

INTRODUCTION

L'administration d'un mdc (avec ses PA) en dose unique ou en doses répétées, sous une forme pharmaceutique adaptée à la **situation du patient et aux propriétés du médicament**, a pour but d'obtenir un effet **pharmacothérapeutique**.

Entre le moment de l'administration du PA et celui de l'obtention de l'effet, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées **en 3 phases** :

- ❖ Phase Biopharmaceutique
- ❖ Phase Pharmacocinétique
- ❖ Phase Pharmacodynamique

PHASE BIOPHARMACEUTIQUE

- ❖ **Libération (1^{er})** : 1^{ère} étape de la **mise à disposition du PA** après l'administration **extravasculaire** d'une forme pharmaceutique solide
 - libération rapide
 - libération prolongée
- ❖ **Dissolution (2^e)** :
 - Pour pouvoir **traverser les membranes**, le PA doit être dispersé à l'état de **molécules**
 - **Vitesse** de dissolution dépend des **caractéristiques du PA** et aussi **du site de l'absorption**

PHARMACOCINETIQUE (PK)

A) DEFINITION

C'est le **devenir du mdc dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination**. On étudie :

- ❖ L'évolution des **concentrations sanguines** du mdc dans l'organisme au cours du temps
- ❖ Les **processus physiologiques impliqués**.
- ❖ Les **situations (physio, patho, ou environnementales)** pouvant modifier les concentrations en mdc.
- ❖ Définir la **relation DOSE-CONCENTRATION**

- ❖ **OBJECTIF ULTIME** : détermination des modalités d'administration du mdc chez le sujet traité = **posologie**

≠/ PD : étudie les effets des mdc sur leur cible et en fonction des concentrations obtenues et précise de la relation dose-concentration-effet !

- ❖ **Qu'est-ce qu'on étudie vraiment ?**

Le médicament est une substance **exogène** (xénobiotique) qui lorsqu'il pénètre, a pour but ultime d'être éliminé par l'organisme.

Son devenir comprend **4 ETAPES CONCOMITANTES +++** :

- ❖ **Absorption** (pénétration) dans l'organisme : mesure le passage des mdc dans le sang
- ❖ **Distribution** (diffusion) dans l'organisme : mesure le passage des mdc dans les tissus
- ❖ **Métabolisme** (biotransformations) : ensemble des mécanismes visant à rendre + hydrosoluble le mdc. Ses sites principaux sont l'intestin, le foie et le rein
- ❖ **Elimination** : rénale ou hépatique

Les étapes d'ADME **coexistent dans le temps** mais ne sont pas systématiquement toutes impliquées pour un mdc donné.

L'absorption concerne toutes les voies **d'administration à l'exception de la voie IV**.

Les étapes **A, D et E nécessitent le franchissement des barrières physiologiques**.

B) PRINCIPAUX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

- ❖ La **Biodisponibilité (F)**
- ❖ **Le Volume de distribution (Vd)**
- ❖ **La Clairance (ClT)**
- ❖ **La demi-vie (t_{1/2})**

C) LES PRINCIPALES VOIES D'ADMINISTRATION

Voie générale	Voie locale ou in situ
- intra-veineuse / intra-artérielle	- inhalée
- sous-cutanée et intramusculaire	- voie oculaire / intra-oculaire
- nasale, sublinguale, orale (ou per os), rectale	- voie cutanée ou transdermique
	- intra-articulaire et intra-thécale

- Passage des barrières physiques de protection de l'organisme. La barrière digestive comporte des microvillosités. *Les capillaires sanguins des villosités absorbent les molécules nutritives et les envoient dans le sang*

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) MODALITES DE PASSAGE

Notions préalables

- ❖ Le passage des molécules à travers les membranes va dépendre de :
 - Poids moléculaire et conformation spatiale
 - Degré d'ionisation
 - Hydro vs lipo-solubilité des formes ionisées et non ionisées
 - Liaisons aux protéines plasmiques et/ou celles tissulaires et/ou cible pharmacologique

✚ Franchissement des membranes biologiques dépend de :

- ❖ **Modalités de transfert transmembranaire** (actif, passif)
- ❖ **Liaison aux protéines plasmiques ou tissulaires**
- ❖ **Irrigation des tissus**
- ❖ Propriétés **physico-chimiques** (PM, lipophilie, degré d'ionisation)

Echanges libres **bidirectionnels, non saturable, non soumis à compétition.**

Plusieurs modalités possibles :

- ❖ Passage **transcellulaire pour les jonctions serrées** (=tight junction) (obligé par sites protégés tel que le cerveau)
- ❖ Passage **paracellulaire / cellules disjointes** (=gap junctions)
- ❖ Utilisation des filtres poreux (pores) présents dans **certaines épithéliums = passif**
 - **Glomérule Rénal +++**
 - Molécule **PM < 60 kDa**
 - Permissif aux médicaments **NON LIES**
 - Dépend **que** de la taille des molécules

B) DIFFUSION PASSIVE (SANS BESOIN D'ENERGIE)

- ✚ **Majoritaire dans l'organisme**
- ✚ **Selon le gradient de concentration**
- ✚ **Echanges libres bidirectionnels, non saturable, non soumis à compétition**

Processus selon la loi de Fick :

- ❖ **Poids moléculaire**
- ❖ Selon le sens **du gradient de C°** (du + concentré vers le - concentré)
- ❖ **Pas besoin d'énergie = Passive**
- ❖ **Non spécifique, non saturable**
- ❖ **Pas de compétition**

La vitesse de diffusion dépend de la surface d'absorption S, du coefficient de perméabilité (Kp, dépend de la taille et de la liposolubilité de la molécule) et du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane.

$$\rightarrow \text{Flux net} = Kp \times S \times \Delta C$$

Importance du pH :

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/basicité de l'environnement
- ➔ Un acide faible s'accumule dans un compartiment basique
➔ Une base faible s'accumule dans un compartiment acide

C) TRANSPORT ACTIF

Présence d'un transporteur membranaire :

- ATP dépendant
- Indépendant du gradient de concentration = même si défavorable
- Spécifique, saturable et soumis à compétition
- Cinétique de type michaelienne

Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules

- La **localisation** des **transporteurs** sur la cellule va influencer leur fonction :

- Pôle **basolatéral** = rôle **d'influx**
- Pôle **apical** = rôle **d'efflux**

Les transporteurs sont généralement localisés au niveau : des **entérocytes**, des **tubules rénaux**, des **canalicules biliaires**, du **placenta** et de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)**.

SLC	ABC
Pôle basolatéral	Pôle apical
OAT & OAT	P-gp, MRP

D) DIFFUSION FACILITEE = TRANSPORT ACTIF INDIRECT

- 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 +++
- Energie apportée par les gradients ioniques de part et d'autre de la mb
- S'effectue à travers les structures protéiques

E) BARRIERE HEMATO ENCEPHALIQUE ou BHE (BHMéningée)

- Jonctions cellulaires serrées
- Seules les molécules de petite taille et/ou très liposolubles
- Protection efficace du SNC mais déficit de pénétration de nbrx médicaments
- Passage possible des médicaments lors d'altérations pathologiques de la BHE (méningite inflammatoire ++, cancer) ou physiologiques (chez le nouveau né)

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

A) VOIE ORALE = VOIE ENTERALE = VOIE DIGESTIVE

1) Plus importante de ces voies = VOIE ORALE = VOIE DIGESTIVE = PER OS

- ❖ **Principale** voie d'administration de médicaments.
- ❖ Emprunte le **tractus digestif**
- ❖ Principe actif **solubilisé** dans l'estomac ou l'intestin selon son degré d'ionisation et ses caractères chimiques
 - Base faible plutôt résorbée dans le **duodénum** / intestin
 - Acide faible plutôt résorbée dans **l'estomac** (action rapide)

AVANTAGES

INCONVENIENTS

Facilité d'emploi	Irritation du tractus digestif
Bonne observance du trt	Contre indiquée si syndrome de malabsorption intestinale

Voie généralement préférée	Impossible si patient dans le coma
Effet systémique ou local	Non adaptée pour l'urgence
Coûts amoindris	Formule organoleptique parfois désagréable

B) ADMINISTRATION PAR VOIES PARENTERALES :

- ❖ **Parentérale signifie que l'administration se fait en dehors du tractus digestif**

Voie veineuse	❖ La voie IV permet d'administrer de <u>manière précise l'ensemble du médicament</u> directement dans le compartiment central. Ça permet à cette voie IV d'être considérée comme une <u>voie d'urgence prioritaire</u>
Voie musculaire	❖ Limitation du volume à injecter

Ici, la vitesse d'absorption va dépendre de différents facteurs :

- ❖ **Degré de solubilité du mdc**
- ❖ **Débit sanguin dans le tissu**

Voie intra-artérielle	<i>Utilisation : oncologie, artériographie</i>
Voie sous arachnoïdienne	Dans le SNC, pour éviter la barrière hémato-méningée (BHE) qui s'oppose à la diffusion de nombreux xénobiotiques
Voie intrapéritonéale	Injection de médicament dans le péritoine
Voie péridurale	<i>concerne essentiellement le bassin jusqu'aux membres inférieurs</i>
Voie rectale	Avantage : shunte l'effet de <u>premier passage hépatique</u> (Passage d'une partie non quantifiable du PA par les voies hémorroïdaires inférieures #UE9)
Voie nasale	→ Au départ action locale ou systémique
Voie pulmonaire	→ Traitement locorégional

C) ADMINISTRATION A TRAVERS LA PEAU

Tout à l'heure, quand on a parlé des injections, on a parlé de **transdermique** ou **sous-cutané** où l'on fait une effraction de la peau : on passe à travers le derme pour délivrer le médicament.

Là il s'agit simplement de **placer sur la peau** soit de la pommade soit un patch

Pommade	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Administration per-cutanée ou transdermiques ❖ Permet une surface importante de contact entre le PA et la peau <p>Attention chez l'enfant car la peau est beaucoup plus perméable et le PA passe en plus grande quantité.</p>
Patch	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Utilisation avec les hormones : apport contrôlé et continu dans le sang à observance = Libération progressive
Vaccination	

Voie conjonctivale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Administration par collyre au niveau des yeux <p><i>Ex : médicaments béta-bloquants lorsque les malade ont un glaucome (hypertension) au niveau des yeux</i> Possibilité de passage systémique</p>
Voie vaginale	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Administration du PA avec des ovules ou comprimés vaginaux

PHARMACOCINETIQUE

I. ABSORPTION

L'absorption correspond au passage du médicament (principe actif) de son site d'administration à la circulation générale :

- ✓ Mesure le passage du médicament dans le sang
- ✓ Concerne **toutes les voies SAUF LA VOIE IV +++**
- ✓ Peut s'accompagner d'une perte de mdc
- ✓ Peut être limitante
- ✓ Passif ou actif... (dépend de la membrane)

A) ABSORPTION DIGESTIVE (= ENTERALE)

- ✓ Pénétration du médicament dans l'organisme (circulation sanguine) après administration orale
- ✓ Caractérisée par la **biodisponibilité orale**
- ✓ Peut avoir lieu à **tous les niveaux** du TD
- ✓ Est influencée par les **propriétés** :
 - **Du médicament** : physico-chimiques (PM, degré d'ionisation/pH), hydro/liposolubilité, taille.
 - **De la membrane biologique** : surface, perméabilité, vascularisation (grêle > duodénum > estomac)
 - **Galéniques** : dégradation des polypeptides (insuline), formes gastro résistantes, substrat de transporteurs du tractus digestif
 - **Du patient** : pH digestif, vitesse de vidange gastrique, motilité intestinale, prise associée de mdc (pansements digestifs), pathologies avec diarrhées, vomissements...

B) EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE +++

- ➔ Perte de médicament disponible dans le sang avant son arrivée dans la circulation générale
- ➔ L'EPPH est :
 - ✓ **Maximal pour la voie orale** /autres voies non orales
 - ✓ **Réduit par voie sublinguale** => Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPH
 - ✓ Peut être **activateur**
 - ✓ Passage généralement d'un mdc actif à des métabolites inactifs ou toxiques

L'EPPH va dépendre de l'activité enzymatique du foie, il est variable car il dépend de la génétique et il est sensible aux facteurs environnementaux.

Conséquences :

- ✓ Baisse de la biodisponibilité (quantité de PA dans la circulation générale)
- ✓ Si EPPH trop important ➔ passage par une voie autre que orale
- ✓ Nécessaire à l'activation des pro-drug (codéine..) +++++

C) CYCLE ENTERO-HEPATIQUE

C'est la **boucle de réabsorption** du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile. Trajet : Le médicament est résorbé ➔ système porte ➔ foie ➔ bile ➔ duodénum.

RECAP AVANTAGES/INCONVENIENTS DE LA VOIE ORALE

AVANTAGES

voie la plus facile en règle générale.	Elle supprime les risques des voies injectables
si le médicament a une résorption correcte et rapide	Contribue à une sortie plus rapide des unités de soins intensifs
Coûtent généralement moins cher.	

INCONVENIENTS

Effet de 1er passage hépatique	Latence à la résorption du traitement
Il faut avoir des formes adaptées pour éviter la destruction par les sucs digestifs	Irritation du tube digestif due au médicament lui-même
Impossible à utiliser si coma, difficilement si vomissements	Goût désagréable, manque de formulations pédiatriques
Interférences possibles avec l'alimentation, les boissons	

D) BIODISPONIBILITES & BIOEQUIVALENCE

1) Biodisponibilité

- ❖ fraction de la dose administrée qui va être absorbée par une voie d'administration donnée
- ❖ Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnée) : 0 à 100% (IV)
- ❖ C'est la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.

$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC per os}}{\text{AUC IV}}$$

♥ FRACTION + VITESSE ♥

2) Biodisponibilité absolue

- ❖ La voie IV est la seule façon **d'administrer le médicament à 100%** dans le sang.
- ❖ **IV = Voie de référence**
On fait une administration par voie IV et on administre la même dose par voie orale. On mesure ensuite la surface sous la courbe des concentrations dans le sang et on fait le rapport.
- ❖ La **biodisponibilité absolue** c'est celle qui est calculée

en faisant la comparaison d'une **voie d'administration** par rapport à la **voie IV**.

Ou bien : si les doses ne sont pas les mêmes, on va appliquer un facteur correctif

→ Ceci permet de **rééquilibrer et d'éviter les erreurs** dans le calcul.

$$F = \frac{\text{AUC}_{po} \times D_{iv}}{\text{AUC}_{iv} \times D_{po}}$$

♥ F = biodisponibilité absolue ♥

Biodisponibilité relative

- ❖ Ici, la référence n'est pas la voie IV car elle n'existe pas ou n'est pas disponible : on compare à la voie d'administration la plus ancienne (ex : le princeps) on va l'appeler F'

3) Bioéquivalence

- ❖ Paramètre utilisé pour attribuer le titre de générique à une molécule.
- ❖ Veut dire que **AUC, Tmax et Cmax** du PA sont très similaires pour les deux formes pharmaceutiques
- ❖ Le médicament générique est un médicament qui a le même PA que le princeps : on doit prouver que le générique donne la même exposition au PA que le princeps en termes d'efficacité et de tolérance. On compare :

BIODISPONIBILITEAUCBIOEQUIVALENCE :AUC

Tolérance, toxicité et efficacité identiques Tmax : temps pour atteindre Cmax

Cmax : concentration maximale en médicament pour une même dose

Deux médicaments sont **bioéquivalents** si leurs **biodisponibilités**, après une même dose molaire, soient à ce point semblable qu'ils produisent en réalité les mêmes **effets**, en termes **d'efficacité** et de **tolérance**.

BIOEQUIVALENCE = SUR 3 CRITERES ≠ BIODISPONIBILITE = 1 CRITERE

I. DISTRIBUTION (non obligatoire)

La distribution est le processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes. Elle mesure le passage du médicaments dans le sang. Elle se décompose en 2 phases (vues en dessous).

- ❖ Paramètre pharmacocinétique principal de la distribution : **Le volume apparent de distribution (Vd)**. pourra être modifié par l'**obésité** ou l'état **d'hydratation** du patient.

A) DEFINITION

Elle correspond à la **répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes**, à partir du compartiment vasculaire (donc mesure par injection IV+++)
donnant lieu à 2 phases :

- 1) **Distribution sanguine ou plasmatique** = Liaison ou non aux protéines plasmatiques
 - 2) **Diffusion dans les tissus** (vers les différents organes)
- ❖ *Mais on décrit quoi ?* La **vitesse et l'importance de la distribution** d'un médicament vers un tissu
 - ❖ *Déterminée essentiellement par quoi ?* **Dissolution du mdc dans les graisses et sa liaison aux protéines +++**
 - ❖ Les 3 choses facteurs qui vont jouer sur la distribution :

Passage transmembranaire	❖ Lipophilie +++ ❖ Transporteurs
Perfusion tissulaire	
Fixation réversible au du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires	

- Les **intérêts d'étudier la distribution d'un médicament** :
- ❖ **Influence** :
 - La demi vie d'élimination
 - La rémanence
 - La rapidité d'action ++

B) DISTRIBUTION SANGUINE

Le mdc peut exister sous **2 formes** dans le sang :

- ✚ **Liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques (**globule rouge ou albumine**)
- ✚ **LIBRE**, non liée = forme hydrosoluble dans le sang

La liaison aux protéines plasmatiques **ne concerne pas tous les mdcs**.

FORME LIEEE	FORME NON LIEE = FRACTION LIBRE
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Non diffusible ✚ Saturable ✚ Non éliminable (le rein bloque les prot) ✚ Pas d'activité pharmacologique +++ ✚ Libération progressive du PA. Solidité de la liaison différente selon les modalités de fixation (réversibilité différente) 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Diffusible (pas la forme liée+++) ✚ Biotransformable (par foie) ✚ Éliminable ✚ Activité pharmacologique +++
➔ <i>Liaisons covalentes = les + fortes ➔ beaucoup de mal à quitter la protéine</i>	

1) Cinétique d'association et de dissociation

- ✚ Rend compte des **forces de fixation en présence**
- ✚ Cinétique d'association définie par une **constante d'association**. + elle est forte, + le mdc va se fixer **rapidement** et avec une **forte affinité** sur sa cible
- ✚ Cinétique de **dissociation** définie par une **constante de dissociation** pour redonner un substrat libre.

Si constant d'association > celle de dissociation ➔ mdc reste longtemps sur sa protéine et qui **sera libéré tardivement** ou dans le pire des cas, **lié irréversiblement (exceptionnel)**

2) K, rapport entre la constante d'association et de dissociation & fu, fraction libre

- ❖ + K est important, + la liaison est stable (car $k_a > k_d$)

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

- ❖ Exprime l'**affinité d'un PA donné pour un récepteur**

- ❖ Calcul de la fraction libre f_u par rapport à la fraction liée f

Fraction liée = concentration de médicament fixée par rapport à la concentration

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

de mdc totale

- ❖ **Médicament total** = fraction libre (f_u) + fraction liée (f) $\rightarrow 1-f = f_u$

Cette liaison aux protéines influence largement le **passage transmembranaire**.

3) Protéines présentes dans la diffusion sanguine

- ✚ **Albumine** +++ (plus fréquente, différente chez le fœtus et l'adulte)
- ✚ L'alpha-1-glycoprotéine acide = rosomucoïde (en quantité < albumine)
- ✚ Gammaglobulines (osef)
- ✚ Lipoprotéines (osef)

PATHOLOGIE : Syndrome néphrotique. Albumine éliminée en grande partie par le rein, l'alpha-1-glycoprotéine acide va compenser en modifiant la PK des PA.

4) Caractéristiques des liaisons

- ✚ **Rapides** (en général)
- ✚ **Réversible** (majoritairement)
- ✚ **Spécificité** variable
- ✚ Possiblement **saturables** (induisant des **compétitions** donc interactions+++)

C) DISTRIBUTION TISSULAIRE

La fraction libre dans les tissus :

- ✚ Se **fixe de manière spécifique**
- ✚ Se **fixe de manière non spécifique** \rightarrow éventuelle toxicité (car accumulation du mdc dans l'organisme)

Les facteurs influençant la diffusion de la fraction libre sont :

- ✓ **L'affinité** (tissus-protéines plasmatiques)
- ✓ **L'irrigation** des organes
- ✓ **Les caractéristiques** du PA
- ✓ **La structure** des barrières tissulaires

1) Distribution et élimination Restrictive ou Non Restrictive & Liaison aux protéines

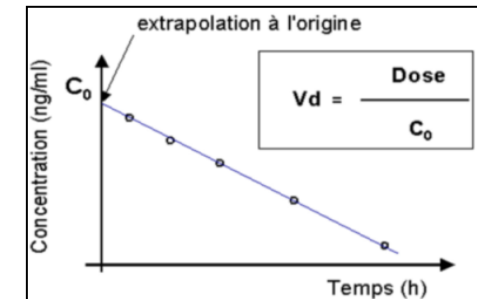
DISTRIBUTION/ELIMINATION RESTRICTIVE	DISTRIBU/ELIMINATION NON RESTRICTIVE
Fixation entre médicament/protéine plasmatique > celle entre PA/protéines tissulaires	Fixation entre médicament/protéine plasmatique < celle entre PA/protéines tissulaires

Important dans la concurrence pharmaceutique. La **liaison aux protéines** est à corréluer avec **l'affinité**.

Attention ! Si un médicament a une fixation importante aux protéines, cela correspond à une sorte de stockage. Cela conduit à une prolongation de la présence du PA dans le sang, qui auront souvent une demi-vie + longue. Donc potentielle toxicité+++

D) VOLUME DE DISTRIBUTION (Vd)

- ✚ = **volume hypothétique** dans lequel devrait être **dissous** le mdc pour être partout à la même concentration que dans le plasma
- ✚ Calculé en injectant une dose connue de mdc directement dans le sang (= compartiment central) = **en IV +++**
- ✚ Volume exprimé **en L** ou **en L/kg**
- ✚ On peut trouver des volumes **apparents** de distribution très différents pour une **même dose** de mdc, équivalents à **des volumes physiques** (VEC, VIC, V total...) ou **immenses** (500 L...).



Pourquoi ? Dans le cas où la **dose** se distribue dans 5L, on a une répartition du médicament dans le sang diffuse, partout dans le sang. Dans le cas où la **dose** se distribue dans 500L, le médicament s'est « caché » dans un tissu pour lequel il a beaucoup d'affinité ; il en reste donc très peu dans le sang ! +++
Ce volume apparent traduit simplement le volume dans lequel le mdc devrait être dissous pour être partout à la même concentration.

$$\rightarrow Vd = \text{Dose} / \text{Concentration} = Q/C \quad \& \quad C = \text{Dose}/Vd = (n/V)$$

- **Vd & Biodisponibilité.** Quand on mesure la C° sanguine, on a la partie du mdc qui atteint le sang et celle qui ne l'atteint jamais. On a donc un Vd par excès, que l'on va corriger en divisant le volume de distribution par la **biodisponibilité** :
- $Vd/F! \rightarrow Vd = Q \times F / C$

❖ **Calcul du volume de distribution.** On obtient le volume de distribution :

- ✓ **Par analyse graphique** (*système mono-compartmental*) et après administration par voie IV, c'est la voie qui nous permet d'avoir le Vd le + exact.
- ✓ **Par résolution d'équation**, selon la formule $Vd = Cl / ke$: *Cl = la clairance et ke = pente d'élimination*

Le volume de distribution a un impact sur l'élimination des médicaments.
(+ il est grand, + la durée d'élimination est longue)

II. METABOLISME

A) DEFINITION

- ❖ Ensemble des **biotransformations** que le mdc va subir dans l'organisme
- ❖ Organe le plus + impliqué = **le foie+++** (mais ce n'est pas le seul)
- ❖ **NON** obligatoire
- ❖ Peut se faire en 1 étape : soit la phase I, soit la phase II. OU en **2 étapes** : **la phase I PUIS la phase II OBLIGATOIREMENT +++**
- ❖ Donnent des métabolites de + en + **hydrosoluble** pour être **+ facilement éliminables**
- ❖ **Objectif** : rendre moins toxique et + hydrosoluble le mdc ET permettre son élimination rapide

IMPORTANTANCE DU FOIE. Biotransformations les + importantes. Existe déjà pour les substrats endogènes, mais s'adresse aussi aux médicaments par les **Cytochromes P450, principales enzymes du métabolisme surtout 3A4 ET 3A5++.** +++

Hydro solubilité ↘	PHASE I : FONCTIONNALISATION (changement de formule)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Réaction d'oxydoréduction voire d'hydrolyse. ✓ Modifie, fixe, enlève et change un groupement fonctionnel de la molécule médicamenteuse initiale Exemple : fixation d'un oxygène par le cytochrome*
	PHASE II : REAC° DE CONJUGAISON (appel à des molécules endogènes)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conjugaison et fixation d'une substance endogène de l'organisme sur un PA ou un ou plusieurs métabolites Exemple : UDP-glucoronyl, des transférases qui se fixent sur la molécule mère

❖ INTENSITE DU METABOLISME

- ✓ **Chaque métabolisme peut avoir un profil pharmacocinétique spécifique**
+++

❖ NATURE DES METABOLITES FORMES

ACTIF	
INACTIF	
TOXIQUE	

❖ VOIE ENZYMATIQUES IMPLIQUEES

- ✓ Permet d'anticiper les modifications du métabolisme par : les **facteurs génétiques (pharmacogénétique)** et/ou les **interactions médicamenteuses**.

B) MODIFICATION DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE : INDUCTION & INHIBITION

L'activité enzymatique peut être modifiée par la prise de certains médicaments qui provoquent soit une induction, soit une inhibition des cytochromes P450.

1) INDUCTION : interaction avec un autre mdc qui augmente la quantité d'enzyme

- ✚ Administration d'un mdc A et d'un mdc B inducteur (augmente la capacité de l'organisme à métaboliser A)
- ✚ B active la fabrication des CYP450

- La concentration en mdc A \searrow tandis que celle de son métabolite \nearrow !
- L' \nearrow de l'élimination (clairance orale) du mdc et donc la \searrow des concentrations de A DIMINUE l'efficacité clinique du mdc ++++

Sauf dans quel cas ? Si le médicament A est un **pro-drug** ++++

2) INHIBITION : interaction avec un autre mdc qui diminue la quantité d'enzymes

- Ici, Médicament B inhibe l'activité des enzymes responsables du métabolisme du médicament A
- \nearrow des concentrations de A \rightarrow son activité et/ou sa toxicité potentielle \nearrow aussi
- La \searrow de l'élimination du mdc et donc la \nearrow de la concentration en B AUGMENTE l'efficacité clinique du mdc et le risque d'EI +++

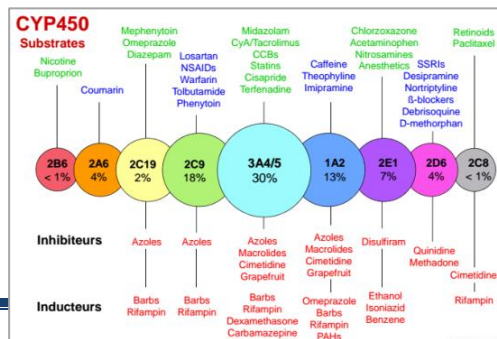
C) POLYMORPHISME GENETIQUE (PHARMACOGENETIQUE)

Il existe de nombreux cytochromes p450 différents répartis différemment selon les individus et les patrimoines génétiques : Le 3A4 est le cytochrome qui métabolise le plus de mdc : 30%, alors que le 2B6 par exemple en métabolise très peu <1% de métabolisation de mdc.

- Ex :
- Les sujets déficients en CYP2D6 ne bénéficient pas des effets antalgiques de la codéine
 - Ex de l'oméprazole, on peut passer d'une réponse de : 100%(lent) à 60% (intermédiaire) et à 40% (rapide)

On a des pharmacodynamies différentes selon les patients, on va avoir différentes vitesses de métabolisations : rapides, intermédiaires et lentes.

- Lents** : faible pouvoir de métabolisation, nécessité de diminuer la posologie car **réponse beaucoup + longue** \rightarrow risque de toxicité !
- Intermédiaires** : baisse de posologie un peu moindre
- Rapides** : **Dose + importante** de médicament nécessaire
 - Voire Ultra-rapides** : nécessite des posologies **supérieures** car élimination plus rapide

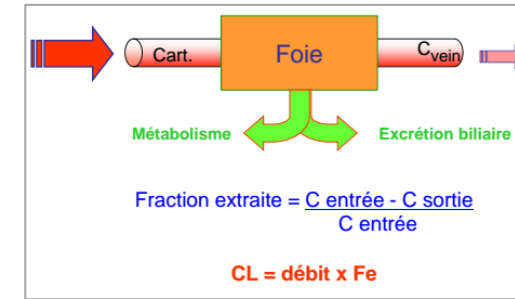


III. ELIMINATION (= EXCRETION)

C'est la **disparition du mdc de l'organisme**.

On a différentes voies d'élimination :

- Rénale : élimination urinaire +++
- Hépatique : excrétion biliaire ++
- Poumons : air exhalé
- Peau : sudation
- Tube digestif : sécrétions digestives
- Salivaires, lactée...



Deux grands paramètres pour quantifier les capacités d'élimination pour aider à choisir la posologie : **CLAIRANCE & DEMI-VIE D'ELIMINATION**. Les deux sont liées.

A) CLAIRANCE, AIDE A CHOISIR LA DOSE

C'est la capacité de l'organisme à **épurer le médicament**, pouvant être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du mdc.

1) Clairance systémique

Clairance ou Clairance Systémique (de tous les organes) = volume de sang totalement épuré d'une substance (mdc) par unité de temps :

- Exprimée en **mL/min (L/h)**
- Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du mdc par l'organisme sont importantes
- Paramètre représentant la capacité d'épuration **du sang**

- Calculée à partir des données sanguines du mdc obtenues après injection intraveineuse (un bolus) selon la formule : **Cl = Dose / [Aire sous la courbe]**
- Si **administré par voie orale**, il faut tenir compte **de la biodisponibilité** du médicament : **Cl = Dose x F / [Aire sous la courbe ap. administration per os]**

– par un organe particulier (foie, rein, autres):
 $CL_{HEP} = CL_{METABOLISME} + CL_{EXCRETION\ BILIAIRE}$

– ou par l'organisme entier
 $CL_{TOTALE} = CL_{HEP} + CL_{REIN} + CL_{AUTRES}$

2) Clairance par organe

- ❖ On mesure la quantité à l'entrée puis la quantité à la sortie d'un organe. Ce faisant on tient compte de 2 choses : le **débit sanguin** Q et le **coefficient d'extraction E**.
- ❖ Le coefficient d'extraction est la **proportion de mdc perdue** à l'endroit de l'observation des concentrations : peut être perdu par métabolisation, excrétion... Varie entre 0 et 1. C'est la quantité de mdc **prélevé dans le sang** lors de son passage **dans l'organe**.

ELIMINATION HEPATIQUE

1) Excrétion biliaire

- ✚ **Effet du cycle entéro-hépatique** (CEH) possible :
 - Concerne la molécule mère et/ou métabolites dans la circulation sanguine :
Foie → passage dans la vésicule biliaire → Tube digestif → **Réabsorption** OU **Elimination fécale**
- ✚ Concerne surtout les **GROSSES** molécules et les métabolites **IONISES** et/ou **CONJUGUES**
- ✚ Fait intervenir des **transporteurs membranaires** (transport actif donc soumis à saturation, compétition, induction, inhibition) → **P-gp, OATP... Risques d'interactions !**)
- ✚ La physico-chimie du PA joue un rôle, polarité et groupements polarisables favorisent l'excrétion biliaire

2) Clairance intrinsèque hépatique

C'est le **reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance** en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique. Elle dépend de :

- ✚ Coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang
- ✚ De la **taille du foie**
- ✚ De la **somme des activités enzymatiques**
- ✚ De **E, coef d'extraction** +++

3) Clairance hépatique

La clairance hépatique dépend :

- ✚ Du **débit sanguin hépatique** (QH)
- ✚ De **l'activité enzymatique** (Clint = clairance intrinsèque)
- ✚ De la **fraction libre fu**

vitesse d'extraction = $Q(C_A - C_V)$

$$CL = Q \times \frac{(C_A - C_V)}{C_A}$$

$$CL = Q \cdot E$$

E = coefficient d'extraction

Médicaments avec un coefficient d'extraction	E > 0,7	0,7 > E > 0,3	E < 0,3
La clairance/élimination dépend :	UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique = facteur limitant	Des paramètres. Clairance modérée	De la fraction libre De la clairance intrinsèque Indépendante du débit

ELIMINATION RENALE

- ❖ C'est le **principal organe d'élimination** des mdc ou de leurs métabolites
- ❖ On a 3 étapes dans cette élimination : **Filtration glomérulaire**, **Réabsorption tubulaire** et **Sécrétion tubulaire**.

Filtration glomérulaire

- ✓ Endothélium fenêtré
- ✓ Passage LIBRE si PM < 65kDa & médicaments NON LIES
- ✓ Clairance de filtration maximale = 120ml/min
- ✓ Processus OBLIGATOIRE pour tous les mdc s'ils répondent aux critères de tailles

Réabsorption tubulaire

- ✓ Processus **NON OBLIGATOIRE** pour un mdc
- ✓ Concerne les molécules qui ont été FILTERES
- ✓ Retour dans la circulation sanguine possible
- ✓ Diffusion passive (sensible au pH urinaire donc degré d'ionisation)
- ✓ Ralentit/retarde l'élimination (modifiable par alcalinisation ou acidification des urines)

Sécrétion tubulaire

- ✓ Processus NON OBLIGATOIRE pour un mdc

- ✓ Concerne les molécules qui n'ont pas encore été filtrées ou qui ont été réabsorbées
- ✓ Transport actif via transporteurs qui sont soumis à Saturation, Compétition et donc Risques d'interactions médicamenteuses

Clairance rénale :

$$CL \text{ rénale} = CL \text{ (filtration glomérulaire)} + CL \text{ (sécrétion tubulaire)} - CL \text{ (réabsorption tubulaire)}$$

Conséquence pour l'emploi des médicaments

- Importance relative de l'élimination rénale par rapport à l'élimination totale

Paramètres reflétant l'élimination

- Si l'élimination rénale est prépondérante :
 - ✓ Attention au **fonctionnement du rein** qui se dégrade avec l'âge, les maladies rénales...
 - ✓ Attention à d'autres mdc **interférant/transporteurs**
 - ✓ Attention à la **modification de fraction libre** qui augmente l'élimination

SI LES FONCTIONS D'ELIMINATION PERTURBEES → POSOLOGIE A ADAPTER
++

B) DEMI-VIE D'ELIMINATION, AIDE A CHOISIR LE RYTHME D'ADMINISTRATION

C'est le **temps** qu'il faut à l'organisme **pour diminuer de moitié les concentrations d'une substance** (médicament). Indique la **durée de persistance** du médicament dans l'organisme. Peut-être affecté par des *modifications de la clairance*.

→ Calcul :

- **Résolution d'équation** selon le système mono ou bi-compartmental
- **Par analyse graphique**
échelle semi-logarithmique

IV. ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE

A) DEFINITION

- Paramètres pharmacocinétiques = variables quantitatives reflétant le devenir des mdc
- Déterminés **expérimentalement** après administration du mdc
- Le **modèle PK** est une représentation mathématique de la réalité biologique.
- Le **plus souvent**, les médicaments sont administrés de **manière répétée**
- La connaissance des paramètres pharmacocinétiques (déterminés par l'expérimentation chez l'homme) permet de définir le **schéma posologique approprié**:
 - **Dose** (pour une voie d'administration donnée)
 - **Intervalle d'administration**

PRINCIPAUX PARAMETRES PK	Aire sous la courbe (AUC)
	C _{max}
	T _{max}
	Demi-vie (T _{1/2})
	Concentration résiduelle : C° la + faible avant réadministration du mdc

B) ZONE THERAPEUTIQUE

On a défini **2 seuils** :

- ❖ **Concentration seuil d'efficacité** : si concentration inférieure = très peu d'action du mdc
- ❖ **Concentration seuil de toxicité** : au-dessus de cette ligne on a certes l'efficacité mais **également une toxicité**

3 zones :

- **Zone d'inefficacité thérapeutique**
- **Fenêtre thérapeutique** (entre les 2 seuils) : traduit l'**index thérapeutique d'un PA** → mdc ACTIF et NON TOXIQUE. **C'est la zone recherchée +++**
- **Zone de risque d'effets secondaires graves**

C) NOTION D'ETAT D'EQUILIBRE

Pendant la perfusion :

L'état d'équilibre (97%) est atteint au bout de **5 demi-vies** et l'élimination totale au bout de **7 demi-vies**.

La **concentration** à l'état d'équilibre est directement proportionnelle à la **vitesse de perfusion**, à la **demi-vie**, et au **volume de distribution**.

Le **temps** nécessaire pour atteindre un le plateau d'équilibre ne dépend **que de la demi-vie d'élimination** du médicament

Concours l'an dernier + : On peut utiliser une **dose de charge** ($= Vd \times C_{ss}$, C_{ss} = concentration à l'état d'équilibre) pour éviter la **grosse perte de mdc** (EPH), le **sous-dosage** et la **résistance** (concerne les mdc à demi vie longue → on veut augmenter rapidement la concentration)

D) OBJECTIFS DU SUIVI THERAPEUTIQUE

- Prévenir la toxicité
- Optimiser la réponse thérapeutique
- Détecter et gérer les changements d'ordre pharmacocinétique
- S'assurer de la bonne observance du patient

➤ Prérequis pour un suivi thérapeutique pharmacologique

D'ordre pharmacologique	D'ordre clinique	D'ordre analytique
Relation concentration/effet bien définie Variabilité interindividuelle importante mais intra-individuelle LIMITEE Linéarité de la cinétique C° plasmatiques reflétant la C° à la cible Faible index thérapeutique ++	Index thérapeutique validé par l'expérience clinique C° cibles définies avec niveau de preuve suffisant	Existence d'une technique de dosage sensible, spécifique, reproductible et adaptable à la routine

E) SYNTHESE DE LA PHARMACOCINETIQUE <3

- Permet de définir **l'évolution des concentrations des mdc dans le temps** chez un patient donné
- S'intéresse à ce que **l'organisme fait** (\neq PD++) sur le mdc qui est administré
- C'est le devenir du mdc dans l'organisme, la **compréhension des étapes ADME**
- **Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles**
- La connaissance de tout ça permet **d'établir la posologie** :
 - **Standard** (sujets en bonne santé, jeunes)
 - **Populations particulières** (personnes âgées, etc.)

TEAM HAS

