



Pharmacocinétique (1)

1 - Introduction

Biopharmaceutique : Mise en forme du médicament. Etape de libération servant à **solubiliser** le principe actif à partir du médicament solide administré pour faciliter son passage dans le sang (*lente pour les formes à libération prolongée*) + Etape de dissolution qui permet au principe actif de **traverser les membranes** cellulaires, dont la vitesse dépend des caractéristiques du principe actif et de son site d'absorption (*pour toutes les formes non IV*).

Pharmacocinétique (PK) : Etude du **devenir du médicament dans l'organisme** (*action de l'organisme sur le médicament*) depuis son administration jusqu'à son élimination. Elle repose sur la détermination de la **concentration sanguine** du médicament au cours du temps. La PK définit la relation **dose-concentration**, étudie les processus physiologiques impliqués et les situations physiopathologiques pouvant modifier ces concentrations. Le but est de déterminer les **modalités d'administration du médicament**, la posologie (*dose et fréquence*).

Pharmacodynamique (PD) : Etude des **effets du médicament sur leur cible thérapeutique** (*action du médicament sur l'organisme*). En fonction des concentrations obtenues, précise la relation **dose-concentration-effet**.

Biodisponibilité (Absorption) : Fraction du médicament qui atteint la circulation générale après une administration par voie extravasculaire.

Le rapport PK/PD détermine la **relation** entre la **concentration** et l'**effet**.

Un médicament est composé d'un **principe actif** qui a un **rôle thérapeutique** et d'**excipients** qui ne sont **pas actifs** sur le plan pharmaceutique mais qui permettent de **mettre en forme** le principe actif. Un médicament est une substance exogène (*xénobiotique*). L'organisme va donc tenter de l'éliminer.

Il existe 4 étapes pharmacocinétiques ADME qui **coexistent** dans le temps. Elles ne sont pas forcément toutes impliquées pour un médicament donné :

- ✓ **Absorption (résorption)** : Mesure le passage du mdt dans la **circulation sanguine (veine porte)**, sauf pour la voie **IV**. Phase **limitante**. Peut être influencée par l'alimentation.
- ✓ **Distribution** : Mesure le passage du médicament dans les **tissus** à partir de la circulation générale. Non obligatoire.
- ✓ **Métabolisme (biotransformation)** : Mécanisme visant à rendre le médicament plus **hydrosoluble**, plus facilement éliminable. Les sites principaux sont le foie, les reins et l'intestin. Non obligatoire.
- ✓ **Élimination** : Sortie de l'organisme impliquant les reins et/ou le foie. **Obligatoire** mais peut être très longue.

Les étapes **A,D,E** nécessitent le **franchissement de barrières biologiques (microvillosités)**. La distribution du médicament sur les sites d'actions a une activité pharmacologique, mais la distribution du médicament sur des sites réservoirs n'a pas d'activité, le médicament s'accumule.

Les membranes biologiques sont lipophiles, les **molécules liposolubles** les franchissent donc plus facilement. Le passage des membranes biologiques dépend des modalités de transfert transmembranaires (actif, passif), de l'irrigation des tissus (débit sanguin, afflux), des propriétés physico-chimiques du médicament comme le poids moléculaire/ la lipophilie/ le degré d'ionisation. Un médicament sera normalement **un peu hydrosoluble** et **très liposoluble**. Un médicament ne doit **pas être ionisé** pour passer les barrières biologiques.

- ✓ **Toujours ionisées** : **pas** de diffusion passive, molécules **hydrophiles**.
- ✓ **Neutres (jamais ionisées)** : diffusent **facilement** à travers la bicouche, molécules **lipophiles**.
- ✓ **Ionisation dépend du pH** : seule la forme **non ionisée** pourra **diffuser** de façon passive.
 - **Acide faible** ($2,5 < pKa < 7,5$) : non ionisé dans l'estomac (*pH acide*) donc **absorption maximale**, et ionisé dans l'intestin (*pH basique*) → **Aspirine** résorbée dans l'estomac, action **rapide**. Mais peu de médicaments sont résorbés à partir de l'estomac.
 - **Base faible** ($6,5 < pKa < 11,5$) : ionisée dans l'estomac, **absorption max** au niveau de l'intestin car non ionisée → **Strychnine** résorbée dans le duodénum, action **différée**, dissociée en milieu acide.

Il y a plusieurs de types de **barrières** :

- ✓ **Endothélium fenestré (90%)** : espace entre les cellules endothéliales (*gap junctions*), sites **ordinaires** → passage **paracellulaire**.
- ✓ **Endothélium avec jonctions cellulaires étroites** : cellules très serrées, sites **spécialisés** (*SNC, prostate, œil, testicules*) → passage **direct** (*petites molécules lipophiles*), passage via des **pores** (*petites molécules hydrophiles*), passage **transcellulaire** (*cinétique d'ordre 1*).

Diffusion passive (le plus fréquent)	<p>Selon le gradient (<i>du plus concentrée vers le moins concentré</i>) jusqu'à l'équilibre, sans besoin d'énergie. Non saturable, non spécifique, sans compétition → régi par la loi de Fick, cinétique d'ordre 1. Molécules non ionisées, forme libre (<i>non lié à une protéine</i>) et liposolubles (<i>limitée par sb hydrophiles</i>). Pas de transporteur, 3 possibilités de passage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paracellulaire : La molécule passe par des jonctions entre 2 cellules disjointes (<i>sites ordinaires, gap junctions</i>). Utilisé par les molécules de petite taille, hydrophiles, non chargées et peu polaires. - Transcellulaire (<i>le plus courant, 90%</i>): La molécule traverse la cellule. Passage obligatoire pour les sites possédant un endothélium à jonctions serrées (<i>sites spécialisés</i>) → mécanisme de protection du SNC (<i>BHE</i>), seules les petites molécules liposolubles peuvent traverser la BHE, déficit de pénétration de nombreux médicament (<i>pompes d'efflux</i>). - Filtre poreux : Libre pour les petites molécules hydrophiles (<i>PM < 60'000 Da</i>) pas assez lipophiles et non fixées aux protéines plasmatiques . Ne dépend que de la taille des molécules (<i>glomérule</i>).
Diffusion facilitée = Transport actif indirect	<p>Selon le gradient (<i>du plus concentrée vers le moins concentré</i>) jusqu'à l'équilibre, sans besoin d'énergie car l'énergie est apportée par les gradients ioniques. Uniquement au niveau des structures protéiques. Traverse la membrane mais avec un faible rendement.</p>
Transport actif	<p>Indépendant du gradient de concentration, nécessite de l'énergie. Saturable, spécifique, sujet à compétition → régi par la cinétique Michaelienne d'ordre 0 (<i>linéaire</i>), concerne autres molécules et ions.</p> <p>Des transporteurs, pour un passage transcellulaire, sont présents au niveau de très nombreux tissus. Le rôle des transporteurs dépend de leur localisation tissulaire : dans l'<u>intestin</u> ils modulent la biodisponibilité, dans le <u>foie</u> ils exercent un rôle sur le métabolisme du médicament/ la</p>

	<p>sécrétion biliaire/ l'hépatotoxicité, et dans le <u>rein</u> ils agissent sur la sécrétion rénale et la néphrotoxicité → les transporteurs limitent l'absorption (<i>BHE</i>) et facilitent l'élimination (<i>foie, rein</i>) des médicaments. Leur rôle dépend aussi de leur localisation cellulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basolatérale : Au contact des capillaires sanguins, ils favorisent l'absorption (<i>extraction sang → cellules</i>). On y trouve le transporteurs d'influx de la famille des SLC dont les plus importants sont les OAT et les OCT. - Apicale : Ils favorisent l'extrusion (<i>sortie</i>) des médicaments de la cellule. On y trouve les pompes d'efflux de la famille ABC comprenant les P-glycoprotéines P (<i>ubiquitaire</i>) et les MRP. Certains sont impliqués dans la résistance à certains médicaments (<i>anti-cancéreux, anti-infectieux</i>) → les inhibiteurs de la P-glycoprotéine P (<i>Ritonavir, Verapamil, Jus de pamplemousse, Quinidine, Amiodarone, Clarithromycine</i>) sont utilisés pour favoriser l'activité de certains mdts, tandis que les inducteurs de la P-gp (<i>Millepertuis, Rifampine, Phénobarbital</i>) en fabriquent plus, augmentant l'élimination du médicament.
Exocytose & Endocytose	<ul style="list-style-type: none"> - Exocytose : mécanisme permettant d'entourer une molécule dans une vésicule afin de la faire sortir. - Endocytose : mécanisme inverse avec système de récepteurs et d'invagination de la membrane afin de pénétrer la cellule.

La **vitesse de diffusion** dépend de la surface d'absorption, du coefficient de perméabilité, du gradient de concentration. Les transporteurs ont plusieurs rôles : barrière à l'absorption des médicaments, déterminant de la distribution tissulaire, modulation du métabolisme, élimination des principes actifs.

2 - Absorption

1- Voies d'administration :

Voies générales (systémiques) : le médicament atteint la **circulation générale** et se réparti dans **tout l'organisme**. Comprend les voies intra-veineuse, intra-artérielle, sous-cutanée, intra-musculaire, nasale, sublinguale, orale et rectale.

Voies parentérales (*injection*)

Voie obligatoire pour tous les **médicaments non absorbés, inactivés** dans le tractus digestif, et dans les situations où l'**administration orale n'est pas possible** (*insuline, pénicille G*) ou pas fiable. Il existe cependant un risque septique, des possibilités de douleurs, des problèmes pour les personnes alitées, des risques pour les jeunes enfants et les sujets âgés.

Intra- Veineuse (IV)	Injection directe dans le compartiment central, dose administrée connue, réponse aux situations d' urgence, pas de phase d'absorption . Pour les molécules de haut poids moléculaire et les peptides (<i>non huileux</i>).
Voie sublinguale (voie orale par résorption)	Shunt toute la partie digestive en allant directement dans le sang, pas de dégradation digestive ni d'effet de premier passage → absorption quasi-totale du médicament dans le sang. Pour les substances à haut coefficient de perméabilité, action rapide, utilisable en d'urgence (<i>trinitrine dans le traitement de l'angor</i>).
Intra- Musculaire ou Sous- Cutanée	Auto-injection possible (SC), injection d'un volume limité de solution concentrée, la <u>vitesse d'absorption</u> dépend de la solubilité et du débit sanguin dans le tissu concerné (<i>muscle > tissus sous-cutané</i>), contre-indications IM pour les personnes âgées, alitées et les enfants. IM surtout pour formes retard, SC en pédiatrie (<i>suspensions, libération prolongée</i>).
Intra- Artérielle	Concentration plus élevée dans un compartiment pendant la durée de la perfusion (<i>cancérologie → voie locale</i>), exploration (<i>artériographie</i>). Pas de phase d'absorption.
Sous- Arachnoïde	Permet d'atteindre directement le SNC, rachinesthésie, anti-biothérapie, anti-cancéreux.
Intra- Péritonéale	Grande surface d'absorption, infectiologie, cancérologie.
Péridurale	Anesthésie du petit bassin et des membres inférieurs.