

# **Tut'Rentrée 2016**

## **UE 6**

### **Initiation à la connaissance du médicament**

# PRINCIPES PHARMACOCINTÉTIQUES

## Plan de cours

### I – Introduction et généralités

- a) Définition PK
- b) Objectifs PK

### II – Membranes et passages cellulaires

- a) Modalités du passage
- b) Mécanismes des passages
- c) Particularités histologiques

### III – Grandes voies d'administrations médicamenteuses

### IV – Paramètres pharmacocinétiques

# **Définition du médicament extrêmement approximative**

# I - INTRODUCTION

## A) Définition de la pharmacocinétique (= PK)

- Etude du devenir **quantitatif** et **qualitatif** du médicament dans l'organisme.
- Principes pharmacocinétiques basés sur la mesure des **concentrations** sanguines du médicament.
- Evaluation et 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**.

# I - INTRODUCTION

## B) Objectifs de la pharmacocinétique

- 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 médicaments 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 contre les autres (= *tight junction*).
- Le médicament, de faible poids moléculaire ou non, doit **traverser** les cellules, c'est à dire la membrane cytoplasmique et les autres composants cellulaires, pour se mouvoir d'un compartiment de l'organisme à un autre.

# II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

## A) Modalités du passage

### 2) Passage paracellulaire

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

# II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

## A) Modalités du passage

### 3) Filtre poreux

- Présent au niveau du **glomérule** rénal, épithéliums percés d'orifices.
- Laisse passer les molécules de taille inférieure au diamètre du pore, généralement d'un PM inférieur à **68 kDa**.
- Permissif aux médicaments **non liés** aux protéines plasmatiques, PM généralement compris entre 150 et 3 000 Da.

# II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

## *B) Diffusion passive*

- Diffusion majoritaire dans l'organisme.
- Dépend du PM du médicament concerné, les médicaments de faible poids moléculaire diffusent plus facilement que ceux de haut poids moléculaire.
- Ne nécessite **pas d'énergie**, **non saturable** et selon le **gradient** de concentration du médicament de part et d'autre de la membrane impliquée +++
- Concerne les principes actifs **liposolubles**, **non ionisés** et sous forme **libre** +++

# II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

## *B) Diffusion passive*

- 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 (gradient de pH du tractus digestif, la résorption du médicament dépendra de sa formulation galénique ainsi que des caractéristiques chimiques du principe actif).

# II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

## B) Diffusion passive

### HORS PROGRAMME ; MOYEN MATHÉMATIQUE

- Principe de diffusion de la matière selon la première loi de **Fick**, dans un milieu B contenant une molécule A de concentration donnée :

$$J = -D \cdot \frac{\Delta C_a}{\Delta x}$$

- Avec :
  - $C_a$  : la concentration de la molécule A à un temps « t » donné
  - D : le coefficient de diffusion de A dans B (une constante)
  - x : distance entre deux points quelconques dans le milieu B
- *Flux de particules* de A à travers une surface S quelconque, c'est-à-dire le nombre de particules de A traversant cette surface par unité de temps pour diffuser dans B

## II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

### *C) Diffusion active (= transport actif)*

- Concerne majoritairement le transport **d'ions** à travers l'organisme (Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>...).
- **Opposée** en TOUT point à la diffusion passive +++.
- **ATP** dépendant, fonctionne malgré un éventuel gradient de concentration **défavorable**.
- Suit une cinétique enzymatique **Michaélienne** ; sujette à la **saturation**, une vitesse de transport maximale et d'éventuelles **compétitions** entre les médicaments.

## II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

### C) Diffusion active (= transport actif)

- La **localisation** des transporteurs sur la cellule va influencer leur fonction :
  - Pôle **basolatéral** : extraction du médicament (généralement extraction depuis la lumière intestinale) = rôle **d'influx**.
  - Pôle **apical** : sécrétion du médicament dans la lumière du milieu environnant = rôle **d'efflux**.
- Les transporteurs sont généralement localisés au niveau des **entérocytes** (limitent l'absorption), des **tubules rénaux** (favorisent la sécrétion) et de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** (meilleure protection des sites).

## II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

### C) Diffusion active (= transport actif)

SLC (Solute Carrier)	ABC (ATP-Binding Cassette)
Pôle basolatéral (= influx)	Pôle apical (= efflux)
OAT / OCT (Organic Anion/Cation Transporter)	P-gP / MRP (MultiResistanceProtein)

- L'action de certains médicaments va **moduler** l'activité de ces transporteurs.
- Exemple de problèmes de **résistance** rencontrés dans certaines chimiothérapies avec l'expression des P-gP → sortie du médicament de la cellule et baisse de l'effet du traitement.

## II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

### *D) Diffusion facilitée*

- Concerne le transport de molécules **simples** comme les AA, le glucose, la DOPA (précurseur de la dopamine).
- Suit le **gradient** de concentration mais nécessite des **transporteurs** spécifiques saturables +++.

# II - MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

## *E) Barrière hémato-encéphalique (BHE)*

- Constituée de jonctions cellulaires **serrées** (= tight junction).
  - Présente de **nombreux** transporteurs (OAT, P-gP, MRP) jouant un rôle fondamental dans la protection des tissus nerveux centraux.
  - Son rôle de protection peut **nuire** à la prise d'un traitement.
  - Son altération par des états pathologiques (cancers, **méningites inflammatoires**) favorise le passage du médicament et peut provoquer l'apparition **d'effets secondaires** indésirables (toxicité par surdosage).
- +++

# QCM SAUVAGE

- A propos des affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) ?
  - A. Les pompes d'efflux, comme la P-gP, peuvent diminuer l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie.
  - B. La diffusion passive est consommatrice d'ATP.
  - C. Une molécule non ionisée, de faible poids moléculaire et hautement liposoluble pourra diffuser à travers une membrane cellulaire.
  - D. Le transport actif d'un médicament ne pourra pas s'effectuer contre son gradient de concentration de part et d'autre d'une membrane cellulaire.
  - E. Toutes les propositions suivantes sont fausses.

# RÉPONSE DU QCM SAUVAGE

- A. Les pompes d'efflux, comme la P-gP, peuvent diminuer l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie.
- B. La diffusion passive est consommatrice d'ATP.
- C. Une molécule non ionisée, de faible poids moléculaire et hautement liposoluble pourra diffuser à travers une membrane cellulaire.
- D. Le transport actif d'un médicament ne pourra pas s'effectuer contre son gradient de concentration de part et d'autre d'une membrane cellulaire.

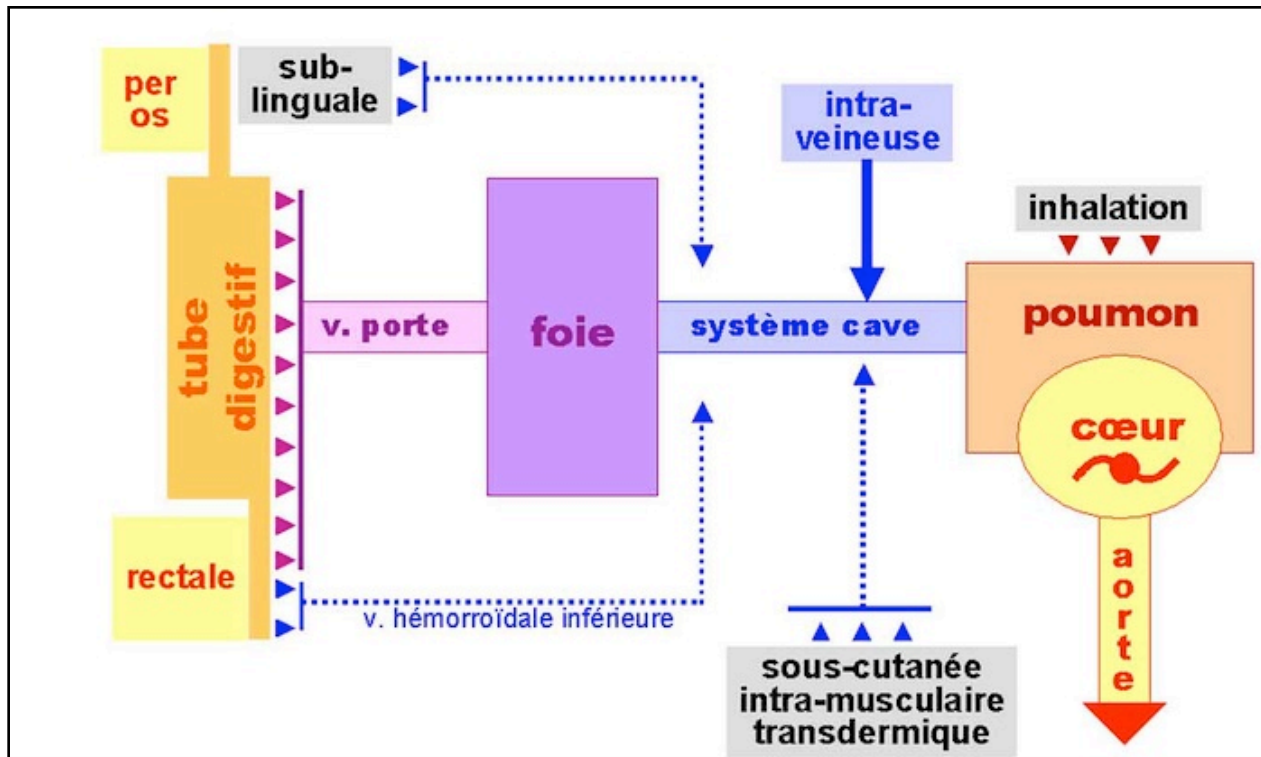
Réponse : AC

# 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**.
- **L'étape d'absorption ne concerne pas la voie intraveineuse (revu plus loin).**

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## A) Voie orale



# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## A) Voie orale

- **Principale** voie d'administration de médicaments.
- Emprunte le chemin du **tractus digestif** (cavité buccale, œsophage, estomac, duodénum...)
- Principe actif **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)

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## A) Voie orale

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

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

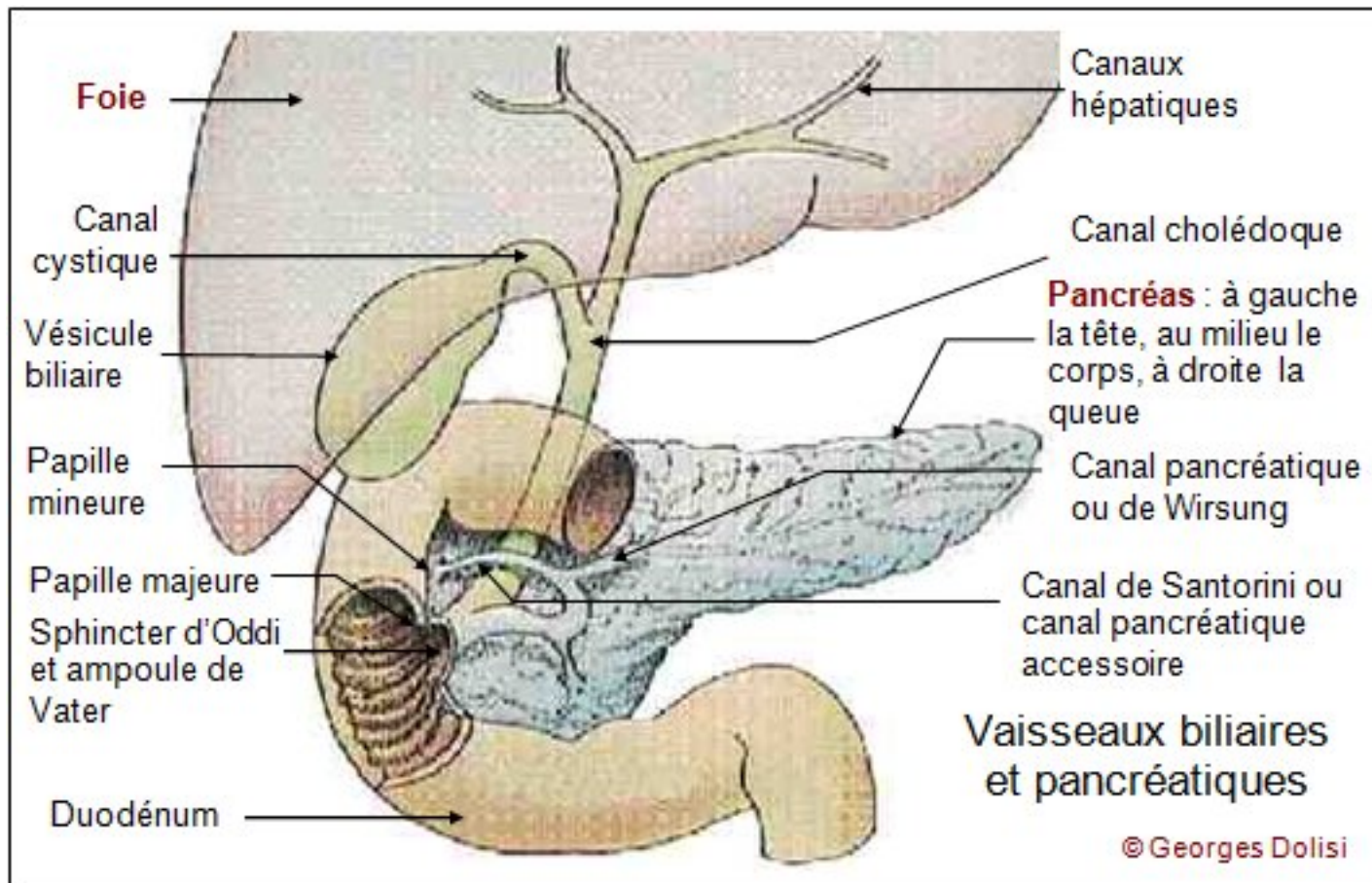
## A) Voie orale

### EFFET DE PREMIER PASSAGE HÉPATIQUE (EPPH) +++

- Processus physiologique hépatique pour les médicaments administrés sous voie orale
- Se manifeste à travers deux phénomènes :
  - **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.
  - **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).

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## A) Voie orale



# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## A) Voie orale

### EFFET DE PREMIER PASSAGE HÉPATIQUE (EPPH) +++

- Conséquences de l'EPP
  - Baisse de la biodisponibilité d'un médicament ( = quantité de médicament qui rejoint la circulation générale plus faible que la quantité administrée)
  - Si EPP trop important pour un médicament donné, la voie orale deviendra inutilisable ; nécessité de passer par IV, IM, SC ...
  - Nécessaire à l'activation de « pro-drug »

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## *B) Voies parentérales*

- 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...)
- Présentent des inconvénients : **douleur** plus ou moins importante et **risque septique** (= risque infectieux) majoré +++

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## B) Voies parentérales

### 1) Voie intraveineuse (IV) +++

- Voie extrêmement importante si **urgence** vis à vis du patient ++
- Dosage médicamenteux extrêmement **précis**, 100% de la dose administrée rejoint la circulation systémique (= **biodisponibilité de 100%**) +++++
- Doses injectables **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**)
- Douleur, risque d'infection.

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## B) Voies parentérales

### 2) Voie intramusculaire (IM) +++

- Injections réalisées sur de grands sites (deltoïdes postérieurs, fessiers) pour éviter une lésion nerveuse ++
- La contraction musculaire augmente l'absorption du médicament et favorise son passage dans la circulation générale → ne convient PAS au patient alité.
- Doses injectables plus importantes que pour l'IV.

### 3) Voie sous-cutanée (SC) +++

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

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## B) Voies parentérales

### 4) Sub-linguale

- Shunt du TD par le système cave supérieur et redistribution systémique
- Surface d'absorption **restreinte**; administration de petites quantités de médicaments
- **AUCUN EPP +++++**
- Indiquée si **urgence** (angine de poitrine par exemple)

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## B) Voies parentérales

### 5) Voie rectale

- **Shunt** du TD par le système **hémorroïdal inférieur** et redistribution systémique.
- Permet de contourner le foie et ainsi **baisser l'EPPH** +++
- Absorption rectale **aléatoire** et mal contrôlée.
- Effet **local** ou **systémique** +++

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## B) Voies parentérales

### 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'œstrogènes ou de morphiniques (fentanyl)

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## *B) Voies parentérales*

### *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 héhéhé) et en pneumologie.
- Tailles particules différent selon les médicaments ; plus la particule est fine, plus l'action du médicament est poussée dans l'arbre bronchique.

# III – GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

## *B) Voies parentérales*

### *10) Autres*

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

# QCM SAUVAGE

- Lorsque Joanna a malheureusement appris qu'elle serait tutrice de SSH, la pauvre a vomi pendant les 4 jours qui ont suivi la nouvelle. Inquiétée, elle va consulter son médecin :
- A. Le médecin lui prescrit des antiémétiques administrables par voie orale, ce qui ne présente aucune contre-indication avec les reflux gastriques incessants de Joanna.
  - B. Joanna se décide à prendre un traitement administrable par voie intraveineuse, elle est ainsi certaine que 100% de la dose du médicament rejoindra sa circulation générale.
  - C. Le sort s'acharne ; son médecin lui diagnostique également une méningite inflammatoire qui ne fera que diminuer la perméabilité de sa BHE.



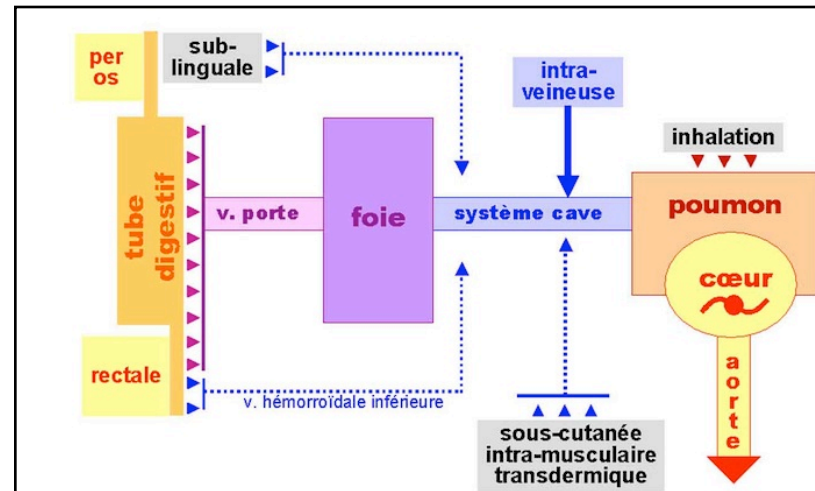
# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

- 4 étapes = **ADME**
  - Absorption
  - Distribution
  - Métabolisation
  - Elimination
- Etapes **CONCOMITANTES** +++

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## 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).



# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## A) Absorption

- L'absorption digestive dépend de plusieurs facteurs :
  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)

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## *B) Distribution*

- Le médicament est maintenant présent dans la **circulation générale**.
- Correspond aux **échanges** entre le sang et les tissus ciblés par le médicament.
- Constituée de deux étapes :
  - L'étape **plasmatique**
  - L'étape **tissulaire**

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## B) Distribution

### 1) L'étape plasmatique

#### a) Activation du médicament par enzymes plasmatiques

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

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## B) *Distribution*

### 1) *L'étape plasmatique*

#### 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 à un état d'équilibre.

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## B) *Distribution*

### 1) *L'étape plasmatique*

#### b) *Liaison aux protéines plasmatiques*

##### √ *Caractéristiques*

- Elle 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 une hausse (maladie de Kahler)

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## B) Distribution

### 1) L'étape plasmatique

#### b) Liaison aux protéines plasmatiques

##### √ 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 +++

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## B) Distribution

### 2) L'étape tissulaire

- Elle dépend :
  - **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)

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) *Métabolisme*

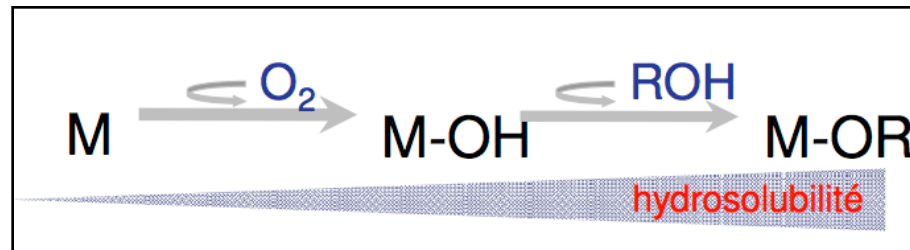
- L'étape du métabolisme correspond à la transformation chimique du médicament en divers métabolites.
- Métabolite :
  - Molécule(s) issue(s) de la métabolisation d'un principe actif (assimilé comme une « molécule mère »)
  - Souvent **moins actif** sur un plan pharmacologique que la molécule mère
  - Peuvent être **toxiques** +++
- **Sensible à l'état du foie.**

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) Métabolisme

### 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 à cette étape.
- La métabolisation rend les molécules plus **HYDROSOLUBLES** +++
- Métabolisation **NON** obligatoire (si médicament assez hydrosoluble, alors élimination directe) +++



# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) Métabolisme

### 2) Localisation

- L'organe le plus important pour la métabolisation est le **foie**, mais métabolisation également présente dans le TD, le sang, le placenta ...
- Une molécule peut subir successivement plusieurs transformations, il en découlera une cascade de métabolites.
- Le cytochrome qui joue un rôle majeur dans la métabolisation = **CYP 3A4** +++ ~ 50% des métabolisations (CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2C9)

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) *Métabolisme*

### 2) *Localisation*

## **RÔLE DU CYTOCHROME P450 (= CYP 450)**

- Biotransformations de substances endogènes :
  - Cholestérol
  - Vitamines
  - Hormones stéroïdiennes
  - Acides biliaires

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) Métabolisme

### 3) Réactions (indépendantes ou couplées ; si couplées = I puis II)

#### a) Fonctionnalisation (phase I)

- Création d'un groupement fonctionnel sur la molécule mère (**hydroxylation, réduction, hydrolyse**)
- Oxydations réalisées par le CYP 450

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) Métabolisme

### 3) Réactions (indépendantes ou couplées ; si couplées = I puis II)

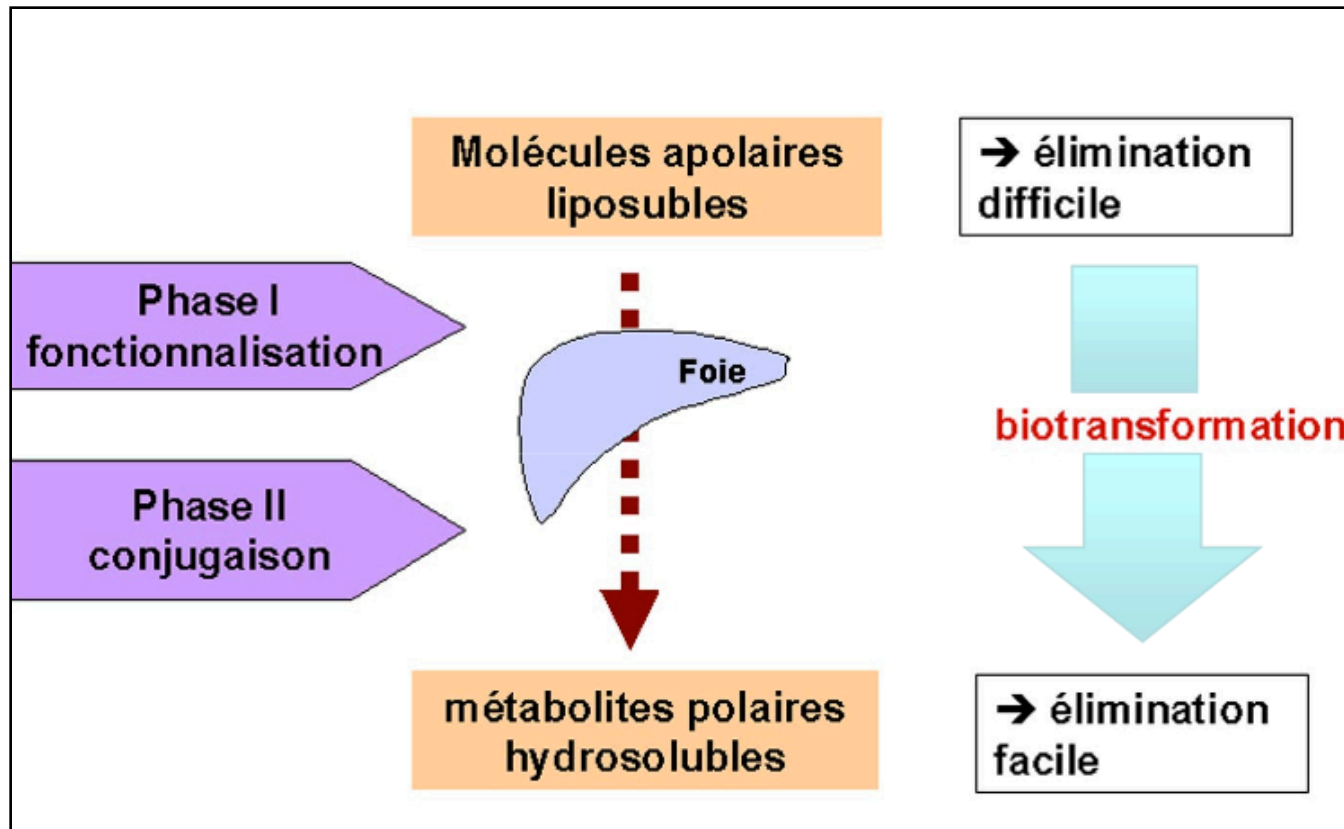
#### a) Conjugaison (phase II)

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

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) Métabolisme

### 3) Réactions (indépendantes ou couplées ; si couplées = I puis II)



# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) *Elimination*

- Concerne un médicament ou un métabolite.
- Voie rénale largement majoritaire +++
- D'autres voies également : fèces, voie lactée, excrétion biliaire ...

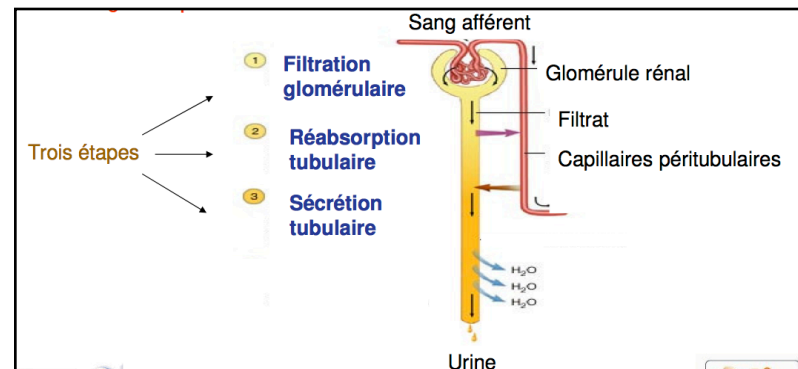
# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) *Elimination*

### 1) *Elimination rénale*

#### a) *Filtration glomérulaire*

- Pour les molécules de PM inférieur à 68 kDa
- Médicaments liés sont NON filtrés
- Principe de diffusion passive +++



# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) *Elimination*

### 1) *Elimination rénale*

#### b) *Sécrétion tubulaire*

- Utilisation de transporteurs +++
- 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.

# IV – GRANDES ÉTAPES PHARMACOCINÉTIQUES

## C) *Elimination*

### 1) *Elimination rénale*

#### c) Réabsorption tubulaire

- Substances filtrées ou sécrétées dans la lumière tubulaire peuvent être réabsorbées
- Diffusion passive +++
- Conditionnée par la liposolubilité des molécules et leur ionisation ; rôle du pH de l'urine
- Modification du pH parfois mise à profit en thérapeutique (inversion de l'acidité ou basicité).