

PRINCIPAUX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

Cette **fiche** a pour but de vous résumer les points essentiels du cours, je vous conseille fortement de **comprendre** le cours avec la ronéo comme support (explications du prof) et de vous servir de cette fiche pour « revoir » le cours 😊 Bonne lecture !

I) INTRODUCTION

Un médicament est constitué d'un **principe actif** et de plusieurs **excipients**.

• 3 grandes étapes franchies par le médicament dans l'organisme :

1. La phase biopharmaceutique
2. La phase pharmacocinétique
3. La phase pharmacodynamique

[La pharmacocinétique est l'étape sur laquelle le prof insiste le plus, je vous mets donc directement sa définition 😊]

Définition : La pharmacocinétique (PK) est la science qui étudie le devenir quantitatif et qualitatif du médicament dans l'organisme depuis son point d'administration jusqu'à son élimination.

• La pharmacocinétique est basée sur la **mesure des concentrations sanguines** du médicament dans l'organisme. Elle repose sur l'évaluation et l'appréciation des différentes étapes subit par le médicament, depuis son entrée dans l'organisme jusqu'à son élimination.

• Se base sur l'étude de la **relation dose / concentration +++**

• Objectifs de la pharmacocinétique (PK) :

- Etablir la courbe des concentrations sanguines du médicament en fonction du temps.
- Définir les caractéristiques propres à un médicament, à l'échelle populationnelle comme à l'échelle individuelle, à partir de l'évolution des concentrations du médicament suite à son administration.
- Déterminer le meilleur mode d'administration d'un traitement pour que le patient bénéficie au maximum de l'effet thérapeutique avec le minimum d'effets indésirables.
- Déterminer **la dose et le rythme d'administration (= posologie)** du médicament au patient.

II) PHASE BIOPHARMACEUTIQUE (1^{ère} phase)

💧* **Cette phase ne concerne pas les médicaments injectés en intra-veineuse** 💧*

Définition : phase qui permet la solubilisation du médicament

- 2 étapes :
- **Libération du principe actif** → **en particules**. Elle peut être rapide ou prolongée (programmée/ retardée)
 - **Dissolution** → **PA en solution** et peut ainsi traverser les membranes

III) PHASE PHARMACOCINETIQUE (2^{ème} phase)

(Que devient le médicament dans l'organisme ?)

Le médicament est, la plupart du temps, une **substance exogène** dont l'organisme cherche à se débarrasser au plus vite ; ainsi ses concentrations vont diminuer dans le temps.

• La PK permet de suivre l'évolution de ses concentrations à l'aide des **études ADME** : **Absorption**, **Distribution**, **Métabolisation**, **Elimination**.

• **4 étapes concomitantes et non obligatoires** 🌟*

Seules les étapes **A**, **D** et **E** nécessitent le franchissement des barrières physiologiques

NB: Ces étapes peuvent survenir dans n'importe quel ordre +++

A) ABSORPTION (RESORPTION / PENETRATION)

Définition : passage du PA depuis son site d'administration jusqu'à la circulation générale.

Concerne toutes les voies d'administration sauf la voie IV 🌟*

Cette étape :

- Permet de mesurer le passage du médicament dans le sang
- Peut s'accompagner d'une perte de médicament
- Peut être limitante
- Est une étude **indispensable** et **obligatoire** pour chaque voie d'administration envisagée (sauf IV)
- Est passive ou active selon membrane traversée

I. MEMBRANES ET PASSAGE CELLULAIRE

La principale caractéristique d'une membrane biologique c'est sa grande **lipophilie**.

Le passage des molécules à travers les membranes va dépendre :

- Des modalités de transfert transmembranaire (actif, passif)
- De la vascularisation des tissus (si le débit sanguin ↗, l'afflux de médicament ↗)
- Des propriétés physico-chimiques du PA (poids moléculaire, degré d'ionisation, lipophilie, liaisons aux protéines plasmatiques)

Les molécules peuvent traverser la membrane de différentes façons :

1) Diffusion passive (pas besoin d'énergie)

- Majoritaire dans l'organisme
- Selon le gradient de concentration
- Echanges libres bidirectionnels

- Non saturable car non soumis à compétition
- Se fait selon la loi de Fick : → Selon le sens du **gradient de concentration** (du + concentré vers le - concentré) et le **poids moléculaire**.

Cette diffusion **passive** peut se faire en utilisant :

→ le passage transcellulaire (le + important = directement à travers la cellule) si le médicament est **peu hydrophile et très hydrophobe +++**

→ des pores membranaires si son **poids** n'est pas trop important (< 60 kDa), qu'elle n'est pas **fixée** et qu'elle est suffisamment hydrophile. Ces pores ne sont présents que dans certains épithéliums (ex: **glomérule rénal +++**)

→ passage paracellulaire (entre 2 cellules disjointes type « *gap junctions* ») ; cela ne concerne que des petites molécules très hydrophiles

☞ Les mouvements entre les compartiments dépendent :

- Du poids moléculaire et de la conformation spatiale du PA
- De l'ionisation (un PA ionisé est plus hydrosoluble)
- De l'hydrosolubilité ou de la liposolubilité du PA
- De la liaison aux protéines

2) Transport actif

Nécessite la présence d'un transporteur membranaire :

- **ATP dépendant +++**
- Indépendant du gradient de concentration (peut aller contre celui-ci)
- Spécifique, **saturable** et soumis à compétition
- Cinétique de type michaelienne
- Limite l'entrée ou favorise l'extrusion des molécules

NB: La localisation des transporteurs sur la cellule va influencer leur fonction +++

- ★ Pôle basolatéral (à l'extérieur): extraction du médicament → **rôle d'influx** [*fait « entrer » le médicament dans la cellule*]
- ★ Pôle apical (à l'intérieur): sécrétion du médicament dans la lumière du milieu environnant → **rôle d'efflux**. Ces transporteurs apicaux limitent l'absorption digestive, favorisent l'élimination des métabolites toxiques et protègent certains tissus ou organes.

Il existe notamment **deux grandes familles** de transporteurs :

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

☞ Ces transporteurs sont aussi influencés par la prise de certains médicaments :

- ★ **les inducteurs** : médicaments qui augmentent l'activité de la P-gP (et favorisent donc la sortie du PA) :
 - Rifampicine
 - Phénobarbital
 - **Millepertuis +++**
- ★ **les inhibiteurs** : médicaments qui inhibent la P-gP (et favorisent donc l'accumulation de PA et ainsi le risque de surdosage)
 - **Jus de pamplemousse +++**
 - Verapamil, amiodarone, quinidine, ritonavir

RECAP :

	Diffusion passive	Transport actif
ATP	Non	Oui
Sens du gradient	Sens du gradient	Indépendant
Saturable	Non	Oui

3) Diffusion facilitée

Elle concerne le **transport de molécules simples** (acides aminés, du glucose...).

Elle **suit le gradient de concentration** mais elle nécessite l'utilisation de transporteurs spécifiques (=protéines) qui sont saturables.

4) Cas particulier : La barrière hémato-encéphalique (BHE)

- Elle est constituée de **jonctions cellulaires serrées +++** (= tight junctions), c'est un **site protégé ++**
- Elle présente de **nombreux transporteurs cellulaires d'efflux** qui jouent un rôle fondamental dans la protection des tissus nerveux centraux.
- Son rôle physiologique est d'avant tout **protéger le SNC**.
- Son éventuelle altération par des états pathologiques (cancers, méningite inflammatoire) peut favoriser le passage du médicament dans le SNC.
- Elle est physiologiquement perméable chez le nouveau-né

Exemple super important: Le SNC est un site particulièrement **protégé** (+++) ou la diffusion des médicaments ne se fait que par **passage transcellulaire** (mais très réduit car présence des pompes d'efflux). Donc chez le patient malade, soit la BHE est exceptionnellement perméable donc les médicaments diffusent sans problème, soit on fait une administration intrathécale (administration directe dans le LCR).

II. Rôle et influence du pH

♥ **Un médicament est toujours une base faible ou un acide faible** ♥

♥ **Un acide faible s'accumule dans un compartiment basique tandis qu'une base faible s'accumule dans un compartiment acide** ♥

☞ *Donc un acide faible sera résorbé dans un compartiment acide alors qu'une base faible sera résorbée dans un compartiment basique*

NB: Un principe actif : - **TOUJOURS** ionisé quel que soit le pH ne diffusera **JAMAIS**

- **JAMAIS** ionisé quel que soit le pH diffusera **TOUJOURS**

- Ionisé en fonction du pH diffusera selon l'acidité/basicité de l'environnement

En fonction du pH du milieu et selon la nature du médicament (acide ou base faible), on aura plusieurs possibilités :

<u>POUR LES ACIDES FAIBLES :</u>	<u>POUR LES BASES FAIBLES :</u>
<u>PKA < 2.5</u> : résorption nulle quel que soit le pH du milieu car le médicament n'est pas résorbé (assimilé) quand il est sous forme ionisée .	<u>PKA < 6.5</u> : très résorbé car le médicament est sous forme non ionisée quel que soit le pH du milieu.
<u>2.5 < PKA < 7.5</u> : influence forte du pH. -> Dépend du pKa du médicament comme c'est le rapport pKa/pH qui déterminera si le médicament est peu ou fortement ionisé.	<u>6.5 < PKA < 11.5</u> : influence forte du pH. -> Dépend du pKa du médicament comme c'est le rapport pKa/pH qui déterminera si le médicament est peu ou fortement ionisé.
<u>PKA > 7.5</u> : très résorbé car le médicament est sous forme non ionisée quel que soit le pH du milieu.	<u>PKA > 11.5</u> : résorption nulle quel que soit le pH du milieu car le médicament n'est pas résorbé (assimilé) quand il est sous forme ionisée .

Exemple super important: L'estomac ($pH=2/3$) est plus acide que le duodénum ($pH=8/9$). L'aspirine est un **acide faible** et lorsqu'elle est dans un compartiment acide elle sous forme non-ionisée (moléculaire) → elle est donc résorbée au niveau de l'estomac (qui se trouve au début du tractus digestif) et permet donc une **action rapide**.

La strychnine est une **base faible** qui est résorbée au niveau d'un compartiment basique → fin de l'intestin grêle (début du colon). Elle agira donc plus tardivement que l'aspirine, on dit qu'elle agit de **façon différée**.

III. GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

La détermination d'une voie d'administration pour un traitement joue un **rôle fondamental** dans l'absorption des médicaments. On considère généralement 2 grandes catégories de voies d'administration : les **voies entérales** (passage du médicament par le tractus digestif) et les **voies parentérales** (tractus digestif exclu).

Les différentes voies d'administration :

• orale

• intraveineuse (iv)
• intra-artérielle (ia)
• intramusculaire (im)
• sous-cutanée (sc)

• buccale/perlinguale
• rectale
• pulmonaire, **inhalisée**
• nasale
• cutanée (transdermique)
• oculaire
• auriculaire
• dans un **organe** ou **in-situ** : intra-oculaire
• ...

1) Voies entérales

A) Voie orale= per os

C'est la **principale voie d'administration de médicaments. +++**

Elle emprunte le chemin du tractus digestif (de la bouche jusqu'à l'anus).

C'est **la plus importante des voies entérales.**

Tableau des avantages et inconvénients à connaître par cœur



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

☞ L'administration par voie **entérale** dépend aussi de l'état de l'appareil digestif du patient et notamment de :

- son pH digestif
- la vitesse de vidange gastrique
- la motilité intestinale
- son alimentation ou la prise associée de médicaments
- ses pathologies

- ☞ Contre-indications voie orale :
- vomissements et diarrhées profuses et continues
 - pathologies intestinales (iléus, ischémie intestinale...)
 - résidus gastriques
 - syndrome de malabsorption
 - patient dans l'incapacité d'avaler (fausses routes, coma...)
 - nutrition entérale
 - cations bi/trivalents (Mg^{2+} , Ca^{2+})
 - pansements gastrique
 - modificateurs du pH gastrique (IPP)

2) Voies parentérales

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

A) Voie intraveineuse (IV) +++

- Voie extrêmement importante si **urgence +++**
- Le dosage médicamenteux par voie intraveineuse est extrêmement précis, 100% de la dose administrée rejoint la circulation systémique (= biodisponibilité de 100%). Les doses injectables sont faibles (entre 1 et 5 ml).
- Elle est douloureuse et présente un risque d'infection non nul.

B) Voie intramusculaire (IM)

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

C) Voie sous-cutanée (SC) = injection dans l'hypoderme

- Facilité d'emploi

Ex: Le stylo d'insuline pour patients diabétiques

D) Sublinguale

- La voie sublinguale évite le tractus digestif par le système cave supérieur et se redistribue directement dans la circulation systémique.
- On observe aucun EPPH lors de la prise de médicament par cette voie.
- Sa surface d'absorption est restreinte (administration de petites quantités de médicament)
- **Intéressante si situation d'urgence +++**

E) Voie rectale

- Shunt également le tractus digestif par le système hémorroïdal inférieur et se redistribue de façon systémique → Permet de contourner le foie et ainsi baisser l'EPPH, mais pas de l'annuler.
- Absorption rectale **aléatoire** et mal contrôlée, effet local ou systémique.
- **Voie de l'urgence pédiatrique +++**

F) Voie transdermique /transcutanée/cutanée/ percutanée

- Aucun EPPH
- Absorption augmentée si pathologie ou lésion du derme
- ☛* Possibilité d'intoxication ou de surdosage. **Vigilance extrême** pour les **enfants et les nourrissons** à cause de leur peau très fine +++

G) Voie nasale

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

H) Voie oculaire / ophtalmique

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

I) Voie pulmonaire

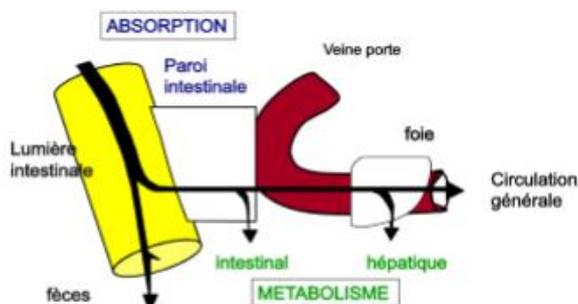
- Principalement utilisée pour l'anesthésie (protoxyde d'azote) et en pneumologie.

J) Autres

- Vaginale (capsules, ovules), utérine (stérilets), sous-arachnoïdienne (antibiothérapies pour méningites), périurale (anesthésie du petit bassin), intra-artérielle (artériographie).

IV. ABSORPTION DIGESTIVE (phénomènes intra-lumineux)

A- Phénomènes rencontrés



- Solubilisation du médicament (→ partie qui peut être résorbée)
- Résorption passive dans la plupart des cas due aux différences de concentrations en PA de part et d'autre de la membrane

OU ALORS :

- Dégradation du PA par les sucs gastriques
- Propriétés physico-chimiques qui empêchent l'absorption du PA
- Effet de premier passage hépatique (EPPH)
- Cycle entéro-hépatique

♥ En résumé l'absorption digestive dépend de :

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 tractus digestif (digestion enzymatique des polypeptides, dégradation de l'insuline)

L'Effet de Premier Passage Hépatique

♥ **Capacité du foie à capter les principes actifs et à les métaboliser avant qu'ils n'atteignent la circulation générale → perte de médicament disponible dans le sang.**

- II: - Est maximal pour la voie orale (●* mais réduit par voie sublinguale)
- Provoque généralement la transformation d'un médicament actif en métabolites inactifs ou toxiques (mais peut aussi être activateur)

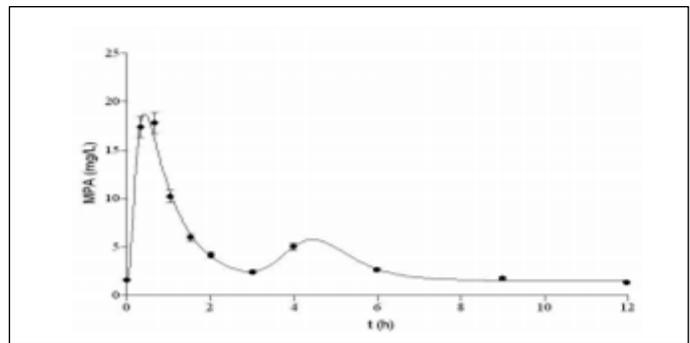
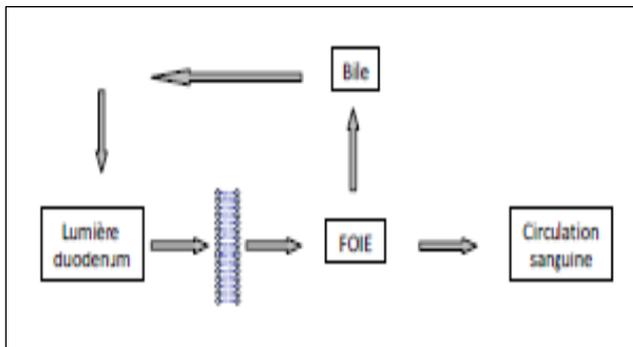
L'EPPH est variable car il dépend de l'activité enzymatique du foie qui est modulée par la génétique et certains facteurs environnementaux. +++

Conséquences :

- Baisse de la biodisponibilité (quantité de PA dans la circulation générale)
Donc si EPPH trop important → passage par une voie autre que l'orale
- Nécessaire à l'activation des pro-drug

Cycle Entéro-Hépatique (☛ ne pas confondre avec l'EPPH)

♥ C'est la recirculation du médicament après captation hépatique et sécrétion biliaire.



→ Une partie du médicament rejoint la circulation générale alors qu'une autre partie rejoint la **bile** pour être éliminée. La bile passe **dans l'intestin** et le médicament (s'il a conservé les propriétés pour être résorbé) va être **absorbé une deuxième fois**.

On observe ainsi sur la courbe une **ré augmentation de la concentration du médicament** dans le sang (voir courbe ci-dessus).

L'avantage est que la présence du médicament dans le sang est prolongée +++

B- Biodisponibilité

• Définition : Fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Elle peut varier entre 0 et 100% (IV).

♥ DOSE + VITESSE ♥

• Permet de savoir si on peut utiliser un médicament sous une forme galénique en particulier (si c'est utile ou non).

• Formule:

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

AUC= Aire Sous Courbe

1) Biodisponibilité absolue (F)

La voie IV est la seule façon d'administrer le médicament à 100% dans le sang (**voie 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 = AUC (courbe qui représente les concentrations de médicament dans le sang en fonction du temps) 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.

F = biodisponibilité absolue ♥

NB: si les doses ne sont pas les mêmes, on va appliquer un facteur correctif (permet de rééquilibrer et d'éviter les erreurs dans le calcul).

$$F = \frac{AUC \text{ per os } \times \text{Dose IV}}{AUC \text{ IV } \times \text{Dose Per Os}}$$

2) Biodisponibilité relative (F')

Ici, la **référence n'est pas la voie IV** car elle n'existe pas ou n'est pas disponible. On compare alors à la voie d'administration la plus ancienne (= la voie princeps).

3) Bioéquivalence

Définition: Paramètre utilisé pour attribuer le titre de générique à une molécule.

- Le médicament générique est un médicament qui a le **même principe actif** que le princeps mais des **excipients différents**. Avant qu'un générique ne soit mis sur le marché, on doit prouver qu'il donne la même exposition au principe actif que le princeps en termes d'efficacité et de tolérance.
- Un générique doit être, sur le plan pharmacocinétique, strictement superposable au princeps. On donne un intervalle de confiance de **[0,8 à 1,25]**.

Si l'index thérapeutique du médicament est étroit (= seuil des concentrations efficaces proche du seuil des concentrations toxiques) on utilisera un intervalle de confiance de **[0,9 à 1,10]**.

- Le terme de bioéquivalence indique que **AUC** (Aire Sous Courbe), **Tmax** et **Cmax** du principe actif sont très similaires pour les deux formes pharmaceutiques (princeps et générique) et donc que ces deux médicaments produisent en réalité les mêmes effets (*en termes d'efficacité et de tolérance*).

⚠ BIOEQUIVALENCE= 3 CRITÈRES (AUC, Tmax et Cmax) ≠ BIODISPONIBILITE = 1 CRITÈRE (AUC) ⚠

B) DISTRIBUTION

Le médicament est maintenant **présent dans la circulation générale**.

La distribution correspond aux échanges réversibles entre le sang et les tissus ciblés par le médicament.

- Constituée de deux étapes : - La distribution plasmatique/sanguine
- La distribution tissulaire

On étudie la distribution car elle influence :

- La demi-vie d'élimination
- La rémanence
- La rapidité d'action +++

1) Distribution sanguine

Le médicament circule soit sous **forme libre** (médicament soluble dans le sang) soit sous **forme liée** (à l'albumine et globules rouges le plus souvent ou aux α -1 glycoprotéine acide, γ -globulines et lipoprotéines).

☛ **Seule la fraction libre peut diffuser (ou être éliminée) et donc avoir une activité pharmacologique ou toxique +++**

• La liaison aux protéines est très majoritairement réversible, il y a un équilibre dynamique entre les deux formes dans la circulation sanguine.



• L'albumine est la **principale protéine de liaison**, elle possède un nombre défini de sites de fixation.

• La **nature** de la liaison est importante (liaisons covalentes = liaisons les plus fortes).

La liaison du médicament aux protéines de transport dépend de :

- La concentration en albumine dans le plasma
- De la nature du médicament (un médicament lipophile aura plus tendance à se lier aux protéines de transport qu'un médicament hydrophile).

• 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 (ex des AVK et AINS).

• K = rapport entre la constante d'association et de dissociation. Au plus K est important, au plus la liaison est stable. Paramètre important pour exprimer **l'affinité d'un PA pour un récepteur donné**.

$$K = \frac{\text{Fraction liée (= } K_{on})}{\text{Fraction libre} \times \text{Protéine libre (= } K_{off})}$$

• Calcul de la fraction libre (f_u) par rapport à la fraction liée (f)

→ $\boxed{\text{Médicament total} = \text{fraction libre (} f_u) + \text{fraction liée (} f)}$

NB: Cette liaison aux protéines influence le passage transmembranaire +++

RECAP +++:

Médicament libre	Médicament lié à une protéine
– Non saturable	– Saturable
– Diffusible	– Non diffusible
– Biotransformable	– Permet une libération progressive
– Éliminable	– Pas d'élimination
– Support de l'activité pharmacologie (voire de l'activité toxique) +++	– Pas d'effet pharmacologique inhérent à cette forme liée +++

🌟 Nouvelle partie :

- Les acides faibles ont toujours une affinité beaucoup plus élevée pour les protéines.
- Les acides faibles entraînent beaucoup plus de risque d'interaction médicamenteuse.

	Fixation des médicaments « acide faible »	Fixation des médicaments « base faible »
Protéine(s) fixatrice(s)	Presque exclusive : albumine + + +	Nombreuses : albumine lipoprotéines alpha1-glycoprotéine acide (AAG) gamma-globulines
Affinité	élevée	faible
Nombre de sites de fixation	faible	élevé
Phénomène de saturation	possible	rare
Phénomène d'interaction médicamenteuse	possible	improbable
Exemples de molécules concernées	anticoagulants oraux (AVK), AINS sulfamides hypoglycémiant diurétiques thiazidiques digitaliques, méthotrèxate	bêta-bloquants (la plupart) antidépresseurs (la plupart)

2) L'étape tissulaire

Cette étape correspond à la diffusion de la fraction libre à travers la membrane biologique et à sa fixation sur les protéines tissulaires. Elle dépend :

- Des caractéristiques physico-chimiques des principes actifs (la distribution s'améliore avec la liposolubilité)
 - Des caractéristiques tissulaires (tissu +/- lipophile, barrière de protection)
 - Des conditions d'irrigation de l'organe cible (cerveau, foie, reins, poumons très irrigués à l'inverse des os)
 - De l'état physiopathologique du patient (distribution majorée chez la femme enceinte et chez le grand brûlé)
- La distribution peut être **restrictive** (= fixation entre principe actif-protéines plasmatiques > celle entre principe actif-protéines tissulaires), *ex: l'acide valproïque* ou **non restrictive** (= fixation entre principe actif-protéines plasmatiques < celle entre principe actif-protéines tissulaires), *ex: propranolol*.

🌟 Attention si un médicament a une fixation importante aux protéines, cela correspond à une sorte de stockage → prolongation de la présence du principe actif dans le sang (= demi-vie + longue) → potentielle toxicité ++

✓ Volume de distribution (Vd)

Définition: volume hypothétique dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma. En L ou en L/kg.

Formule: $Vd = \frac{Dose}{Concentration}$ ou $Vd = \frac{Cl}{Ke}$ Cl= clairance [Une fiche recap des formules arrive]
Ke= Pente d'élimination

- Il reflète si le médicament s'est largement distribué dans les tissus (dans ce cas la concentration dans le sang sera faible) et permet donc de mesurer la quantité de médicament qui reste dans le sang.

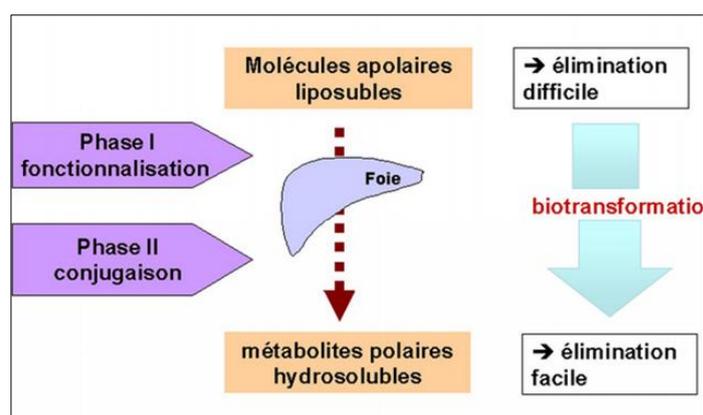
NB: Le volume de distribution a un impact sur l'élimination des médicaments → + il est **grand** + la durée d'élimination est **longue** +++

☛* Le volume apparent ne représente pas forcément la réalité, il peut être surestimé !

C) MÉTABOLISME (rappel: ces étapes ne sont pas obligatoires et il n'y a pas d'ordre précis)

Définition : Ensemble des biotransformations que le médicament va subir dans l'organisme afin d'être rendu + hydrosoluble pour être + facilement éliminable (rappel : le médicament est un xénobiotique, l'organisme cherche à l'éliminer).

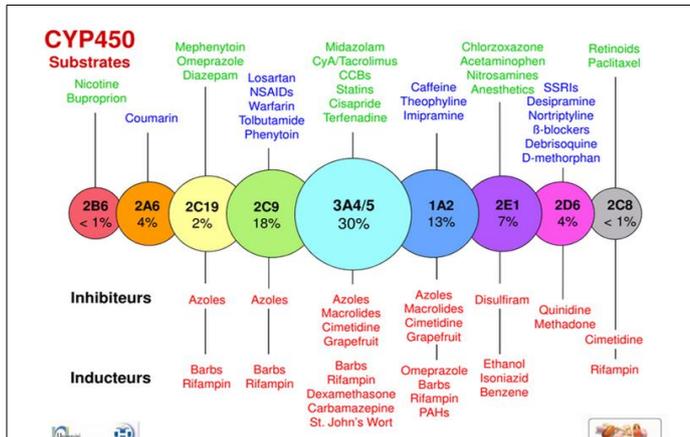
- La métabolisation a pour but de **faciliter l'élimination du médicament** +++
- Le **foie** est l'organe le plus impliqué dans cette phase.
- La phase de métabolisation peut se faire : - en 1 étape: soit la **phase I** (phase de fonctionnalisation ++), soit la **phase II** (réaction de conjugaison ++).
- en 2 étapes: la phase I puis la phase II **OBLIGATOIREMENT** +++



☛* L'état du foie du patient est important à considérer

- **Métabolite(s)**: molécule(s) issue(s) de la métabolisation d'un principe actif (assimilé comme une « molécule mère »). Il est souvent moins actif sur un plan pharmacologique que la molécule mère et peut être toxique. +++
- Une molécule peut subir successivement plusieurs transformations, il en découlera alors une cascade de métabolites.

✓ RÔLE DU CYTOCHROME P450 (= CYP 450)



→ Il transforme des substances endogènes telles que le cholestérol, les vitamines, les hormones stéroïdiennes etc.

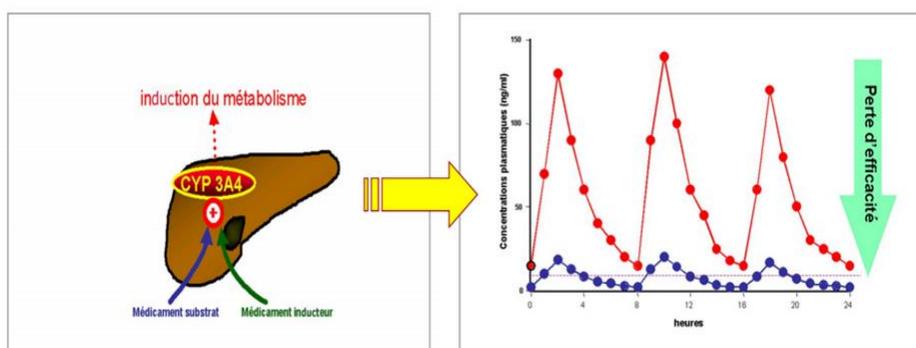
- Le CYP 450 représente la **plus grande famille des cytochromes (=hémoprotéines)**, il se décline en une multitude d'isoenzymes. Le cytochrome qui joue un rôle majeur dans la métabolisation des médicaments c'est le **CYP 3A4**. Il métabolise **entre 35 et 45% des médicaments**.

NB: d'autres isoenzymes du CYP 450 existent, comme le CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2C9...

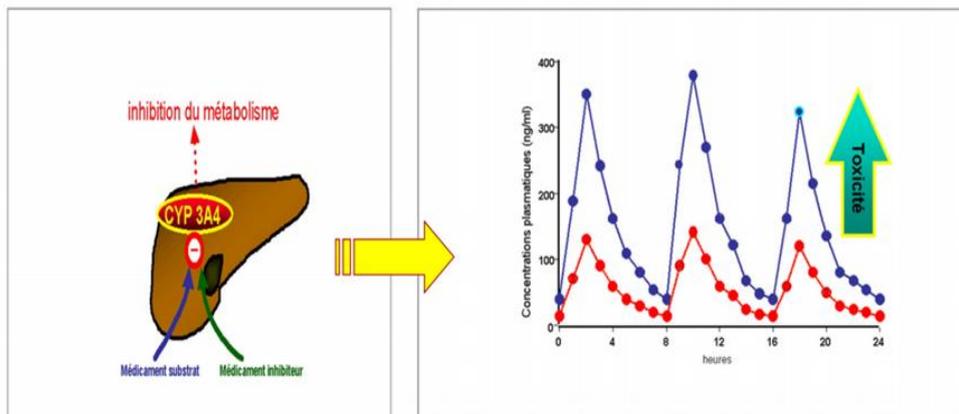
L'activité enzymatique du foie peut être **modifiée** par la prise de certains médicaments qui provoquent soit une induction, soit une inhibition des cytochromes P450.

1) INDUCTION: Administration d'un **médicament A** et d'un **médicament B** inducteur c-a-d qui augmente la fabrication des CYP450 et donc la capacité de l'organisme à métaboliser **A**. Il en découle une baisse d'efficacité clinique du médicament **A**.

🔴* Sauf si le médicament A est un pro-drug et dans ce cas l'efficacité du médicament A augmente



2) INHIBITION : Administration d'un médicament A et d'un médicament B. Ce médicament B est inhibiteur de l'activité enzymatique responsable du métabolisme du médicament A. On observe alors une augmentation de la concentration de A (et son activité et sa toxicité potentielle).



- Chaque métabolite formé peut avoir un profil pharmacocinétique spécifique, ils peuvent être unique ou nombreux, inactifs ou moins actifs que la molécule mère, actifs, toxiques.

✓ POLYMORPHISME GENETIQUE

Il existe de nombreux cytochromes répartis différemment selon les individus et leur patrimoine génétique: Le **3A4** est le cytochrome qui métabolise le plus de médicament (35-45%), alors que le 2B6 par exemple en métabolise très peu (<1%).

Exemples importants:

- Les sujets déficients en **CYP2D6** ne bénéficient pas des effets antalgiques de la **codéine** (pro-drug) [*car dans le foie, une partie de la codéine (encore inactive) est transformée en morphine par le cytochrome CYP2D6 et une autre partie est transformée en métabolite inactif.*]
- Différence d'efficacité pour l'oméprazole, on peut passer d'une réponse de : 100% à 40%.

→ On a selon les patients **différentes vitesses de métabolisation** : rapide (dose + importante de médicament nécessaire), intermédiaire (petite baisse de posologie) et lente (faible pouvoir de métabolisation, nécessité de diminuer la posologie car risque de toxicité).

D) ELIMINATION (=OBLIGATOIRE +++)

C'est la **disparition du médicament de l'organisme**. On a différentes voies d'élimination :

- **Rénale** (de loin la plus importante) +++
- Hépatique: excrétion biliaire
- Poumons: air exhalé
- Peau: sudation
- Tube digestif: sécrétions digestives
- Salivaires, lactée...

Pour l'élimination, on considère deux paramètres importants :

- **La clairance (CL)** qui aide à déterminer **la dose**
- **La demi-vie** d'élimination ($T_{1/2}$) qui aide à choisir le **rythme d'administration**.

RAPPEL: POSOLOGIE = DOSE + RYTHME D'ADMINISTRATION ♥

A) CLAIRANCE (AIDE A CHOISIR LA DOSE)

Définition : La clairance plasmatique ou sanguine correspond au volume plasmatique ou sanguin totalement épuré d'une substance (=d'un médicament) par unité de temps.

- Exprimée en **mL/min** (L/h)
- Elle mesure le débit de filtration glomérulaire

NB : Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament par l'organisme sont importantes.

1) **Clairance systémique** ($CL_{totale} = CL_{hep} + CL_{rein} + CL_{autres}$)

- Calculée à partir des données obtenues après injection intraveineuse du médicament.

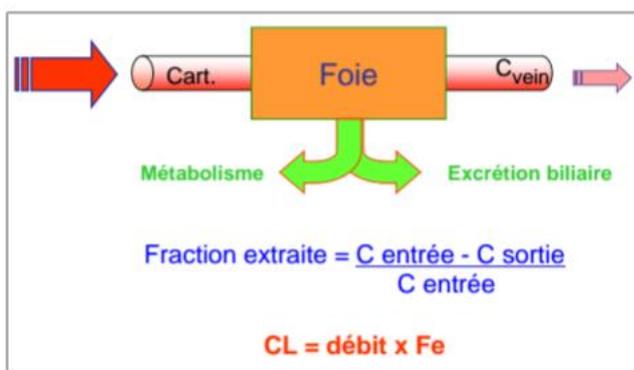
$$CL = \text{Dose} / [\text{Aire sous la courbe}]$$

- Si administré par voie orale, il faut tenir compte de la biodisponibilité du médicament :

$$CL = \text{Dose} \times F / [\text{Aire sous la courbe ap. administration autre que IV}]$$

2) **Clairance par organe**

On mesure la quantité de PA à l'entrée et à la sortie d'un organe. On tient alors compte de 2 choses : le **débit sanguin Q** et le **coefficient d'extraction E** (quantité de PA prélevé dans le sang lors de son passage dans l'organe).



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

B) ELIMINATION HEPATIQUE

1) Excrétion biliaire

- Effet du cycle entéro-hépatique possible
- Concerne surtout les **grosses molécules** et les métabolites **ionisées**
- Fait intervenir des transporteurs membranaires (transport actif type P-gp, OATP...)

2) Clairance intrinsèque (juste due à l'aspect métabolique du foie)

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

- ☞ Coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang
- ☞ De la taille du foie (au + le foie est gros au + il a des enzymes)
- ☞ De la somme des activités enzymatiques

Finalement, la **clairance hépatique** dépend :

- ☞ Du débit sanguin hépatique
- ☞ De l'activité enzymatique
- ☞ De la fraction libre (fu)



Médicament ayant E faible : $E < 0,3$	$E \in [0,3-0,7]$	Médicament ayant E élevé : $E > 0,7$
<ul style="list-style-type: none"> ☞ De la fraction libre ☞ De la clairance intrinsèque 	Des 3 paramètres	La clairance dépend UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique = facteur limitant

C) ELIMINATION RENALE

Le rein est le **principal organe d'élimination** des médicaments ou de leurs métabolites. Le sang amène le médicament aux néphrons (unités fonctionnelles du rein) qui l'éliminent dans les urines.

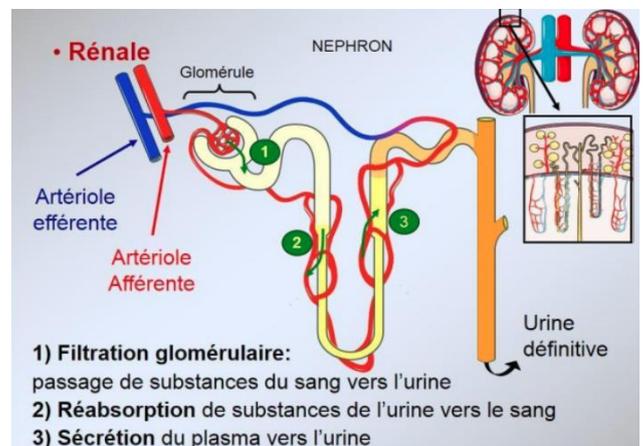
On a 3 étapes dans cette élimination : **Filtration glomérulaire**, **Réabsorption tubulaire** et **Sécrétion tubulaire**.

• Filtration glomérulaire

Endothélium **fenêtré** (passage libre si PM < 65kDa & médicaments non liés)

Clairance de filtration maximale = 120ml/min

Processus **OBLIGATOIRE** pour tous les médicaments s'ils répondent aux critères de tailles +++



- Réabsorption tubulaire

Processus **NON OBLIGATOIRE** pour un médicament

Concerne les molécules qui ont été filtrées +++

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 médicament

Concerne les molécules qui n'ont pas encore été filtrées ou qui ont été réabsorbées

Transport **actif**

• **CL rénale = CL (filtration glomérulaire) + CL (sécrétion tubulaire) – CL (réabsorption tubulaire)**

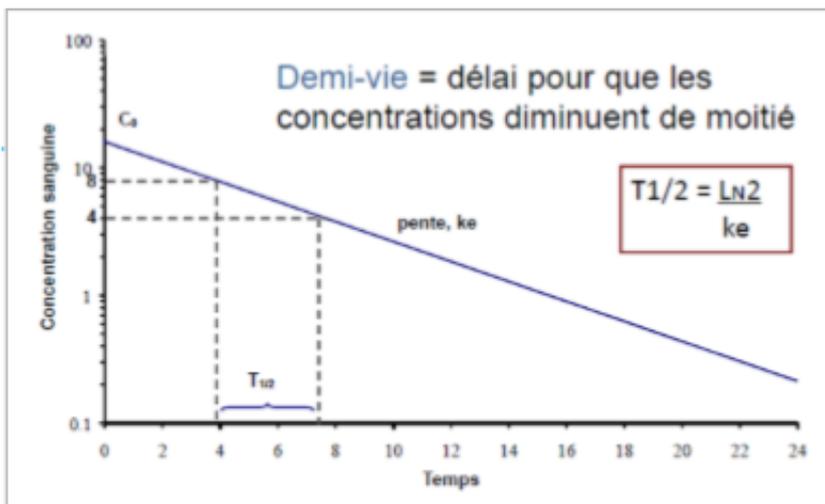
NB : Si l'élimination rénale est prépondérante : ⚠ Attention au fonctionnement du rein qui se dégrade avec l'âge. **SI LES FONCTIONS D'ELIMINATION PERTURBEES -> POSOLOGIE A ADAPTER ++**

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

Définition : Temps qu'il faut à l'organisme pour **diminuer de moitié les concentrations** plasmatiques d'une substance. Indique la **durée** de persistance du médicament dans l'organisme.

⚠ Peut être affectée par des modifications de la clairance

- Calcul : $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0,693}{K_e}$



- Récap des formules les + importantes :

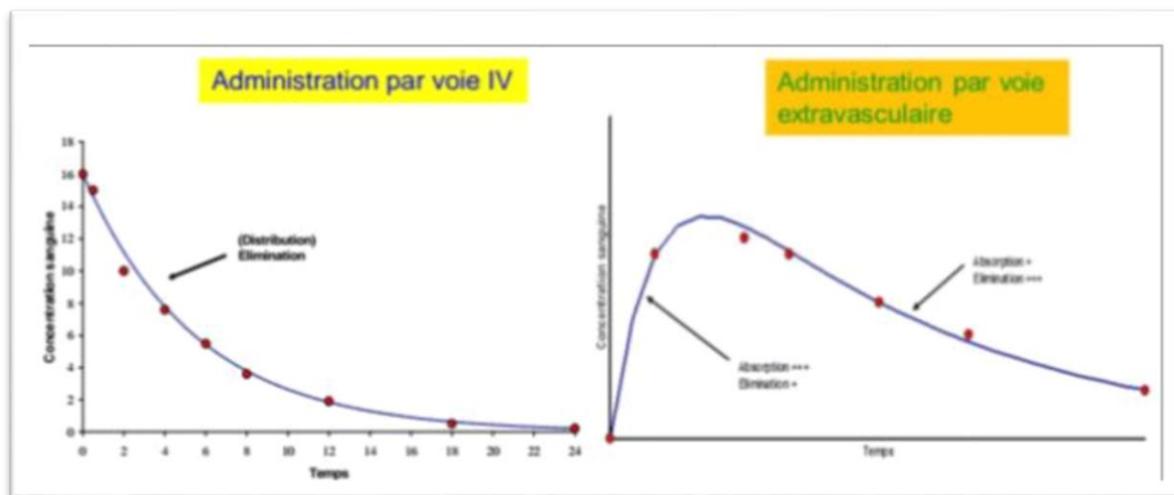
→ $CL = K_e \times V_d$

→ $V_d = \frac{Cl}{K_e}$

→ $T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{Cl}$

ASPECTS QUANTITATIFS & RECAP: La connaissance des paramètres pharmacocinétiques permet de définir le schéma posologique approprié : DOSE de médicament et INTERVALLE d'administration.

Courbe d'administration par voie IV	Courbe d'administration par voie autre que IV (modèle à 2 compartiments)
On a d'emblée la concentration maximale et puis ensuite une décroissance exponentielle. On assiste à l'élimination seule.	On a une augmentation progressive (= étape d'absorption du médicament) puis une diminution correspondant à l'élimination progressive du PA.



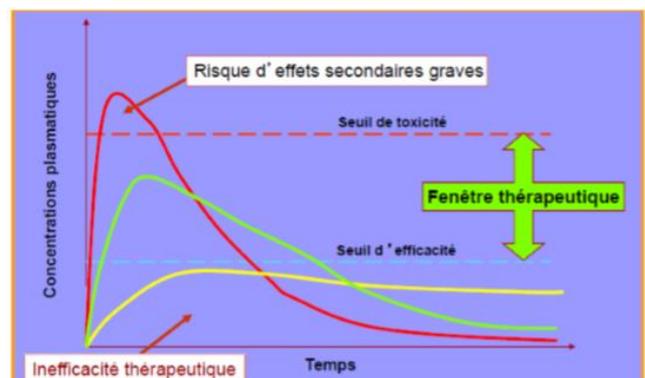
ZONE THERAPEUTIQUE

On a défini 2 seuils :

- ☞ Concentration seuil d'efficacité : si concentration inférieure → très peu d'action du médicament
- ☞ Concentration seuil de toxicité : limite la tolérance du médicament → au-dessus de cette ligne on a une efficacité mais également une toxicité.

3 zones :

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



NOTION D'ETAT D'EQUILIBRE

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

SYNTHESE DE LA PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique permet de définir **l'évolution des concentrations** des médicaments dans le temps chez un patient donné. On s'intéresse à ce que **l'organisme fait** (différent de la pharmacodynamie++) sur le médicament qui est administré, au devenir du médicament dans l'organisme et aux étapes ADME. Ces études permettent **d'anticiper les modifications** en fonction des caractéristiques individuelles. Ainsi sa connaissance permet d'établir la posologie en fonction du profil du patient (standard :sujet jeune en bonne santé ou issu d'une populations particulières ex: personnes âgées).

BON COURAGE A TOUS, ON CROIT FORT EN VOUS !

June ♥

