucs gastriques h (enrober de plusieurs couches protectrices progressivement dissoutes => le PA arrive à l'intestin => résorbé).

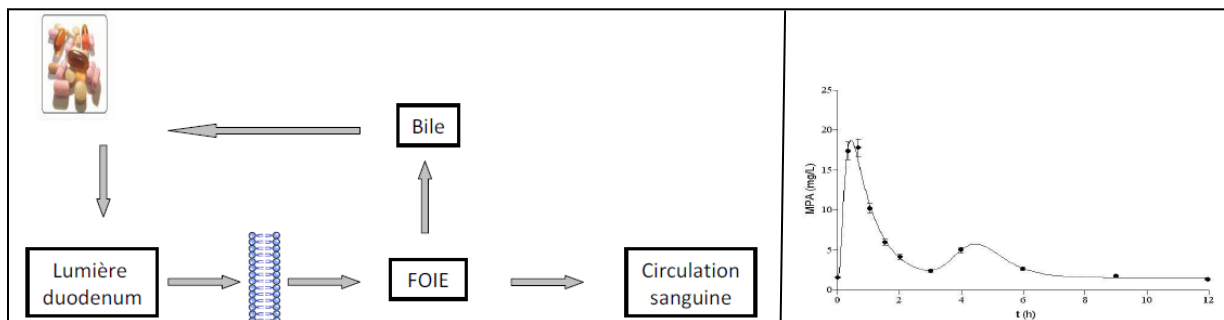
* propriétés physico-chimiques : Mdc pour lesquels on souhaite activité locale, sans qu'il pénètre dans le TD.

ex : le colon (bactéries pathogènes => infections, septicémies si elles passent dans le sang), avant une opération on donne des antibiotiques qui restent dans l'intestin pour limiter les risques de contamination.

(ex : vancomycine, traitement prophylactique pour la préparation à un traitement chirurgical).

➤ Cycle Entéro-Hépatique :

Boucle de **Réabsorption** du Mdc après captation par le foie et sécrétion par la bile.



2) Voie Rectale :

- contourner les effets des sucs gastriques
- passage **très partiel** (≈ 30% de la dose administrée qui passe dans le sang via les veines hémorroïdaires)
- on ne peut jamais prédire avec exactitude la quantité qui passe dans le sang

⇒ chez les **enfants**, voie intéressante (anti-convulsif), action rapide sans besoin de coopération du patient.

(phrase étrange, on vous l'accorde).

E) Autres voies d'administration :

1) Voie Nasale :

- vasoconstricteurs topiques de la muqueuse nasale (activité purement locale).
- traitements flash de la migraine (car proche du cerveau => diffusion)

RMQ : On travaille actuellement sur l'administration de certains peptides, mais problèmes si patient enrhumé.

2) Voie transdermique :

- * anti-inflammatoires (pas d'EPP)
- * hormones => ttt de la ménopause, œstrogènes sous forme de patchs dermiques délivrant le mdc progressivmt

⇒ effet majoré chez le nourrisson !

3) Voie Conjonctivale : Surtout en ophtalmologie => peut avoir répercussions systémiques.

4) Voie Utérine : stérilets à activité hormonale placés dans l'utérus

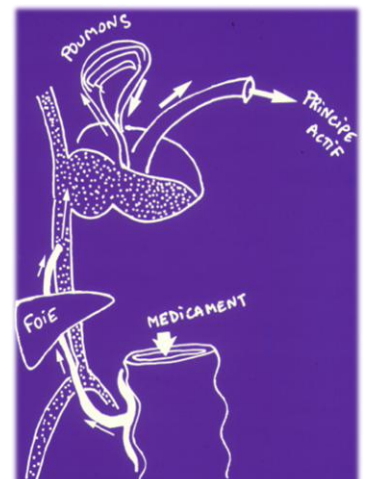
5) Voie Vaginale

6) Voie Pulmonaire

F) Effet de Premier Passage (EPP) :

Perte de médicament **avant son arrivée** dans la circulation générale, dès son **premier contact** avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile).

- Maximal pour la voie orale /autres voies non orales
- Réduit par voie sublinguale
 - ⇒ Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPP
- Mécanisme pouvant être activateur (promédicaments)



IV/ DISTRIBUTION :

A) Définitions :

Distribution = processus de transfert réversible du PA de la **circulation sanguine** vers l'ensemble des **tissus**.

- Phénomène à 2 niveaux :
 - diffusion à l'extérieur du système vasculaire (conditionné par degré de lipophilie)
 - parfois, affinité pour certains transporteurs => aide au franchissement de la barrière endothéliale

Explique :

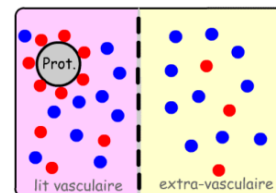
- Rapidité d'action (+ un médoc diffuse rapidement vers ses sites d'action, + il agit rapidement)
- Rémanence (longue durée de vie dans l'organisme ou concentration dans un compartiment spécifique => potentiellement toxique)
- Oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de ses cibles
- Demi-vie du médicament (relation directe entre demi-vie et V apparent de distribu°)

Plusieurs molécules équivalentes *in vitro* n'auront pas forcément les mêmes résultats *in vivo*.

B) Distribution sanguine :

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous **2 formes** :

- **Lié** aux éléments figurés du sang (généralement hématies) ou aux prots plasmatiques
- **Non lié** => forme libre hydrosoluble



NB : La liaison a la protéine n'est pas obligatoire, elle est réversible sauf exceptions.

Les caractéristiques de la liaison vont rendre compte d'un **équilibre dynamique** (tout est simultanément).

⇒ équilibre permanent entre fraction libre et fraction fixée = Loi d'action de masse.

La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée.



C) Liaison aux protéines :

Liaison aux protéines = empêche diffusion => **seule la fraction libre** du Mdc **peut passer** la barrière biologique. A l'état libre, les médicaments liposolubles peuvent traverser la membrane lipidique si gradient de C° favorable.

La fixation dépend du Mdc et des protéines plasmatiques concernées. Il existe des liaisons ≈ 100% ou <10%.

$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{k_a}{k_d}$$

1) Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur :

On retrouve des liaisons différentes, régies par les lois physico-chimiques avec tous les types de forces différentes (Van Der Waals, ioniques => voir pH, covalentes = rares et irréversibles). Constante **K élevée = liaison stable**.

RMQ : Les visiteurs médicaux présentent souvent le « pourcentage de liaison aux protéines ».

Le mdc est présenté comme plus efficace car se liant en moins aux protéines, ce qui n'est pas totalement vrai.

⇒ Tjrs connaître la constante d'affinité et de dissociation du principe actif.

Si $K_d > K_a$, même si le médicament se fixe à 90%, la fixation est dite « **précative** », facilement relargable. Comme cet équilibre est dynamique, moins on aura de fraction libre, + la protéine va libérer le PA.

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]}$$

$$\text{ou } f_u = 1 - f$$

f_u = quantité de fraction libre

f = quantité de fraction liée

2) Liaison aux protéines plasmatiques et interactions :

Il faut tenir compte des **interactions médicamenteuses**.

Si jamais deux substances se fixent sur la même protéine => **compétition**.

Les médicaments ont les **mêmes sites de fixation** sur la protéine donc celui qui a la **+ forte affinité l'emporte**.

⇒ phénomène de déplacement d'une première substance par une autre

Fixation = forme de stockage du médicament (tant qu'il est fixé, le médicament est inactif).

Problème car si ajout d'une molécule à l'affinité plus forte, **relargage massif** du 1^{er} médicament

⇒ surdosage et effets indésirables graves.

Ex : Les AVK et les anti inflammatoires non stéroïdiens ou les antidiabétiques oraux => risque d'interaction

Conséquences de la fixation :

- **Diffusion** tissulaire/extra vasculaire **retardée** (d'autant + lente que la fixation est importante).

NB : Cas particulier ou le médicament a une + forte affinité pour ses récepteurs tissulaires => dans ce cas arrivé au tissu concerné, les protéines relarguent massivement le M, fraction libre => tissu en question

- Augmentation du **temps de présence** dans l'organisme (si liaison importante, élimination difficile)

Intérêt en pratique :

- Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques (syndrome néphrotique, cirrhose, dysgammaglobulinémies...)
- Risque d'interactions médicamenteuses

Différences **qualitatives** : albumine de nouveau-né = immature (pas les mêmes propriétés fixatrices)
=> variation physiologique qui se traduira par des différences de concentration sanguine

Différences **quantitatives** : syndrome néphrotique => perte d'une grande quantité de prots => $\searrow C^{\circ}$

- Peu d'impact si c'est le seul processus concerné
- Pertinence clinique si processus d'élimination altéré également (par le médicament interfèrent lui-même ou altération physiopathologique)
- Si 2 médicaments avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation

3) Protéines concernées et liaison :

- albumine
- autres protéines (α -1 glycoprotéine acide, γ globulines, lipoprotéines) et toutes les prots circulant ds sang.

Liaison = rapide (qq s), réversible (99%), plus ou moins spécifique, parfois saturables, parfois compé

Médicament libre	Médicament lié à une protéine
<ul style="list-style-type: none">▪ Non saturable▪ diffusible▪ bio transformable▪ éliminable	<ul style="list-style-type: none">▪ saturable▪ non diffusible▪ libéré progressivement▪ * non éliminable
Supporte l'effet pharmacologique	Pas d'effet pharmacologique

4) Paramètres quantitatifs :

- Pourcentage de liaison aux protéines
- Affinité (rarement communiqué par les labos)
- Coeff de pénétration (C° tissu / C° sang)
- Volume apparent de distribution

Liaison réversible $\Rightarrow K_{on}$ = constante cinétique d'association / K_{off} = dissociation \Rightarrow en équilibre

Liaison irréversible (exceptionnel) $\Rightarrow K_{off} = 0$ donc pas de dissociation, le médicament reste sur la protéine jusqu'à qu'elle soit détruite => libéra° du PA

D) Distribution Tissulaire :

C'est dans la **cible tissulaire** que le médicament exerce son **effet** pharmaco et son éventuelle toxicité.

La forme libre se répartit dans les tissus en fonction :

- Du **différentiel d'affinité** qu'elle a pour les récepteurs (si grande affinité tissulaire, le médicament aura du mal à revenir ds le sang => accumulation tissulaire => toxicité et élimination ralentie).
- Des **caractéristiques du PA**
- De **l'irrigation des organes** (organe + vascularisé pourra recevoir + de médicaments)
 - ⇒ Poumons bien vascularisés
 - ⇒ Os peu vascularisé, peu exposé sauf Mdc aux particularités tropiques (fluor = os, iode = thyroïde)
- La **structure** de la barrière tissulaire

➤ Conditions de passage au niveau tissulaire :

Elimination/distribution :

- **non restrictive** : affinité + forte pour les récepteurs **tissulaires** (forte liaison protéique non restrictive car n'empêche pas la diffusion) ⇒ *propranolol*
- **restrictive** : affinité + forte pour les **protéines vasculaires** donc peu diffusion/élimination ⇒ *acide valproïque*

➤ Tissus protégés :

Le **SNC** = **pénétration réduite** voire impossible, liée à la lipophilie et à son affinité pour certains transporteurs.

⇒ Problème des virus qui y pénètrent, difficilement atteignables donc traitables par manque de passage de la barrière Hémato-méningée par le médicament (+pompes d'efflux).

RMQ : Le Fentanyl est 100 fois + liposoluble que la Morphine, il passera donc bcp + dans le SNC pour se fixer sur les récepteurs de la douleur => durées d'actions différentes

- Testicules
- Placenta = protection moins efficace, fœtus protégé contre M et xénobiotiques de manière peu efficace (éventuelles contre indications)

E) Volume apparent de distribution :

Def = Volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même C° que dans le plasma.

- Paramètre **pharmacocinétique** => décrit la **distribution**.
- Donne une idée de la possibilité du médicament à sortir du sang.

On injecte une dose Q de médicament et on mesure la **C°** dans les minutes qui suivent ⇒ On obtient alors Vd.

$$C = Q / Vd$$
$$Vd = Q / C$$

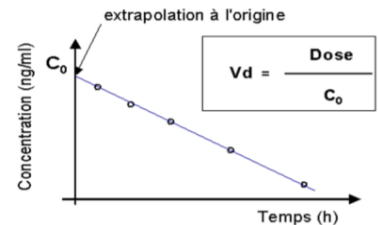
C = C° ds compartiment central (sanguin)
Q = quantité dans l'organisme
Vd = volume apparent de distribution

Problème (+++) : certains médicaments peuvent avoir une affinité plus grande pour certains tissus, il se concentrent dans des lieux privilégiés. (graisse si le médicament hyper liposoluble).

- ⇒ Le Vd en tant que tel **ne peut pas renseigner sur la localisation** du médicament.
- ⇒ La concentration sera alors plus faible donc le volume de distribution plus grand.

Méthodes de calcul :

- Méthode graphique (dosage directement après injection en IV ou extrapolation graphique à partir de points de la courbe).
- Equation : **Vd = Clearance / pente d'élimination**



Il existe différents volumes de distribution selon le médicament : parfois on peut trouver de valeurs complètement **aberrantes** par rapport au volume du corps, qui ne correspondent pas à la réalité physiologiques, d'où le terme de « apparent ».

La seule méthode pour déterminer la **localisation** du Mdc = **dosage in situ** (fait lors du développement des M)
⇒ hiérarchiser les tissus où le médicament est allé se distribuer

On peut **comparer** le Vd aux différents volumes physiologiques de l'organisme, en particulier l'eau :

Eau totale	0,6 L/kg	Ethanol (petites molécules)
Eau extracellulaire	0,2 L/kg	Mannitol
Sang	0,08 L/kg	Héparine
Plasma	0,04 L/kg	
Graisse	0,2 – 0,35 L/kg	Thiopental
Os	0,07 L/kg	Fluor, Plomb

⇒ savoir si un **Mdc** va pénétrer dans les cellules ou rester dans le milieu interstitiel, utile en dev

V/ METABOLISATION :

A) Définitions :

= ensemble des **biotransformations** que peut subir le Mdc dans l'organisme. Non-obligatoire

Deux grandes étapes :

- **Modification** de la structure de médoc (phase 1)
- Réactions enzymatiques via les **molécules endogènes** ⇒ transformation en métabolites hydrosolubles éliminables

Réactions à plsrs endroit de l'organisme (**foie** = organe de métabolisation par excellence, mais aussi rein, TD, poumon, peau, enzymes plasmatiques etc...).

Rôle des **cytochromes P450** (foie et intestin).

RMQ : La métabolisation concourt à l'élimination car elle agit sur l'hydro solubilisation des M.

B) Réactions de Biotransformations :

Les cytochromes P450 = impliqués ds la plupart des réactions de biotransformations de substrats :

- **Endogènes** (cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires)
- **Exogènes** (xenobiotiques, médicaments => réactions de phase I)

Il en existe un grand nombre, dont le **CYP 3A4 (50%** des biotransformations).

⇒ grande homologie de structure avec qqs différences

RMQ : Un même médicament peut être métabolisé par plusieurs CYP.

Il existe un code permettant de les **classifier** en familles, plus on avance dans nom => sous famille.
 Nom = codé selon classification de Nebert

2 grands types de biotransformations :

PHASE 1 : OXYDOREDUCTIONS / HYDROLYSES	PHASE 2 : CONJUGAISON
⇒ Création ou modification d'un groupement fonctionnel = Fonctionnalisation	⇒ Le M se lie à une molécule endogène de détoxification (acide glucuronique) ⇒ Ne modifie pas la structure de la molécule en tant que tel
Médicament + hydrosoluble (rajout de OH par exemple)	Médicament + hydrosoluble et detoxifié

hydrosolubilité

NB : Ces mécanismes peuvent être indépendants ou couplés (médicaments non métabolisés, phase 1 sans phase 2 ou inversement.. etc..). Si couplés, phase 1 en premier.

Objectif ppal = **HYDROSOLUBILITE** qui facilite l'élimination du produit de l'organisme (sauf Mdc obtenus par génie génétique, copies de molécules endogènes).

- ⇒ Elimination rénale (⇒ urines, le M doit être + hydrophile)
- ⇒ Elimination hépatique (via l'élimination biliaire ou la molécule est glucoronée)

NB : Les molécules **glucoronidées** ne sont plus toxiques et facilement éliminables.

Exemple : Médicament immunosuppresseur : Mycophenolate Mofetil :

Phase 1 = étape estérase => acide mycophenolic => CYP 450 => métabolite M3

Phase 2 = transférases => glucoronide déméthylé (facilement éliminable)

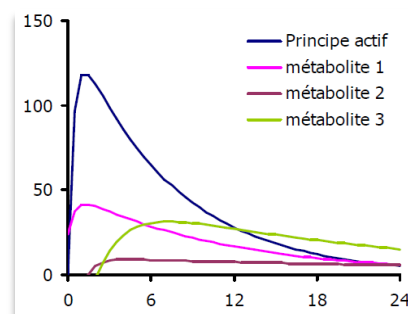
C) Réactions de fonctionnalisation (phase 1) :

Plusieurs types de réactions :

- **oxydation** aliphatique = permettant de rendre certains PA plutôt hydrophobes => hydrophiles
- oxydation sur structures aromatiques
- azote, soufre ...

Organisme = capable de faire ces mécanismes naturellement.

⇒ Ce n'est pas l'ajout de Mdc qui permet ça.



Qqsoit la molécule que l'on administre, l'organisme tente de trouver solution pour biotransformer, détoxifier et favoriser son élimination.

Si plusieurs espèces, chaque métabolite vit sa vie indépendamment des autres. Chaque métabolite a :

- son propre profil PK.
- En partie dépendant de la molécule mère car prend naissance à partir de la biotransformation de la molécule mère.

=> Pas de profil PK superposable à celui de la molécule mère. (++)

Les **métabolites** peuvent être :

- nombreux ou pas (réactions enzymatiques en cascade)
- inactifs / moins actifs / aussi actifs / plus actifs que le médicament initial
- toxiques (ex du paracétamol \Rightarrow métabolites toxiques en trop grande quantité).

Promédicaments = médicaments nécessitant une biotransformation pour être actifs (PA = un des métabolites).

Métabolite réactif = transformation d'une substance non-toxique en métabolite toxique.

D) Réactions de conjugaison (phase 2) :

Différentes enzymes :

- bcp de **transférases** qui, via des substances endogènes qui se fixent, détoxifient et rendent hydrosolubles.
- Les étapes 1 et 2 ont pour points communs les risques d'induction.

Autres enzymes : UDP-glucuronyl-transférases, Sulfo-transférases, N-acetyl-transférase, Gluthation-S-transférases

E) Risques d'Induction et modification d'une voie métabolique :

Au niveau hépatique, les enzymes du métabolisme vont pouvoir être l'objet de :

➤ Induction :

Mdc A induit production de la part de l'organisme de + **d'enzyme** responsable de la métabolisation du médoc B.

- $\Rightarrow \nearrow$ élimination et de la clairance orale
- $\Rightarrow \searrow$ de la C° du médoc B.

En fonction des cara du métabolite on aura :

- ✓ \searrow de l'activité voir échec du traitement C° sous seuil thérapeutique
- ✓ \nearrow de la toxicité
- ✓ \nearrow activité (prodrogues)

Dans le foie, induction du CYP 450 3A4 par un 1er médoc \Rightarrow induction métabolisme du médoc.

➤ Inhibition :

\neq un mécanisme de répression des gènes mais un **blocage du site de métabolisation** d'une enzyme.

La présence de l'inhibiteur au niveau du site actif de l'enzyme empêche la biotransformation du substrat.

Il y aura alors :

- perte d'activité (si pro médicament)
- augmentation de la toxicité

On étudie lors des études médicamenteuses, les différents effets inducteurs/inhibiteurs.

\Rightarrow adapter la posologie lors de la prescription

Ex : Ritonavir inhibe Pgp et CYP450, il augmente la biodisponibilité du M sans avoir changé la posologie = mise à profit d'une inhibition.

4) Cytochromes et polymorphismes génétiques :

Polymorphisme génétique ⇒ allèles mutés, pas la même fonction que l'enzyme sauvage

Codéine utilisée par toxicos pour ses propriétés morphiniques.

Utilisée en clinique pour :

- propriétés antitussives
- propriétés antalgiques (due à la transfo en morphine)



Métabolisée par le cytochrome CYP2D6. Les patients qui en sont déficients (mutation), ne peuvent pas utiliser la codéine comme antidouleur ⇒ établir des profils génotypiques avant TTT

Tuberculose : ttt = izoniazide, qui sera acétylé.

Dans la population, acétyleurs lents et rapides ⇒ Etudier le génotype et adapter le ttt :

- acétyleur rapide => élimination rapide donc plus grande dose
- acétyleur lent => surveiller neuro et hépatotoxicité (dues respectivement au métabolisme et à la rémanence).

5) Informations utiles au professionnel de santé :

- Intensité du métabolisme : varie de 0 à 100%
⇒ dépend de manière fonctionnelle du foie. Toute pathologie hépatique => retentissement sur la PK du Mdc
- Nature des métabolites formés : actifs, inactif, toxiques
- Voies enzymatiques impliquées = nombreuses même si voie hépatique + CYP450 = majeures du métabolisme
⇒ peuvent donner naissance à des interactions médicamenteuses modifiant la réponse au ttt
- Facteurs génétiques

VI/ ELIMINATION :

A) Introduction :

Disparition du médicament de l'organisme (métabolisme en amont puis élimination proprement dite).

Voies d'élimination :

- * **Rénale** = élimination urinaire : la + courante (forme inchangée ou métabolites + hydrosolubles)
- * **Foie** = excrétion biliaire : (intervention de transporteurs, grosses molécules, métabolites conjugués)
=> ne passe pas par les reins => directement selles
- * Autres voies : poumons (air exhalé) > salive > peau (sudation) > lait maternel

B) Paramètres quantitatifs :

1) La Clairance : volume de sang totalement épuré d'une substance (M) par unité de temps. en mL/min ou L/h

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

NB : Clairance élevée = capacité de l'organisme à éliminer importante. Ne renseigne pas sur sites d'élimination.

⇒ aire sous la courbe = AUC, voie IV = best manière d'éviter erreurs

Si Mdc administré par **voie orale** => tenir compte de la **biodisponibilité F** :

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

Clairance systémique :

Calculée à partir du sang, résultante de **toutes les Cl de l'organisme** (parfois élimination pluri organique).

2) Clairance hépatique :

Chaque organe peut avoir clairance spécifique. Ex du foie :

$$CL_{HEP} = CL_{METABOLISME} + CL_{EXCRETION\ BILIAIRE}$$

$CL_{EXCRETION\ BILIAIRE}$: médicament éliminé par le foie, sécrété dans la bile => réabsorption dans l'intestin = le cycle entérohépatique

$CL_{METABOLISME}$: clairance métabolique hépatique correspondant à l'activité des enzymes de biotransfo hépatique.

On mesure la **C° d'entrée** Ca au niveau de l'artère hépatique puis la **C° de sortie** au niveau de la veine hépatique. Ce qui a disparu entre temps a été soit éliminé par métabolisme, soit excrété par la bile.

$$Cl = Q \times E$$

$$E = \frac{Ca - Cs}{Ca}$$

Cl = clairance
Q = débit sanguin
E = coeff d'extraction

=> autre méthode sans pouvoir préjuger d'une prédominance biliaire ou métabolique

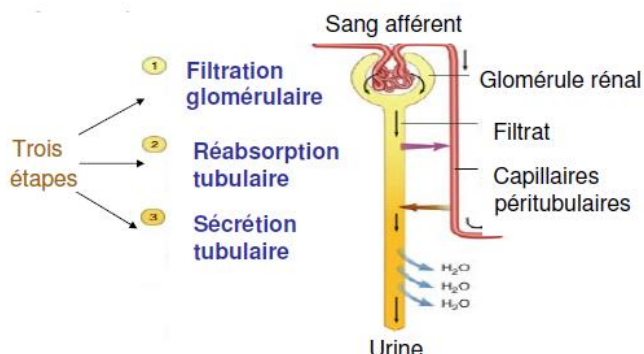
A partir du coefficient d'extraction E, classification des médicaments en 3 catégories :

$E < 0.3$	$0.3 < E < 0.7$	$0.7 < E$
Faible capacité du foie à extraire Cl dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque hépatique.		Grande capacité du foie à métaboliser Cl dépend UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique, Quantité de médicament = limite à la clairance

3) Elimination rénale :

Elimination surtout au niveau du **néphron** :

Créatinine : substance subissant **uniquement filtration glomérulaire** => utilisée pour déterminer la capacité de filtration glomérulaire => adapter posologies car bonne idée de l'état du rein.



Filtration Glomérulaire	Réabsorption tubulaire	Sécrétion tubulaire
Glomérule ≠ site protégé car endothélium fenêtré . Liaison aux prots et poids moléculaire < 65 kDa = obstacles à l'élimination. Clairance de filtration max = 120 mL/min . Si Cl d'un M > 120 mL/min, nécessité d'une voie d'élimination complémentaire.	* facultative => retour du Mdc dans le sang et ↗ rémanence. * Utilise Diffusion passive donc modifier degré d'ionisation => modifier la réabsorption = utile pour les intoxications (++)	* facultative => molécules qui n'ont pas été filtrées Ou les molécules réabsorbées * Utilise transports actifs (possibilités de saturations, compétitions et interactions)

➤ Méthode de calcul :

- Semblable au foie, tenir compte de la filtration glomérulaire, sécrétion et absorption/réabsorption = négatif car rémanence dans le sang.

$$CL_{RENALE} = CL_{FG} + CL_{SEC} - CL_{REABS}$$

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

➤ **Clairance totale :**

Parfois, la clairance rénale ou hépatique représente la totalité de la clairance.

Fonctions d'élimination perturbées ➡ posologie à adapter

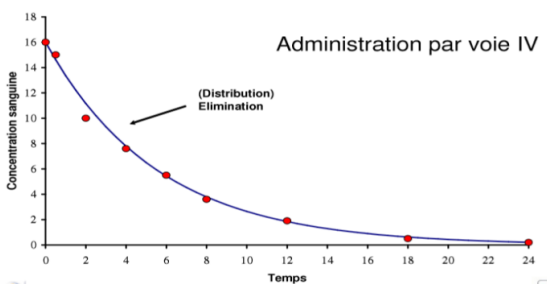
- ⊗ insuffisances fonctionnelles des émonctoires hépatiques ou rénales => moins bonne élimination et risque élevé de toxicité. (personnes âgées +++)
- ⊗ interactions médicamenteuses => risques (↗ avec âge car personnes âgées = poly médicamenteuses)
- ⊗ modification physiologique de la quantité de prots, d'albumine ou du rapport eau/graisse => modif du Vd

VII / ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE :

Les études de PK commencent **dés le dev** du médicament (Cellule, animal, Homme, patients).

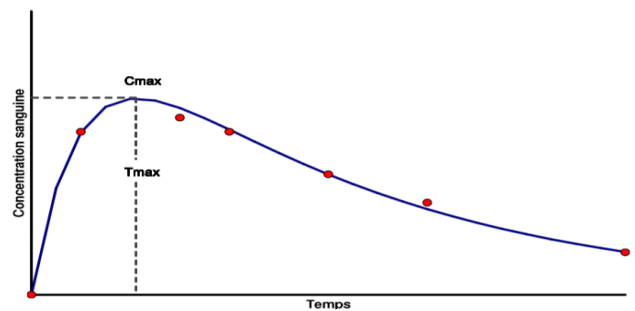
Administration par IV :

Décroissance continue et régulière des C° jusqu'à la ré-administration.
 Courbe rendant compte d'élimination et de la distribu°.



Administration extravasculaire :

Absorption puis à partir du moment où médicament dans le sang, élimination.
 Plus la biodisponibilité est élevée + la courbe est pentue.



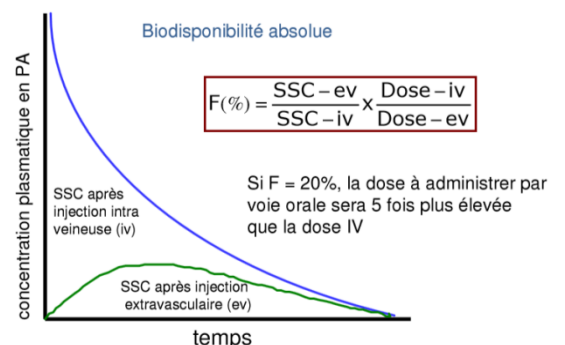
A) Paramètres reflétant l'Absorption :

- Cmax = point le + haut de la courbe
- Tmax = temps nécessaire pour atteindre Tmax
- AUC = aire sous la courbe, calculée non graphiquement = meilleur témoin de l'exposition du patient au M.

1) Biodisponibilité :

Comparaison de l'AUC de 2 différentes voies d'absorption.
Rapport entre les 2 surfaces.
 Dans certains cas, impossible d'utiliser la même dose pour les 2 administrations, on corrige avec un facteur correctif tenant compte de la différence de dose utilisée.

Biodisponibilité absolue = **comparaison avec AUC de la voie IV.**
IV = voie de référence car biodisponibilité de 100%



⇒ Toujours tenir compte de la **biodisponibilité** (sinon Vd mesuré en excès et clairance surestimée).

2) Bioéquivalence :

Pour comparer 2 formes différentes du même médicament ou 2 formes identiques (princeps VS générique).
 Générique valable = bioéquivalent au princeps càd 3 paramètres ci-dessus proches.
 Rapport paramètres M/paramètres princeps dans l'intervalle **[0,8 ; 1,25]**.

B) Paramètres reflétant la Distribution :

⇒ **Volume de distribution**

Facteur de proportionnalité entre la quantité de médicament présente dans l'organisme au temps t (A_t) et la concentration (C_t).

Calcul est simple en cas d'injection IV unique, plus complexe dans les autres situations.

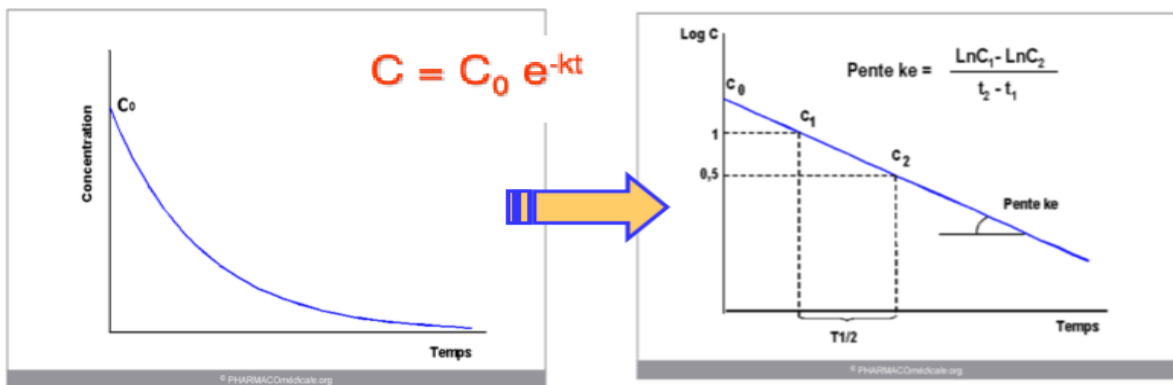
Modèle pharmacocinétique = représentation math d'une réalité bio ou physio.

(Données décimales transformées en semi-logarithmiques) => ADAPTATIONS POSOLOGIQUES.

C) Modalités de calcul :

1) Modèle ouvert à un compartiment : (ouvert car élimination dès le début, le M ne tourne pas en rond)

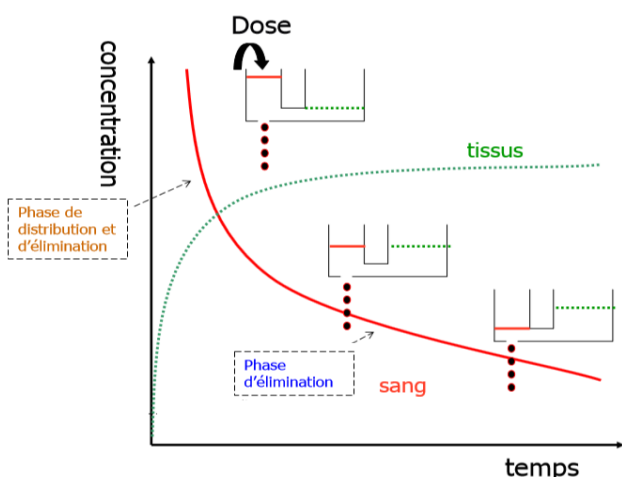
Décroissance mono exponentielle, totalité de la quantité injectée se dilue instantanément ds espace homogène
Seul processus : élimination. Modéliser la courbe grâce à une équation simple :



$C_0 = C^{\circ}$ initiale ; $t =$ temps donné ; $k =$ pente = constante d'élimination.

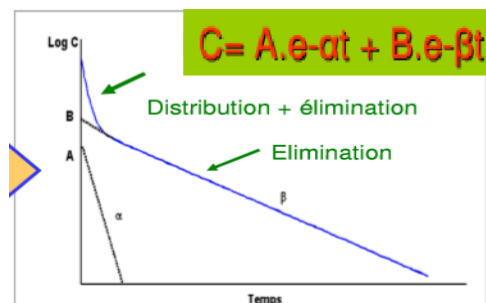
Courbes plus complexes composées de plusieurs droites => chaque droite supplémentaire correspond à une diffusion du M dans un compartiment supplémentaire.

2) Modèle ouvert à 2 compartiments :



Phase initiale – α = élimination + distribution
=> courbe très pentue

Phase d'élimination pure – β => cassure
Courbe en pointillés = distribution (courbes en miroir)



Modèle ouvert bi-compartmental,
2 demi-vies :

$\alpha =$ demi vie de distribution ; $\beta =$ demi-vie d'élimination

$$t_{1/2} (\alpha) = 0,693 / \alpha \quad \text{et} \quad t_{1/2} (\beta) = 0,693 / \beta$$

D) Paramètres reflétant l'Élimination :

1) Clairance :

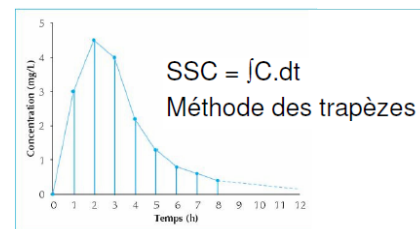
Donne l'image de la capacité globale de l'organisme à **épurer** le médicament.

2 méthodes pour calculer la surface sous la courbe :

On peut calculer la clairance rénale en mesurant le Mdc éliminé dans les urines.

Différence entre les deux = approximation de la clairance hépatique car

CL totale = CL_{hep} + CL_{rénale}.



Lien entre clairance et V_d : **CL = Ke * V_d**

2) Demi-vie :

Demi-vie = délai pour que les **C° diminuent de moitié**.

⇒ déterminer temps nécessaire pour que le M soit complètement éliminé

🕒 **5 demi-vies = 97 %** de la dose éliminée

🕒 **7 demi-vies = 99%**

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

avec k_e = constante d'élimination = pente

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{CL}$$

Paramètre composite dépendant de :

- la clairance = + les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pour éliminer

- volume de distribution = + le Mdc est distribué, + il faut de temps pour éliminer

Demi-vie	Clairance
* paramètre temporel	* capacité d'épurer
* détermine rythme d'administration	* détermine dose du médicament

➤ **Etat d'équilibre / Steady State :**

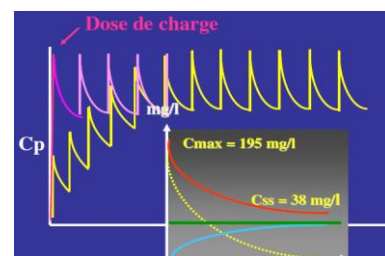
Administrer de manière répétitive => vitesse d'apport = vitesse de sortie

⇒ 5 demi-vies (donc 5h pour la pénicilline car 1h de demi-vie).

➤ **Dose de charge :**

Cela se déroule en **2 temps** :

- **dose de charge** pour atteindre + rapidement la C° optimale
- puis **posologie normale** pour éviter l'apparition d'une toxicité (dose d'entretien)



Ds quel cas ? ⇒ éviter efficacité insuffisante en début de ttt (sous dosage si V_d ↗)

- demi-vie très longue (saturer liaison-protéine puis entretenir fraction libre avec la posologie normale).
- effet de premier passage hépatique important (contrecarrer)
- antibiotiques (éviter dev résistance)
- favoriser la rapidité de la diffusion

Ex : La teicoplanine = antibiotique avec T_{1/2} = 40h donc presque 10 jours pour l'équilibre.

⇒ utilisation d'une dose de charge bcp plus importante que les autres = au début du ttt.

E) Utilisation pratique en clinique :

L'objectif de la pharmacocinétique = équilibrer l'organisme par rapport au médicament (+ efficace et - toxique).

La cinétique doit surtout être connue après administrations chroniques afin:

- D'obtenir une efficacité thérapeutique rapidement;
- De maintenir en permanence une concentration plasmatique active;
- D'éviter les phénomènes d'accumulation.

Données de PK importantes après doses répétées. Toujours avoir les paramètres à l'état d'équilibre : Permettent de **déterminer**:

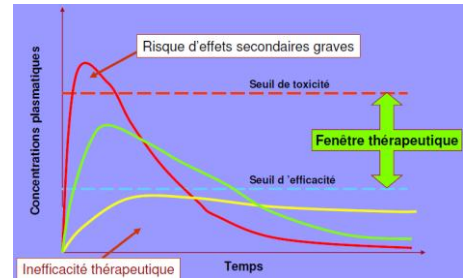
- **délai d'efficacité** du M
- façon de maintenir la **dose nécessaire** dans l'organisme
- limite de la **toxicité** (évitant l'accumulation des Mdc) liée à l'exposition quantitative du Mdc

F) Zone thérapeutique :

Difficulté supplémentaire pour Mdc à faible index thérapeutique.

Zone entre seuil d'**efficacité** et **toxicité** :
Fenêtre thérapeutique (max efficacité / min toxicité)

Médicament vert a la bonne biodisponibilité ⇒



On peut réadministrer le M lorsque C° trop faible, en prenant en compte la pharmacodynamie.

G) Détermination de la posologie en doses répétées :

Délai pour arriver à l'équilibre = indépendant de la dose et du rythme d'administration. C° souhaitée à l'équilibre :

- dépendante de la dose
- inversement proportionnelle à T (plus on espace les administrations, + la dose à l'équilibre sera faible).

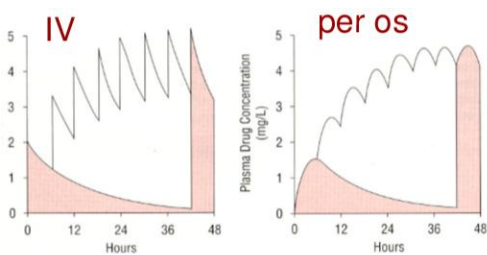
Concentration à l'équilibre : Administration orale (si administration IV, F = 1) :

$$C_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau \cdot CL}$$

τ = intervalle d'administration
 F = Biodisponibilité (1 si IV)
 Cl = clairance systémique

⇒ Déterminer C° pour que le Mdc soit efficace (dépendantes de la PD)
Faible C° longue durée ou Forte C° courte durée.

Perfusion : C° à l'équilibre directement proportionnelle à vitesse de perf, demi-vie et Vd.



SCC au niveau de la 1^e administration doit être égale à SCC lors de l'état d'équilibre (surfaces roses doivent être égales).

Ci-contre, exemple de changement de posologie du ttt en cours de route

⇒ toujours 5 demi-vies pour atteindre équilibre

Calculer la fluctuation des concentrations entre Cmax et Cmin :

$$FC = \frac{C_{max} - C_{min}}{C_{max}}$$

dépend des valeurs relatives entre τ et $t_{1/2}$.

- $\tau = t_{1/2}$ FC = 50 %
- $\tau < t_{1/2}$ FC < 50 %
- $\tau > t_{1/2}$ FC > 50 %