

UE 6

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU

MÉDICAMENT

# Principaux pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

**Dr Rodolphe GARRAFFO**

Faculté de Médecine de Nice



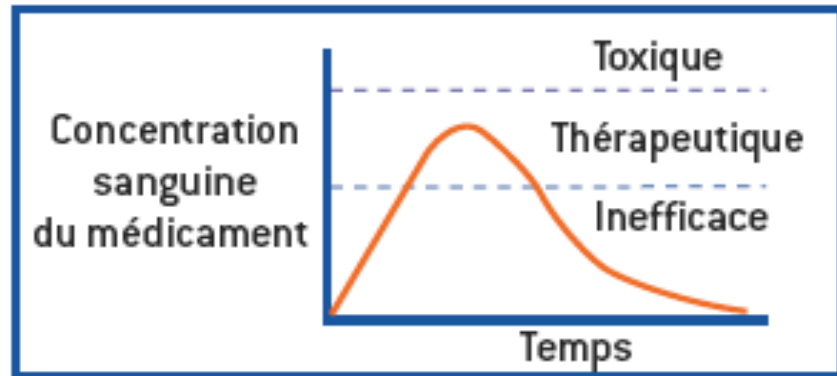
# Introduction

## Généralités

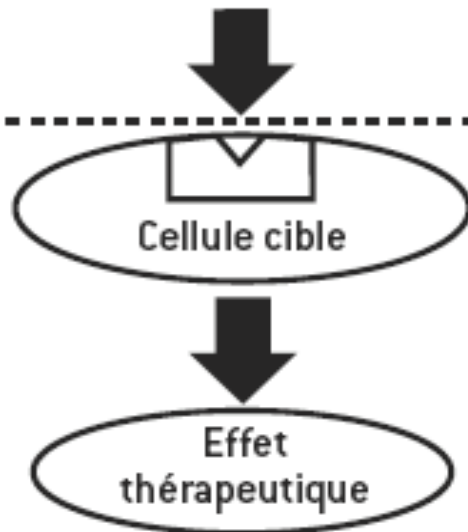
# Définitions



# Introduction, Définitions (I)



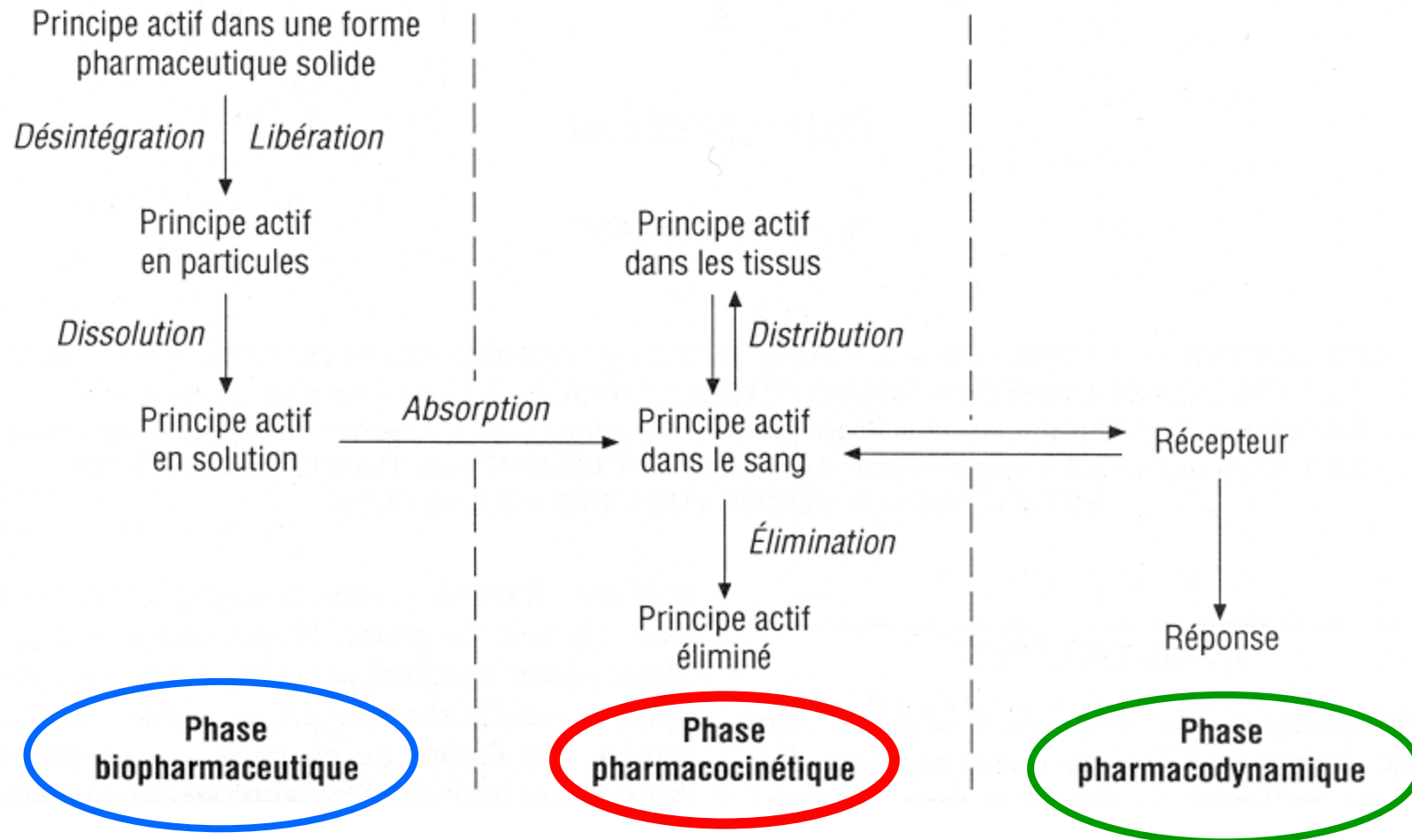
**Pharmacocinétique** : elle étudie le devenir des médicaments dans l'organisme et repose sur la détermination de la concentration sanguine du médicament au cours du temps. *Elle définit la relation dose-concentration*



**Pharmacodynamie** : elle étudie les effets des médicaments sur leur cible et en fonction des concentrations obtenues et précise donc la relation dose-concentration- effet.



# REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES ETAPES ENTRE L'ADMINISTRATION DU PA ET L'OBTENTION DE L'EFFET PHARMACOTHERAPEUTIQUE



# Pharmacocinétique

## Définition

- Devenir du médicament dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination
  - Étude de l'évolution des concentrations du médicament dans l'organisme au cours du temps
  - Étude des processus physiologiques impliqués
- Étude des situations (physiologiques, pathologiques ou environnementales) pouvant modifier les concentrations
- Objectif ultime = détermination des modalités d'administration du médicament chez le sujet traité

# Aspects qualitatifs

## Notions préalables

- Le médicament est une substance exogène (xénobiotique)
  - Si elle pénètre dans l'organisme,
  - Son devenir ultime est d'être éliminée
- Le devenir du médicament comprend 4 étapes, dites ADME
  - Absorption (pénétration) dans l'organisme
  - Distribution (diffusion) dans l'organisme
  - Métabolisme (biotransformations)
  - Élimination



# Introduction, Définitions

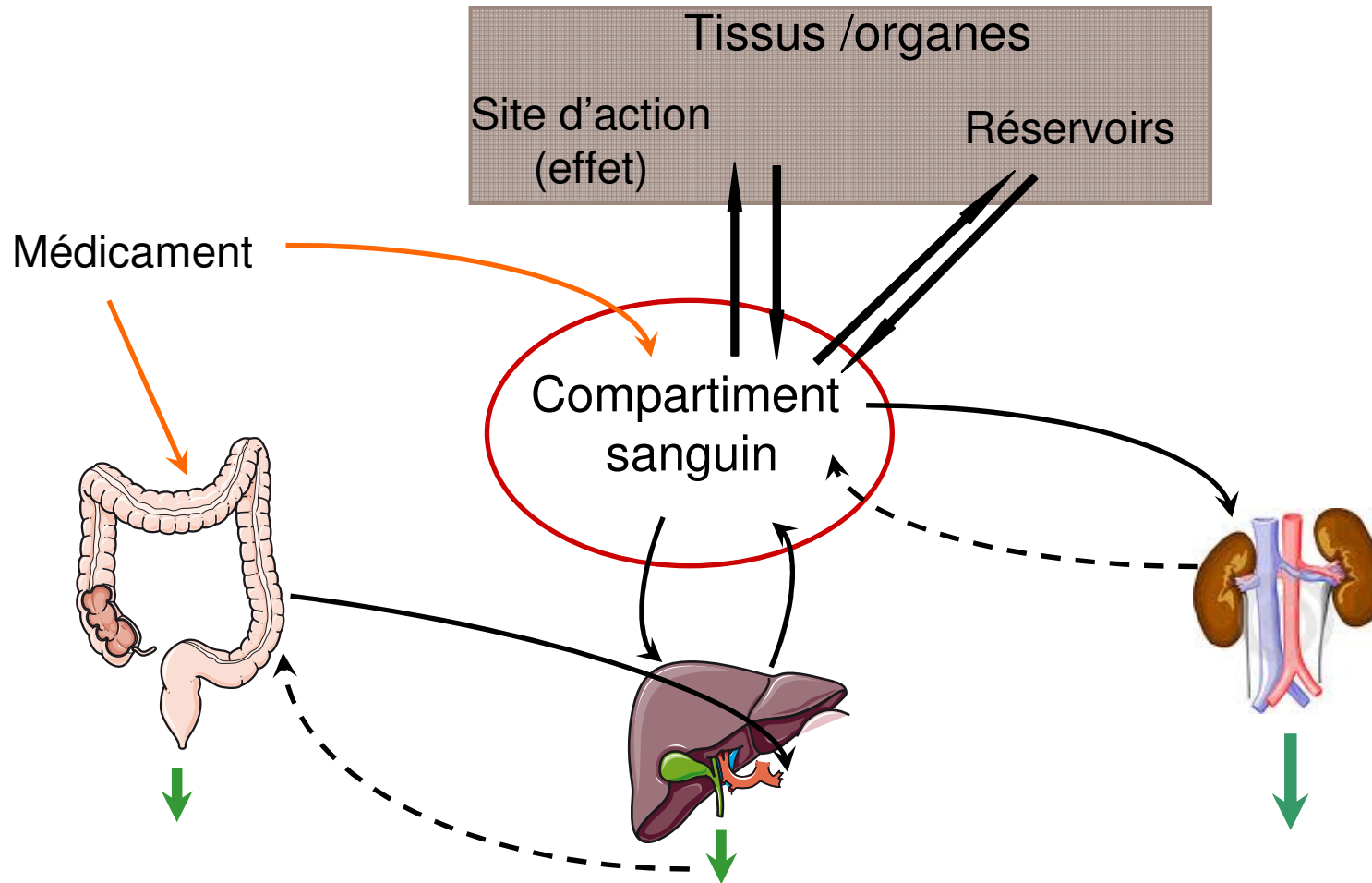
---

- **Absorption :**
  - Elle mesure le passage des médicaments dans le sang
- **Distribution :**
  - Elle mesure le passage des médicaments dans les tissus
- **Métabolisme :**
  - ensemble des mécanismes visant à rendre plus hydrosoluble le médicament. Ses sites principaux sont l'intestin, le foie et le rein
- **Elimination**
  - Rénale
  - Hépatique



# Aspects qualitatifs

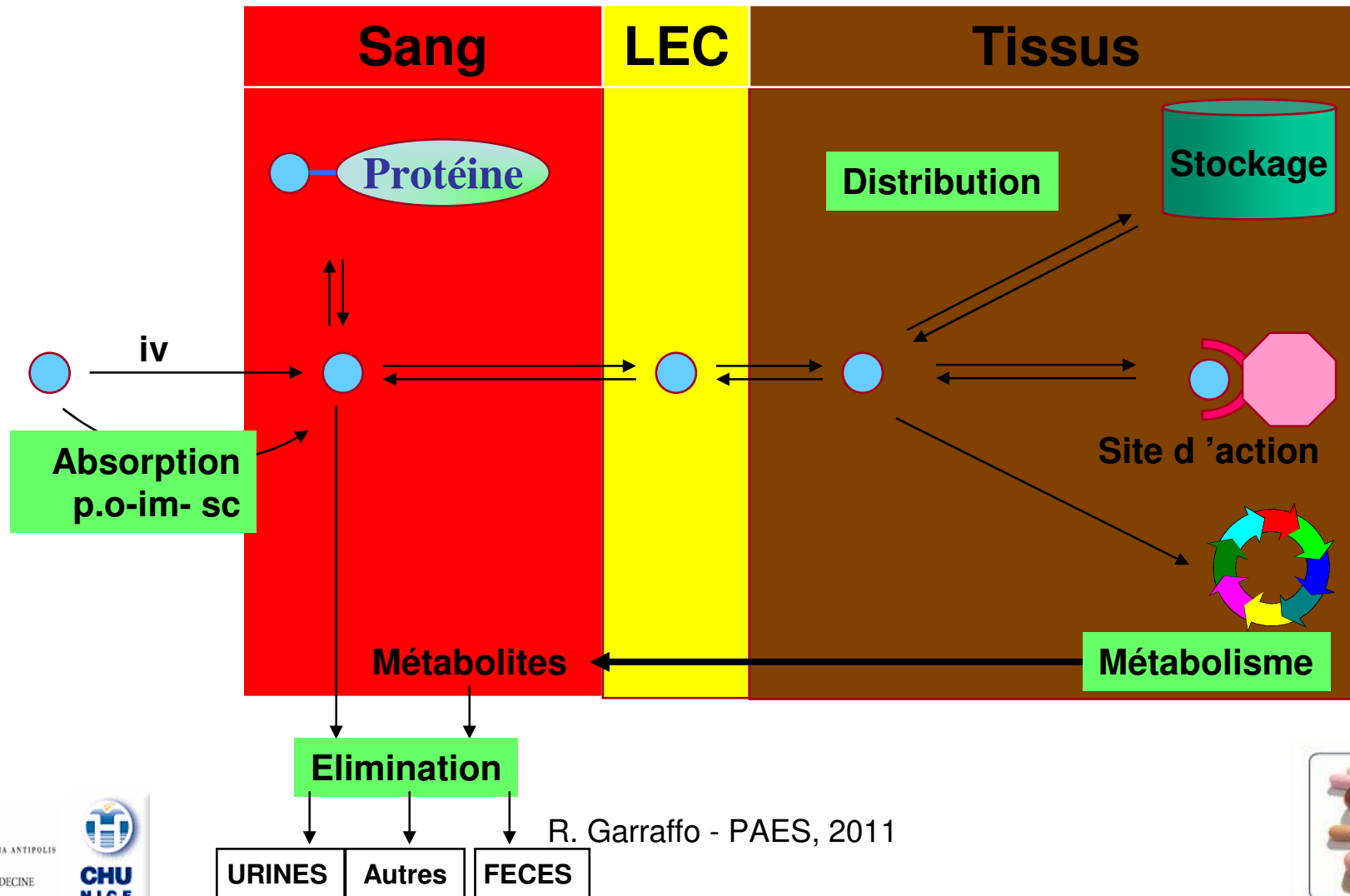
## Schéma simplifié



R. Garraffo - PAES, 2011



# Devenir des médicaments dans l'organisme



# Aspects qualitatifs

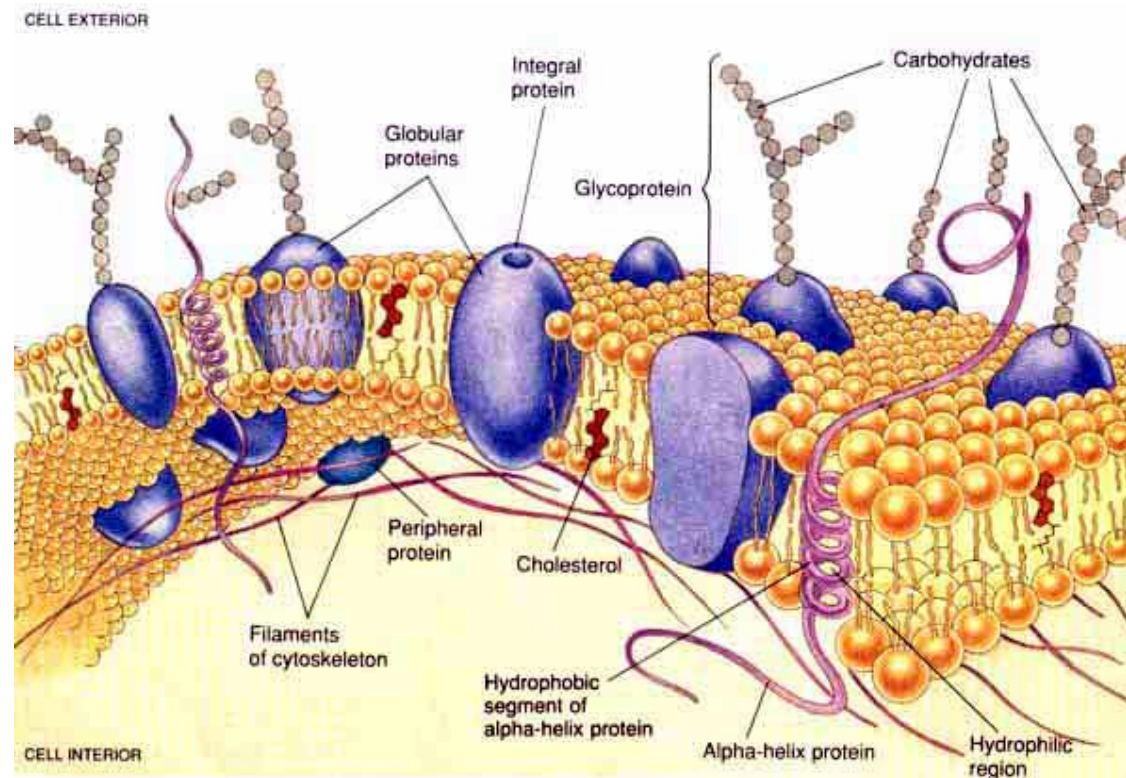
## Notions préalables

- **Les étapes d'ADME**
  - Coexistent dans le temps
  - Ne sont pas obligatoirement toutes impliquées pour un médicament donné
- **L'Absorption concerne toutes les voies d'administration, à l'exception de la voie intraveineuse**
- **Les étapes A, D et E nécessitent le franchissement de barrières physiologiques**
  - Passage de la molécule d'un site de l'organisme à l'autre
  - Transfert à travers les membranes biologiques (transferts transmembranaires)



# Notions préalables

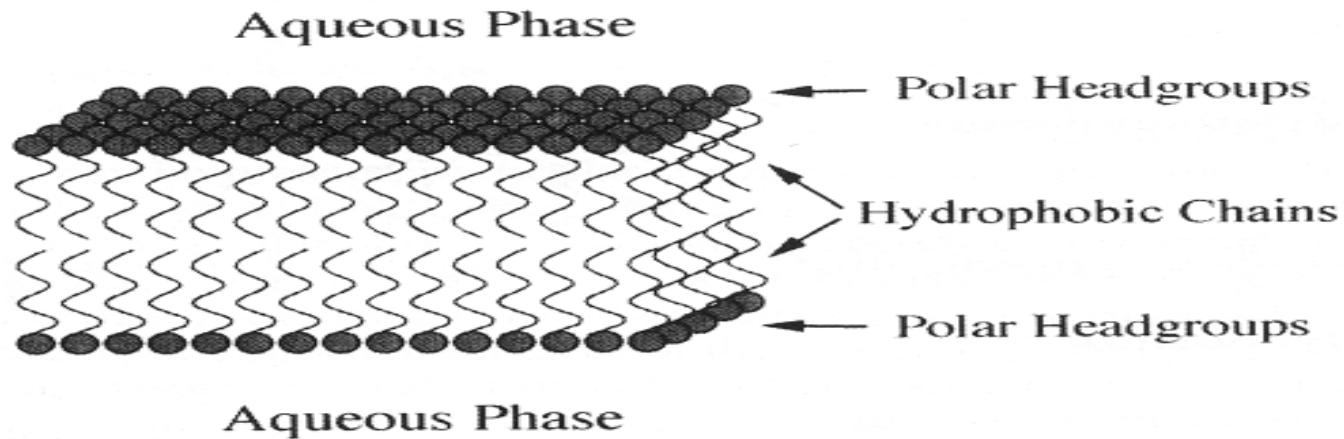
## Transfert transmembranaires



[course1.winona.edu/sberg/ILLUST/memb-mod.jpg](http://course1.winona.edu/sberg/ILLUST/memb-mod.jpg)

R. Garraffo - PAES, 2011

# LE PASSAGE TRANSMEMBRANAIRE



la principale caractéristique d'une membrane biologique est sa lipophilie: cette propriété favorise le passage des molécules liposolubles

# Passage des médicaments à travers les membranes biologiques

---

## ☯ Le franchissement des membranes biologiques dépend:

- des modalités de transfert transmembranaire (actif, passif)
- irrigation des tissus (débit sanguin → afflux du médicament)
- propriétés physico-chimiques (PM, lipophilie, degré d'ionisation).

## ☯ Passage sans besoin d'énergie:

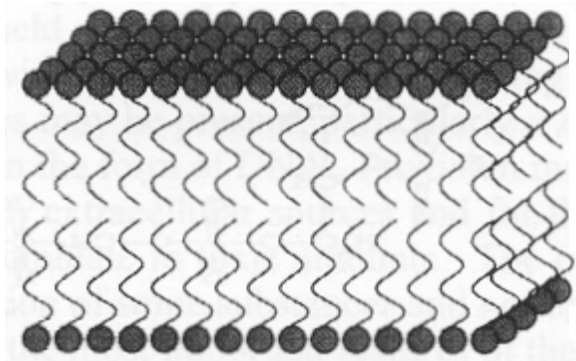
### ☞ Transfert passif:

Echanges libres bidirectionnels, non saturable, non soumis à compétition  
Plusieurs modalités possibles:

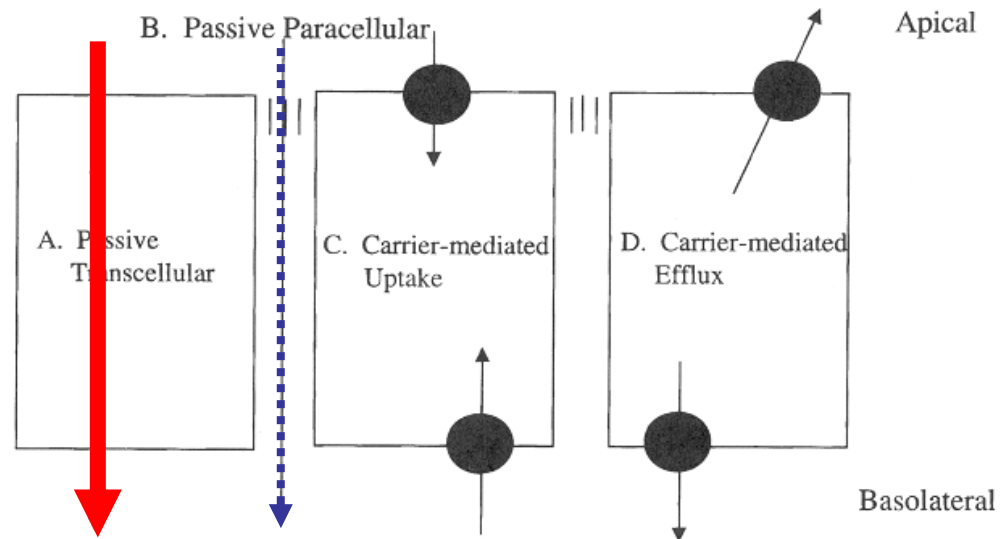
- Passage transcellulaire, obligatoire pour les “sites protégés”
- Passage paracellulaire, cellules disjointes (“gap junctions”)
- Utilisation des pores présents dans certains épithéliums (ex: glomérule rénal).



# LE PASSAGE TRANSMEMBRANAIRE



membrane biologique



• **diffusion passive transcellulaire** → cinétique d'ordre 1

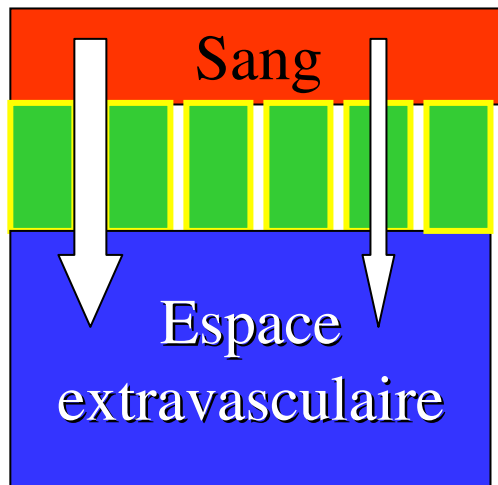
• diffusion passive paracellulaire

• transport actif ou facilité → cinétique Michaelis-Menten



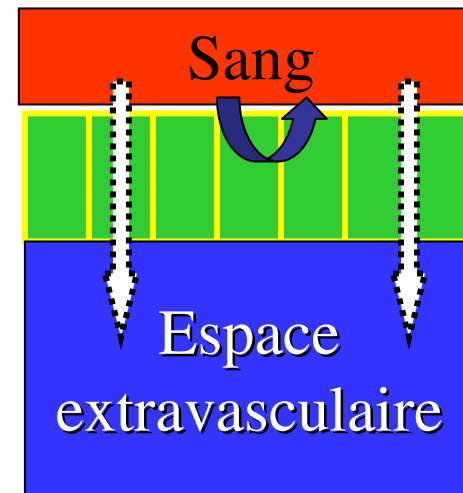
# Nature de l'endothélium vasculaire

Endothélium fenestré



Site "ordinaire"

Endothélium avec jonctions cellulaires étroites



Site "spécialisé"

# Résorption des médicaments

## ☯ La diffusion passive:

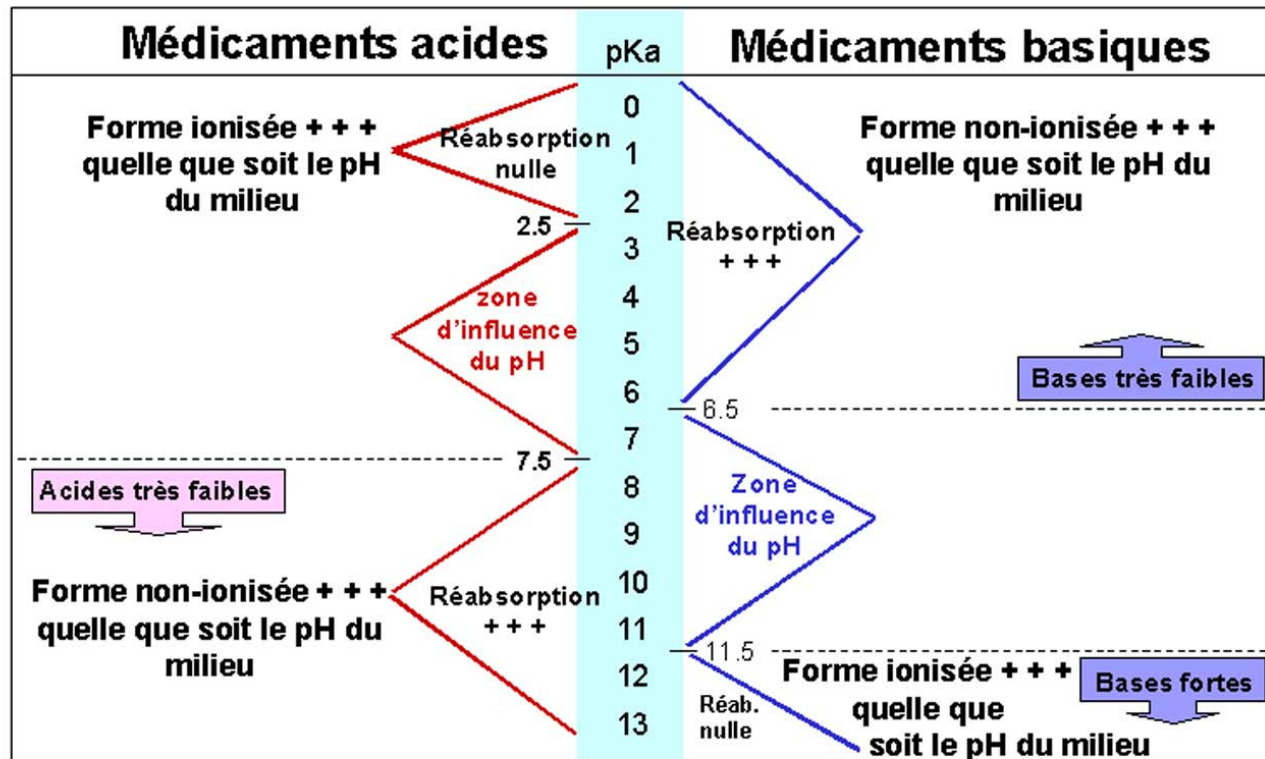
- Se fait selon un gradient de concentration
- Les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles possèdent une bonne liposolubilité, qu'elles sont sous forme libre et qu'elles ne sont pas ionisées.

## ☯ On distingue:

- des molécules toujours ionisées quel que soit le pH, elles ne peuvent diffuser de façon passive
- des molécules neutres et non ionisées quel que soit le pH, elles diffusent facilement à travers la couche lipidiques
- des molécules dont l'ionisation dépend du pH. Seule leur forme non ionisée pourra diffuser. Les acides faibles se dissocient en milieu basique et vice et versa.



## Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



© PHARMACOMédicale.org



# Liposolubilité des acides et bases faibles



$$pKa = pH + \log(HA/A^-)$$



$$pKa = pH + \log(BH^+/B)$$

**ASPIRINE** pKa = 4.5 (ac. faible)

100mg *per os*

$$0.1 = [I]$$

↑ Estomac  
pH = 2

Sang  
pH = 7.4

$$99.9 = [NI] \rightarrow [NI]$$

**STRYCHNINE** pKa = 9.5 (base faible)

100mg *per os*

$$99.9 = [I]$$

↑ Estomac  
pH = 2

Sang  
pH = 7.4

$$0.1 = [NI] \rightarrow [NI]$$

Aspirine est résorbée dès qu'elle est dans l'estomac  
Action rapide

Strychnine n'est pas résorbée tant qu'elle n'atteint pas le duodenum  
Action différée

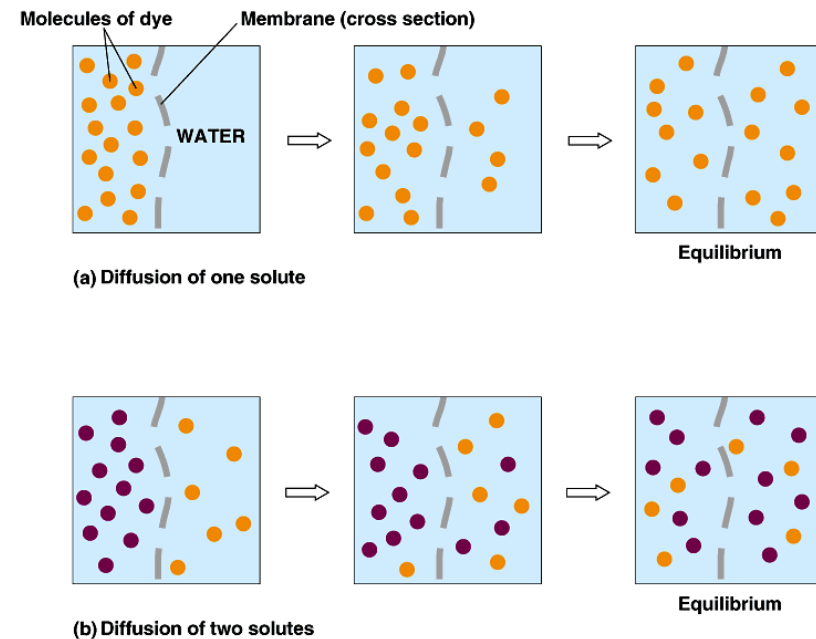
# Diffusion passive

## ☯ La diffusion passive:

- Se fait selon un gradient de concentration
- Les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles possèdent une bonne liposolubilité, qu'elles sont sous forme libre et qu'elles ne sont pas ionisées.

- Processus suivant la loi de Fick

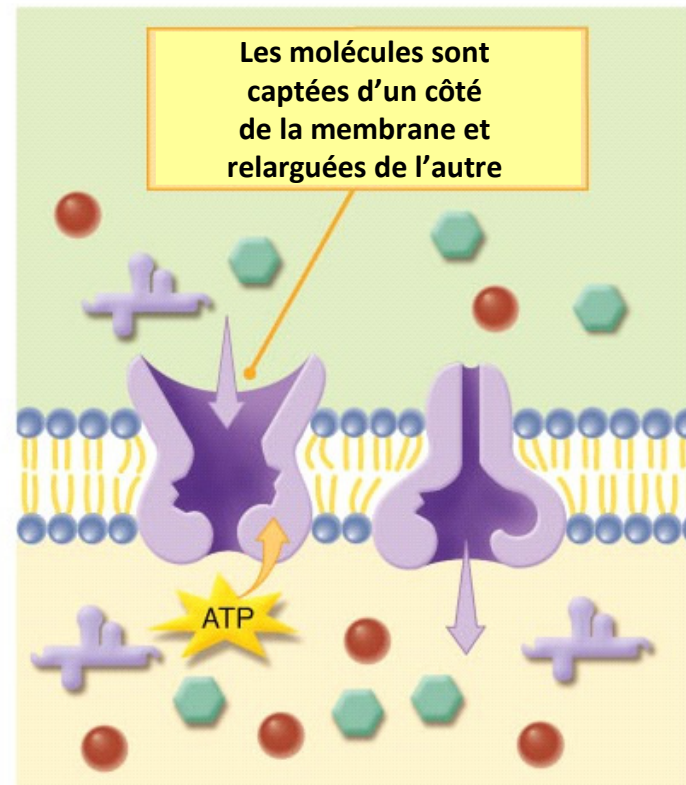
- Dépendant du poids moléculaire
- Dans le sens du gradient de concentration
- Non spécifique
- Non saturable
- Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)
- Sans compétition entre molécules



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

# Transport actif

- Fait appel à un transporteur membranaire
  - Indépendamment du gradient de concentration
  - Spécifique
  - Saturable
  - Énergie fournie par hydrolyse de l'ATP
  - Compétition entre molécules
- Présents au niveau de très nombreux tissus
  - Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules



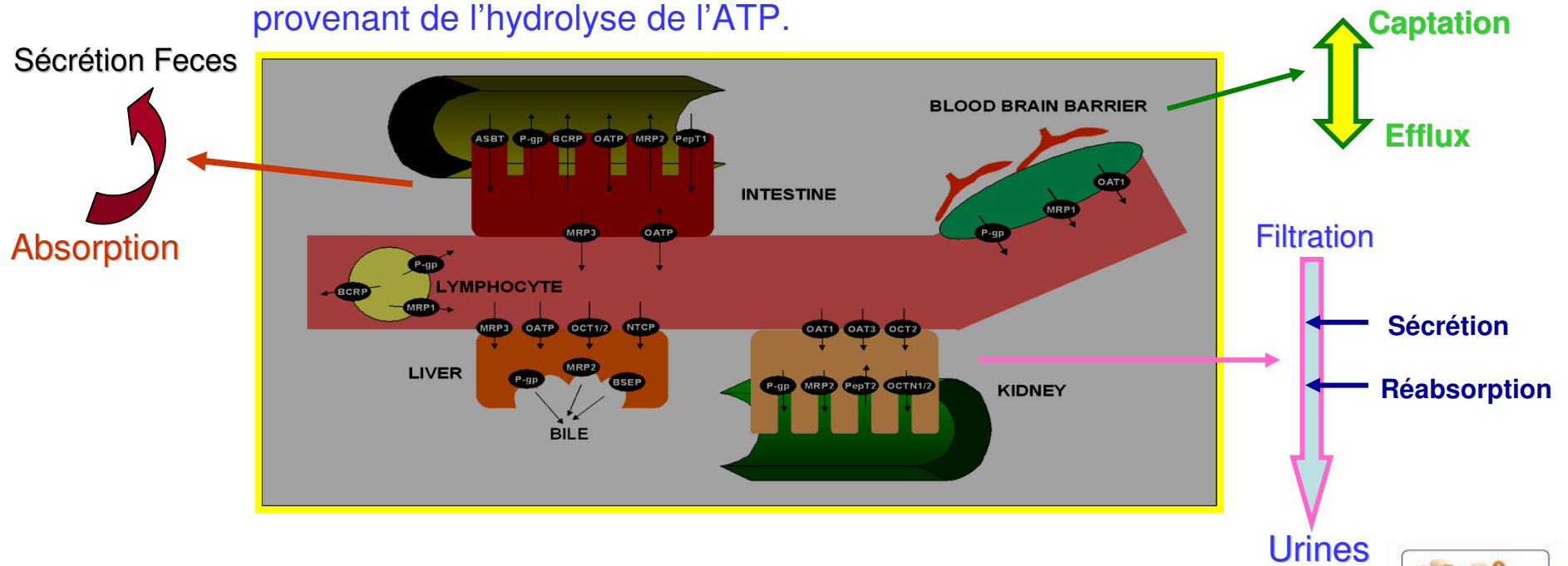
# Les transporteurs membranaires (I)

## ☯ Passage utilisant des transporteurs:

Dans ce cas les échanges transmembranaires ne sont pas libres et utilisent des protéines de membranes appelées transporteurs. Cinétique de transfert de type Michelis-Menten avec possibilité de saturation et de compétition.

### ☞ Transfert actif:

Le transfert peut se faire *contre un gradient de concentration*, l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP.

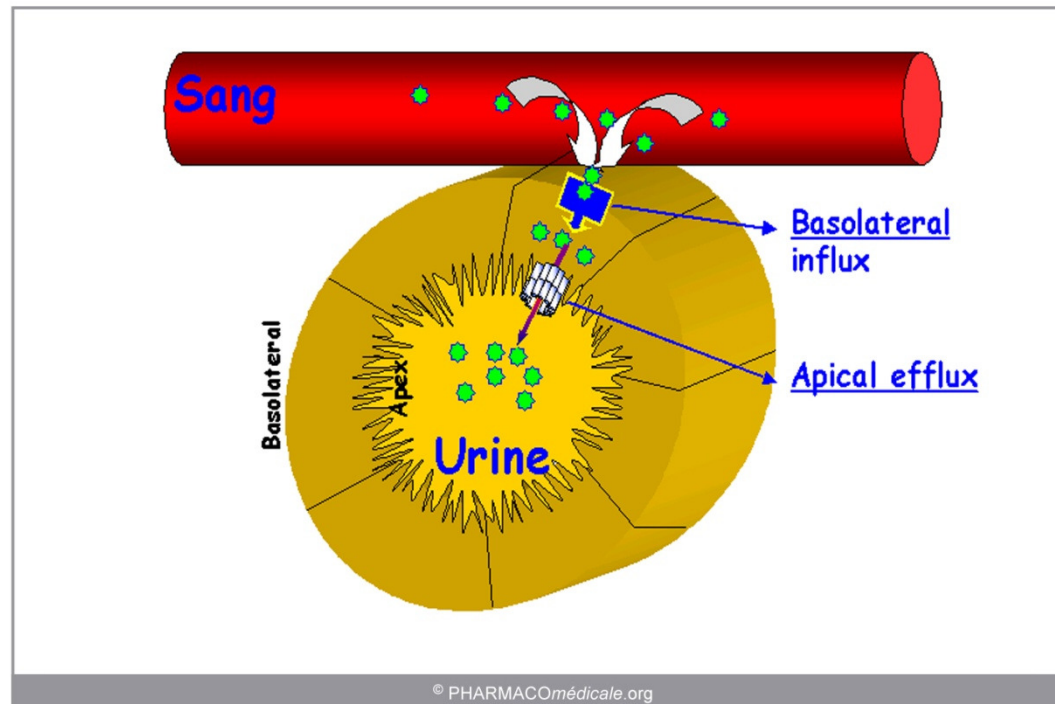


# Les transporteurs membranaires (II)

## 👉 Les transporteurs:

### ➤ Leur localisation cellulaire

- ★ en position basolatérale ➡ extraction du sang vers les cellules
- ★ au pôle apical de la cellule ➡ sortie du médicament de la cellule



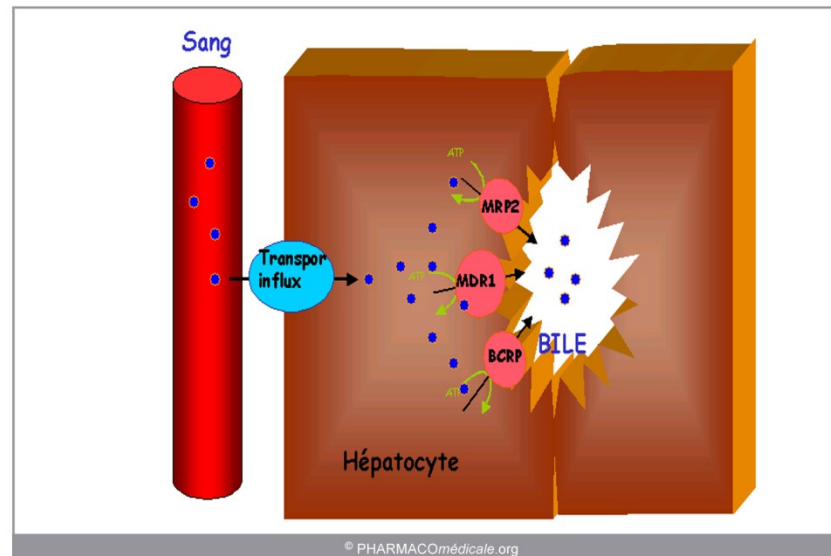
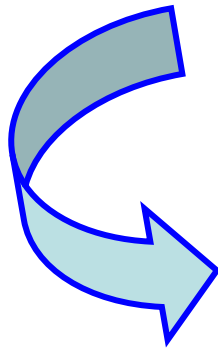
R. Garraffo - PAES, 2011



# Les transporteurs membranaires (III)

## ➤ Leur localisation anatomique

- ★ entérocytes, tubules rénaux, canalicules biliaires, BHE, placenta
- ★ Ils limitent l'absorption digestive des médicaments, favorisent leur élimination et celle des toxiques (foie, reins) et protègent certains tissus ou organes (cerveau, placenta...).



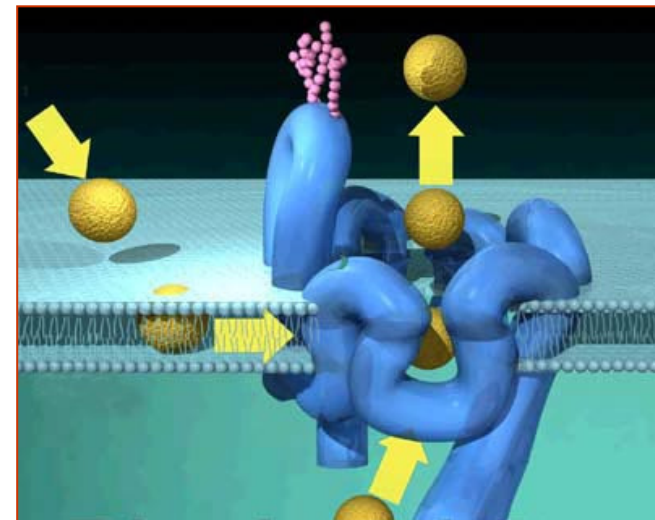
## ➤ Leur nature

- ★ Ceux de la famille des **SLC (solute carrier)**, sont des transporteurs d'influx. En pharmacologie on s'intéresse plus spécifiquement aux **Organic Anion Transporters (OAT)** et aux **Organic Cation Transporters (OCT)**.

# Les transporteurs membranaires (IV)

★ Ceux de la famille des **ABC (ATP Binding Cassettes)**, sont des pompes d'efflux qui favorisent l'extrusion des médicaments ou toxiques de la cellule. Les plus importants en pharmacologie sont: **la Glycoprotéine P (P-gp)** et **les Multidrug Resistance Related Protein (MRP)**.

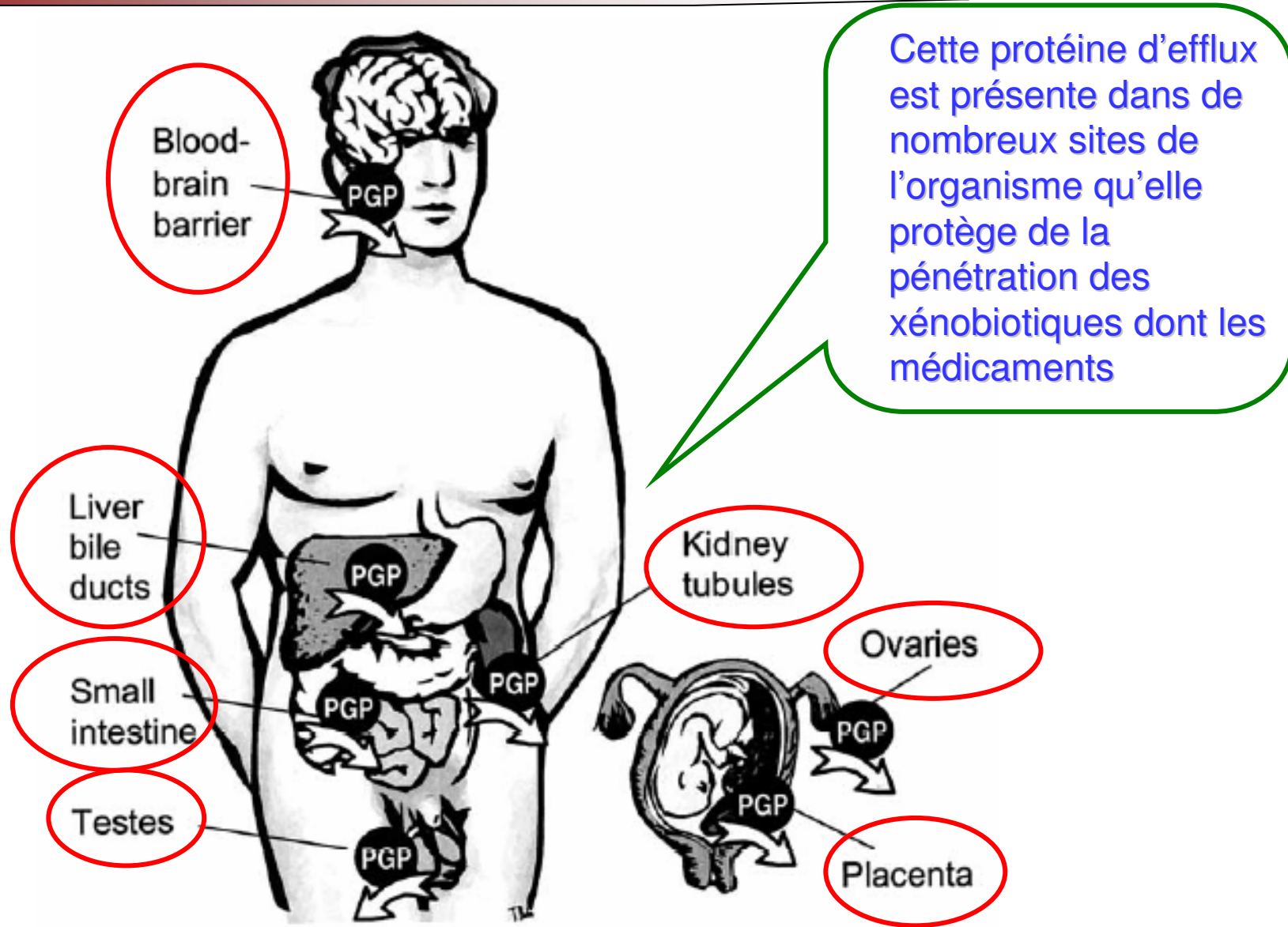
- MDR-1 :
  - Gène codant pour la P-gp
- MRPs : ABC transporteur
  - 6 membres caractérisés



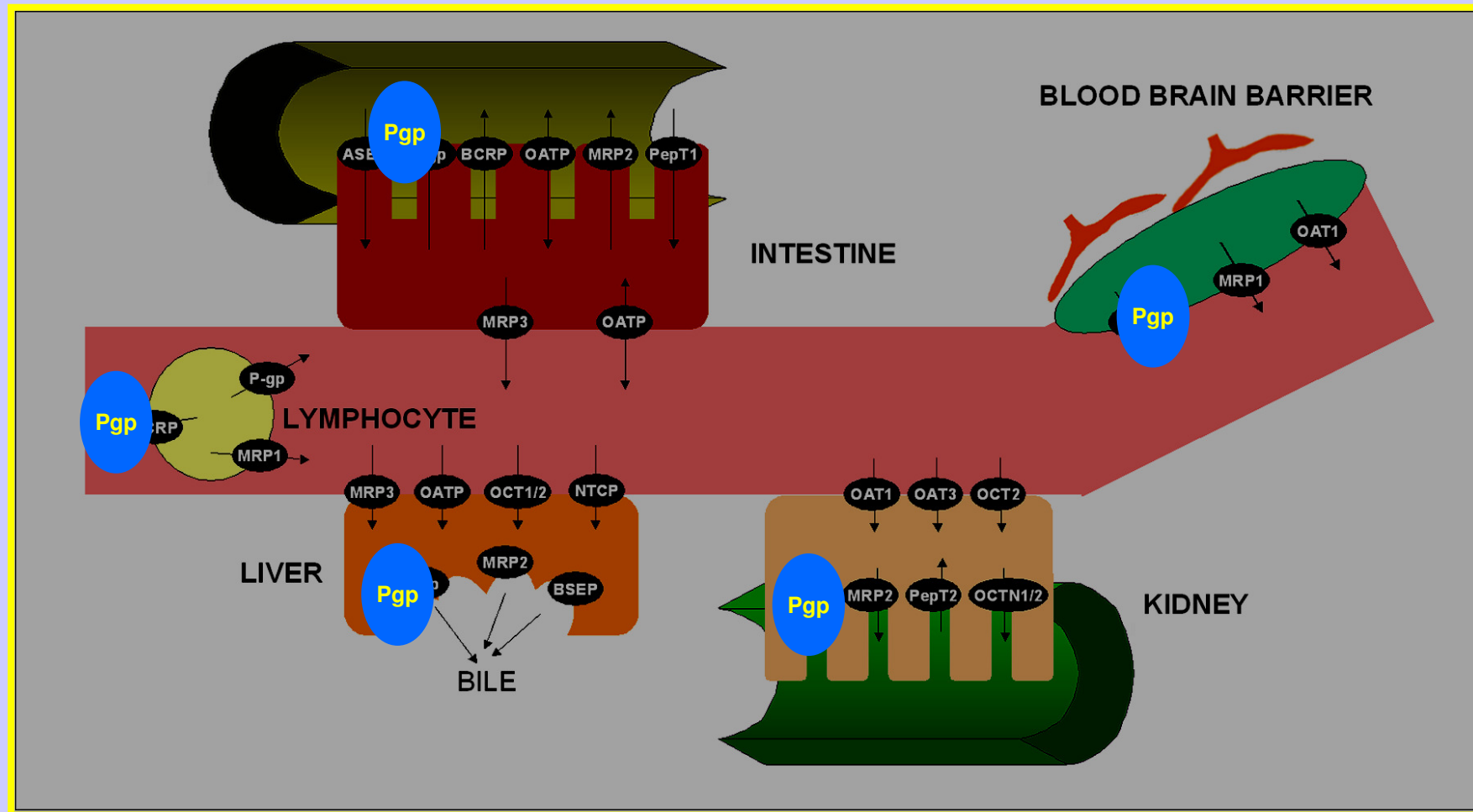
→ Certains sont impliqués dans la résistance (MDR) à certains traitements (anticancéreux, anti-infectieux).



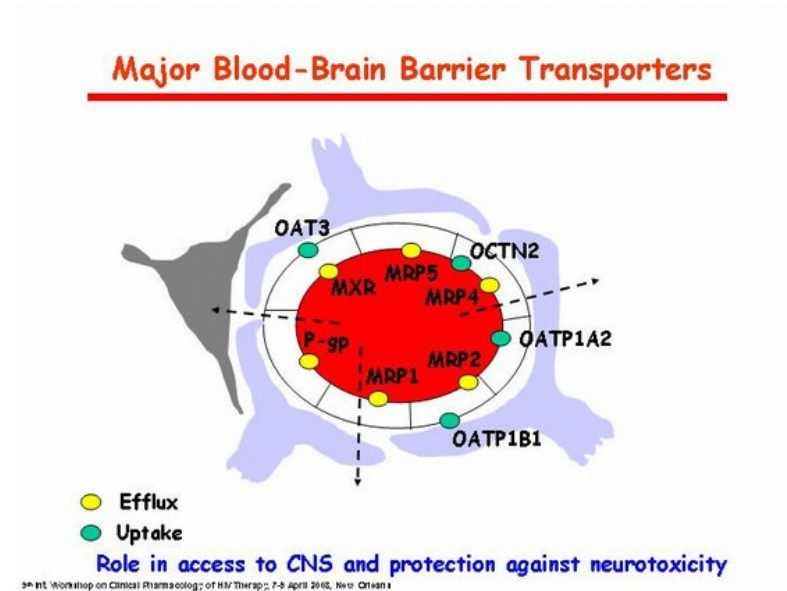
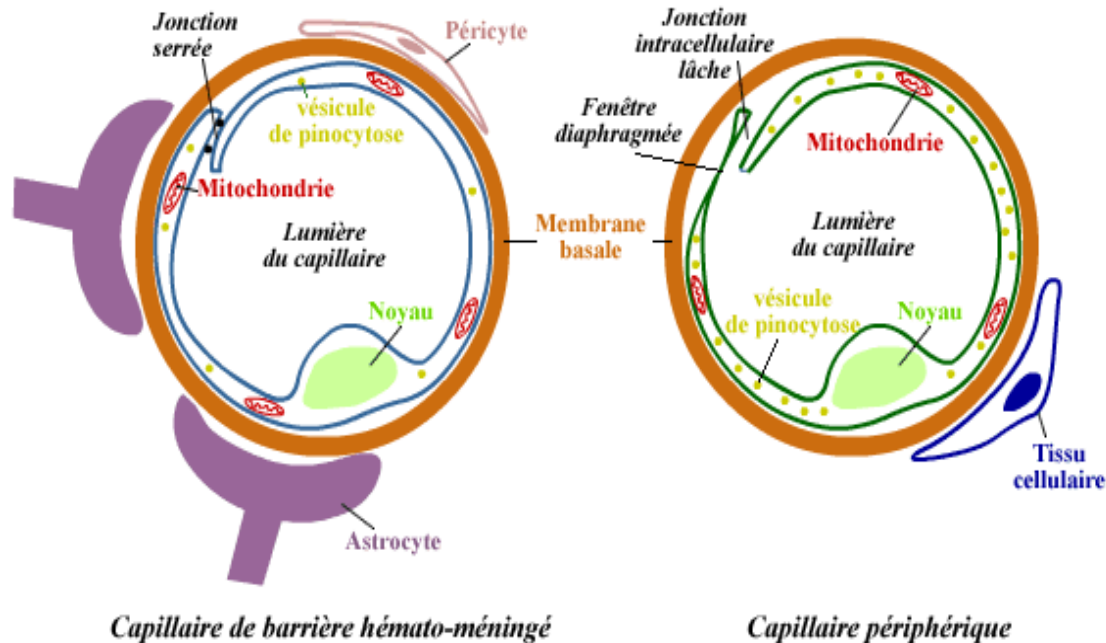
# Répartition de la P-gp dans l'organisme



# Médicaments et transporteurs membranaires



# Particularités de la BHM

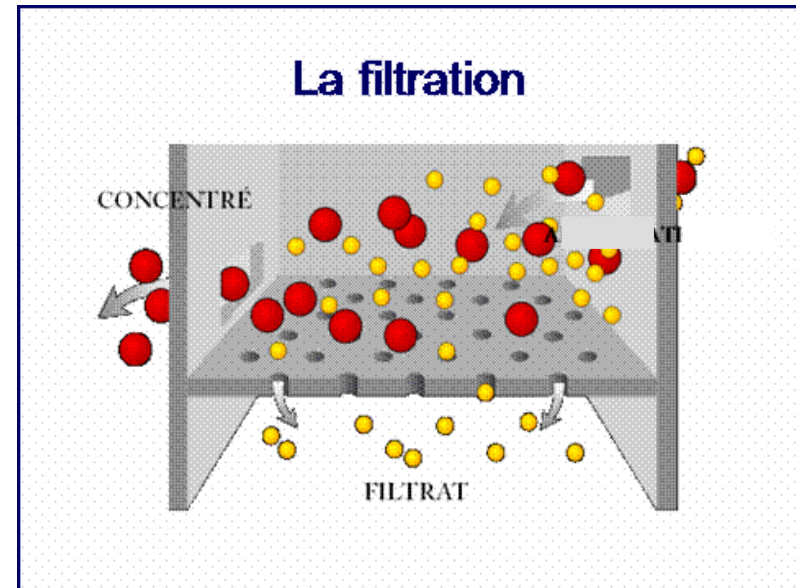


- ☉ Seules les molécules de petite taille et/ou très liposolubles peuvent traverser la BHE et atteindre le SNC. Cela se traduit par une protection efficace du SNC, Mais aussi un déficit de pénétration de nombreux médicaments.
- ☉ Les altérations pathologiques de la BHE ( méningite, cancer) ou physiologiques (nouveau-né) diminuent l'intégrité de cette barrière.



# Cas particulier filtre poreux

- Libre passage des molécules à travers les pores de la membrane
- Phénomène passif
- Ne dépend que de la taille des molécules
  - $PM < 60000 \text{ Da}$
- Concerne en particulier le glomérule rénal



## Role of Drug Transporters in ADME

---

- Barrier to Drug **A**bsorption
- Determinant of Tissue **D**istribution
- Modulation of Drug **M**etabolism
- Role in Drug **E**limination

# Absorption des médicaments



# Absorption

## Définition

- Pénétration du médicament dans l'organisme
- Passage du principe actif de son site d'administration à la circulation sanguine
- Processus passif, actif,... selon caractéristiques de la membrane à traverser
- Absorption orale (digestive), cutanée, rectale, pulmonaire,...

# VOIES D'ADMINISTRATION

## • orale

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

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



# Les différentes voies d'administration des médicaments

Plusieurs voies d'administration sont possibles (figure 1) :

- **par voie générale** : - intra-veineuse et intra-artérielle  
- sous-cutanée et intra-musculaire  
- nasale, sub-linguale, orale (ou per os), rectale
- **par voie locale ou in situ** : - inhalée, oculaire et intra-oculaire,  
cutanée ou transdermique  
- intra-articulaire et intra-thécale

# Voies d'administration parentérales (I)

- Obligatoire pour les médicaments non absorbés, inactivés dans le TD (insuline, héparine)
- Situation où l'administration orale n'est pas possible ou pas fiable
- Inconvénients: risque septique, intolérance locale, douleur
- Problème des personnes alitées, des petits enfants et des sujets âgés (IV, IM)

# Voies d'administration parentérales (II)

- i.v., intraveineuse = directement dans le compartiment central, dose administrée connue, situation d'urgence
- i.m. intramusculaire , ou s.c. sous-cutanée (auto-injections possibles) :
  - injection d'un petit volume de solution concentrée
  - la vitesse d'absorption dépend de la solubilité et du débit sanguin dans le tissu concerné (muscle > tissus sous-cutané)
- voie intra-artérielle : concentration plus élevée dans un territoire pendant la durée de la perfusion (oncologie), explorations (artériographie)
- voie sous-arachnoïdienne: rachianesthésie, antibiothérapie, anticancéreux
- voie intrapéritonéale : absorption par une surface de 1-2 m<sup>2</sup> de surface épithéliale
- voie péridurale: anesthésie du petit bassin (accouchement) et des membres inférieurs

# Voies d'administration entérales

☯ voie orale : résorption sublinguale: pour les substances à haut coefficient de perméabilité (ex. : nitroglycérine), action rapide. Pas de dégradation digestive ni d'EPP.

☯ voie rectale :soustrait aux effets des sucs gastriques. passage partiel (env. 30 %) dans le système porte par les veines hémorroïdaires inférieures. EPP, résorption erratique. Utile car absorption rapide (fièvre et convulsions de l'enfant)

☯ voie nasale : topique pour la muqueuse nasale action locale (vasoconstricteurs) ou systémique (peptides, migraine)

☯ voie transdermique: Apport percutané du médicament au contact de la peau. Pas d'EPP (œstrogène à la ménopause).

Effets majorés chez le nourisson.

☯ voie conjonctivale: ( effets locaux et systémiques), pulmonaires (anesthésiologie, asthme, mucoviscidose); vaginale (ovules); utérines (stérilets + hormones).

Voie d'administration	Absorption	Spécificités	Limites
IV	Absence, référence(100%)	Urgence Adaptation de posologie Obligée pour haut PM et peptides	Risque effets II Pas sol huileux
Per os	variable	la + commode et moins chère	Adhésion du patient
Sous cutanée	variable selon la nature de la prép.	utile pour suspensions Libération prolongée	petits volumes effets secondaires locaux
Intra-musculaire	rapide (aqueuse, lente huile)	faible volumes	Anti K, sujets alités
Sublinguale, rectale, inhalation, ophtalmique....			

# Données de base

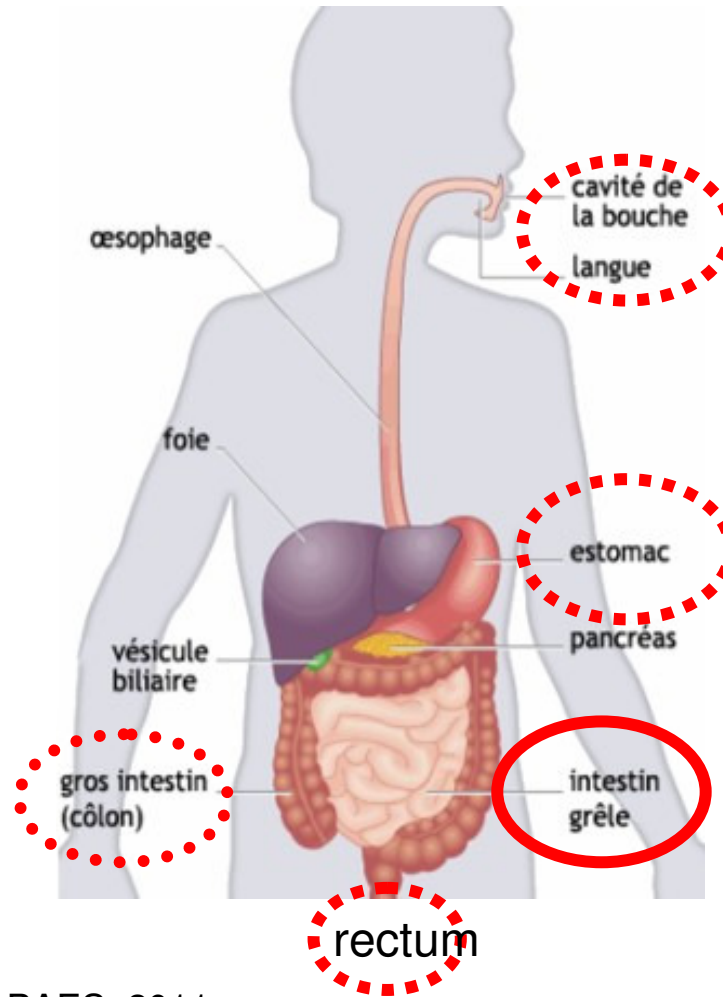
✚ L'administration d'un médicament par voie i .v. est réservée aux situations où un effet rapide est recherché ou aux médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire car peu ou mal absorbés.

✚ L'étape d'absorption existe pour toutes les voies d'administration extra-vasculaire (voie orale, cutanée, intra-musculaire, pulmonaire,...). Elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale.

✚ La phase d'absorption peut être limitante et l'étude de ce processus est indispensable et obligatoire pour chaque voie d'administration envisagée.

# Absorption digestive

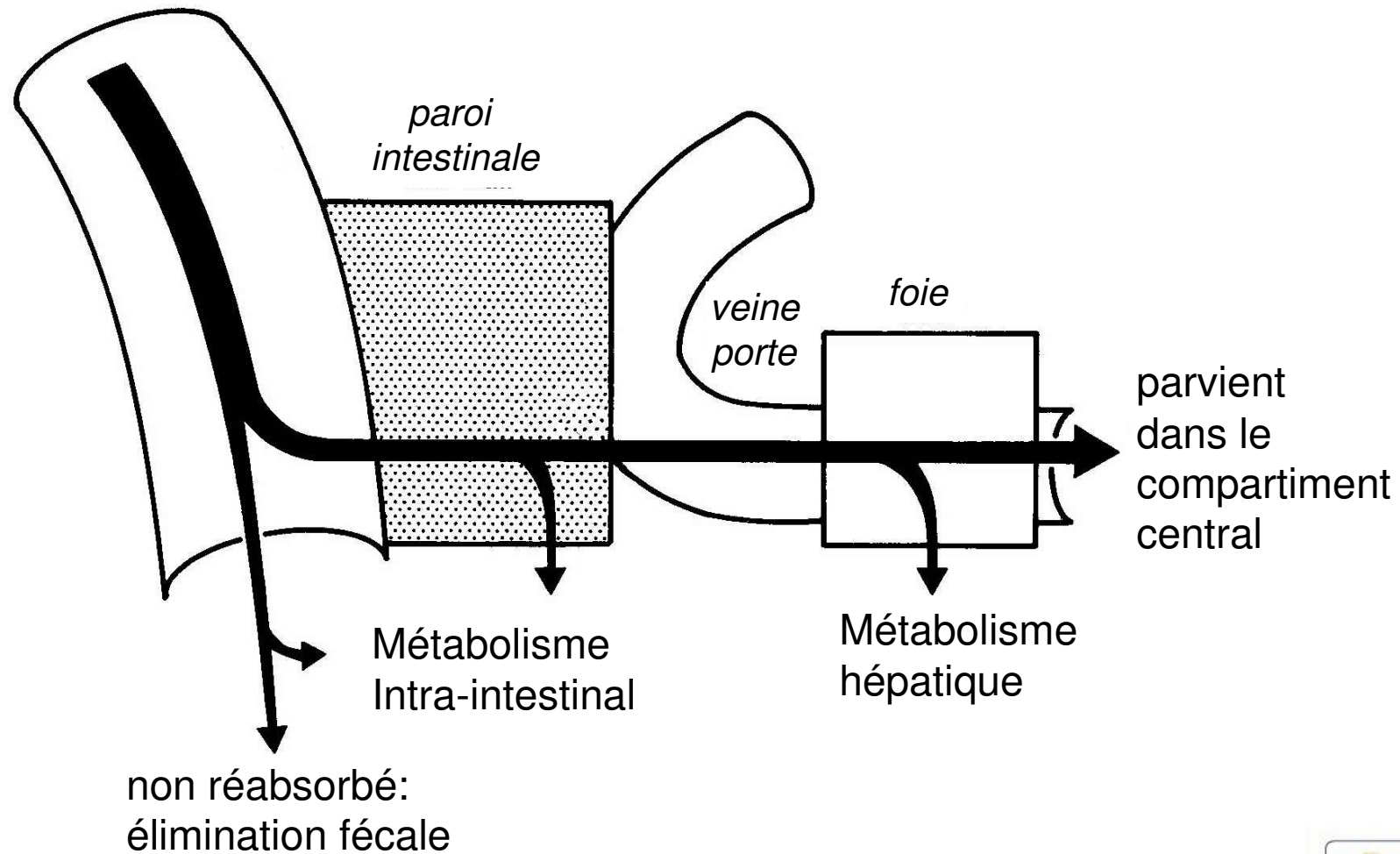
- Pénétration du médicament dans l'organisme (circulation sanguine) après administration orale
- Peut avoir lieu à tous les niveaux du TD



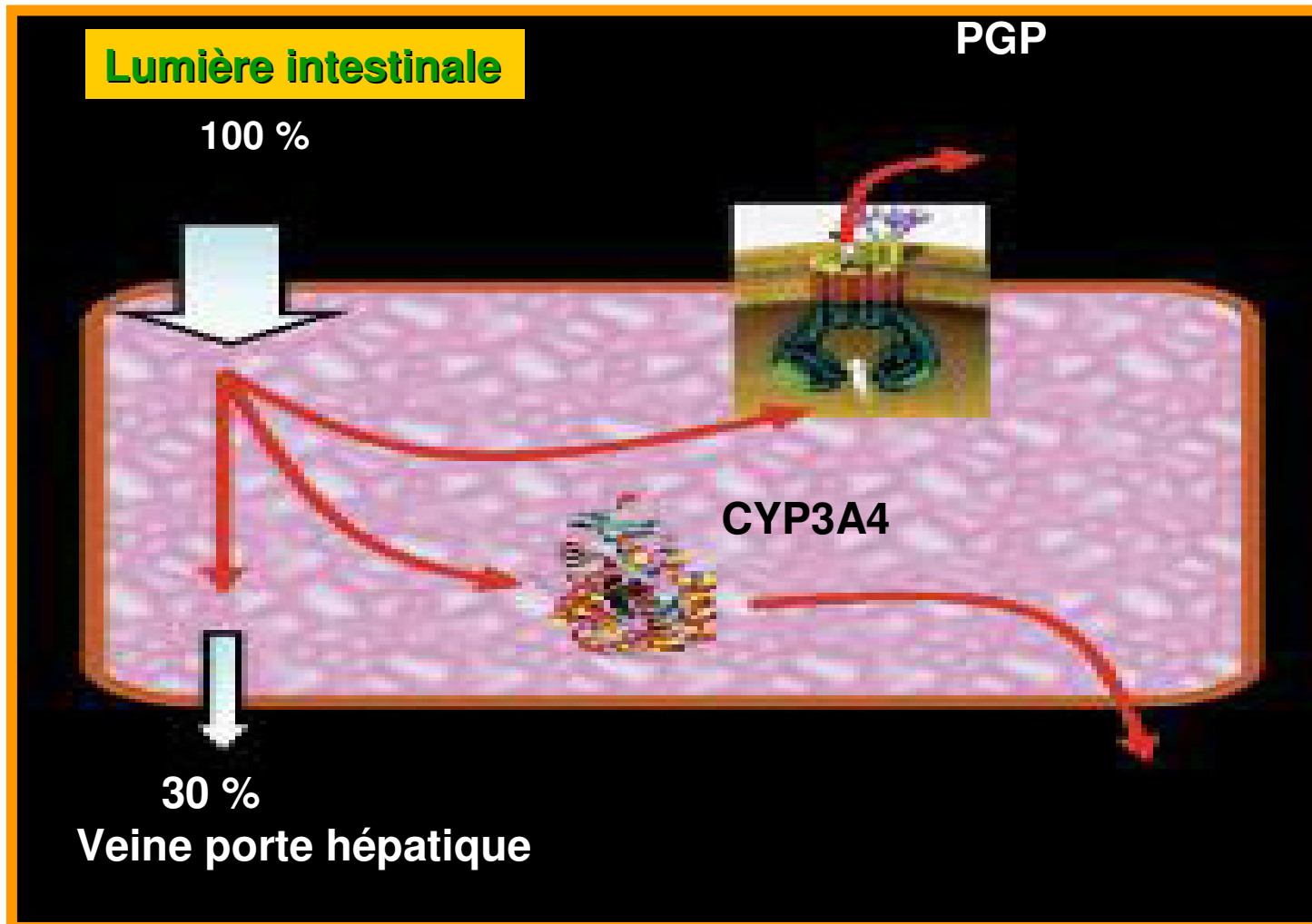
# Absorption digestive

- Administration orale = *per os*
- Avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament:
  - Peut être dégradé dans la lumière du tube digestif
  - Doit franchir la barrière entérocytaire
  - Doit traverser le foie (hépatocytes et sécrétion biliaire)
- Processus complexe impliquant:
  - Le franchissement de membranes
  - Une dégradation éventuelle par les enzymes extra et intracellulaires
  - Une possible activation par les enzymes
- Caractérisé par le paramètre de biodisponibilité orale

# De l'absorption d'un principe actif (médicament) par voie orale à sa biodisponibilité



# Obstacles à la résorption digestive des médicaments (Pgp et CYP450)



# L'absorption digestive est influencée par:

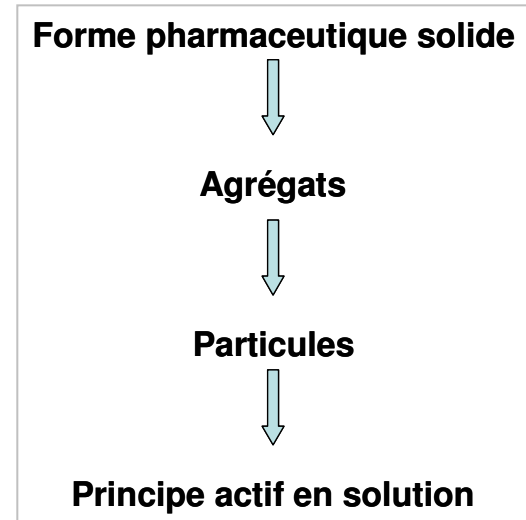
---

- ✚ **du médicament** : physico-chimiques (PM, degré d'ionisation/pH), hydro/liposolubilité, taille des molécules. (*Aminosides totalement ionisés au pH digestifs: non résorbés*) Existence d'un cycle entéro-hépatique ou d'un premier passage hépatique.
- ✚ **des caractéristiques liées à la membrane biologique**: surface, perméabilité, vascularisation : *grêle > duodénum > estomac*
- ✚ **de la galénique**: dégradation des polypeptides (insuline), formes gastro résistantes, substrat de transporteurs du tractus digestif...
- ✚ **du patient**: pH digestif, la vitesse de vidange gastrique, la motilité intestinale, alimentation, prise associée de médicaments (pansements digestifs), les pathologies avec diarrhées, vomissements...

# Absorption digestive

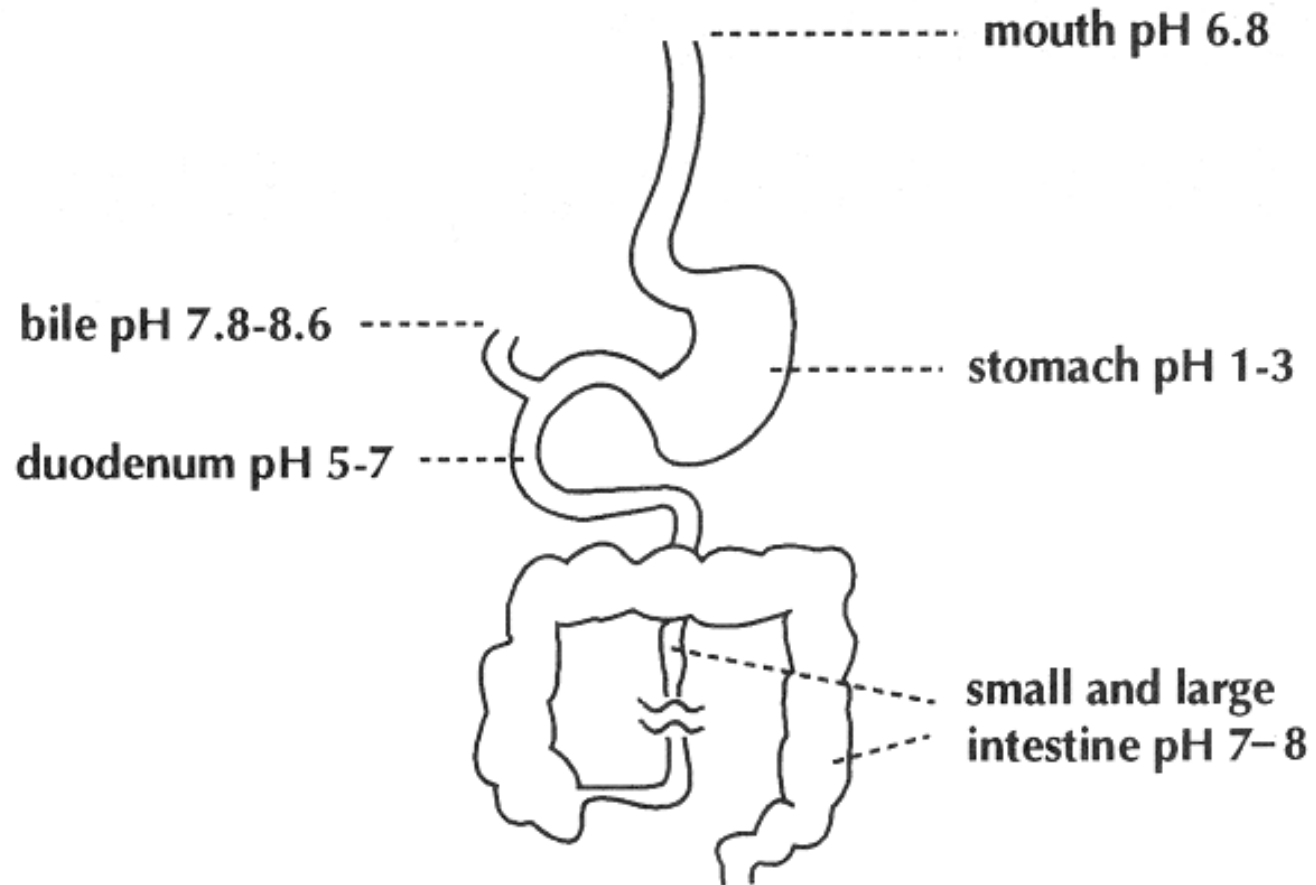
## Phénomènes intraluminaux

- Solubilisation du médicament



- Dégradation du principe actif
  - Insuline, pénicilline G,...
  - Formes galéniques gastro-résistantes
- Propriétés physico-chimiques (pH, pKa,...)
  - Médicaments non absorbés
  - (effet local)

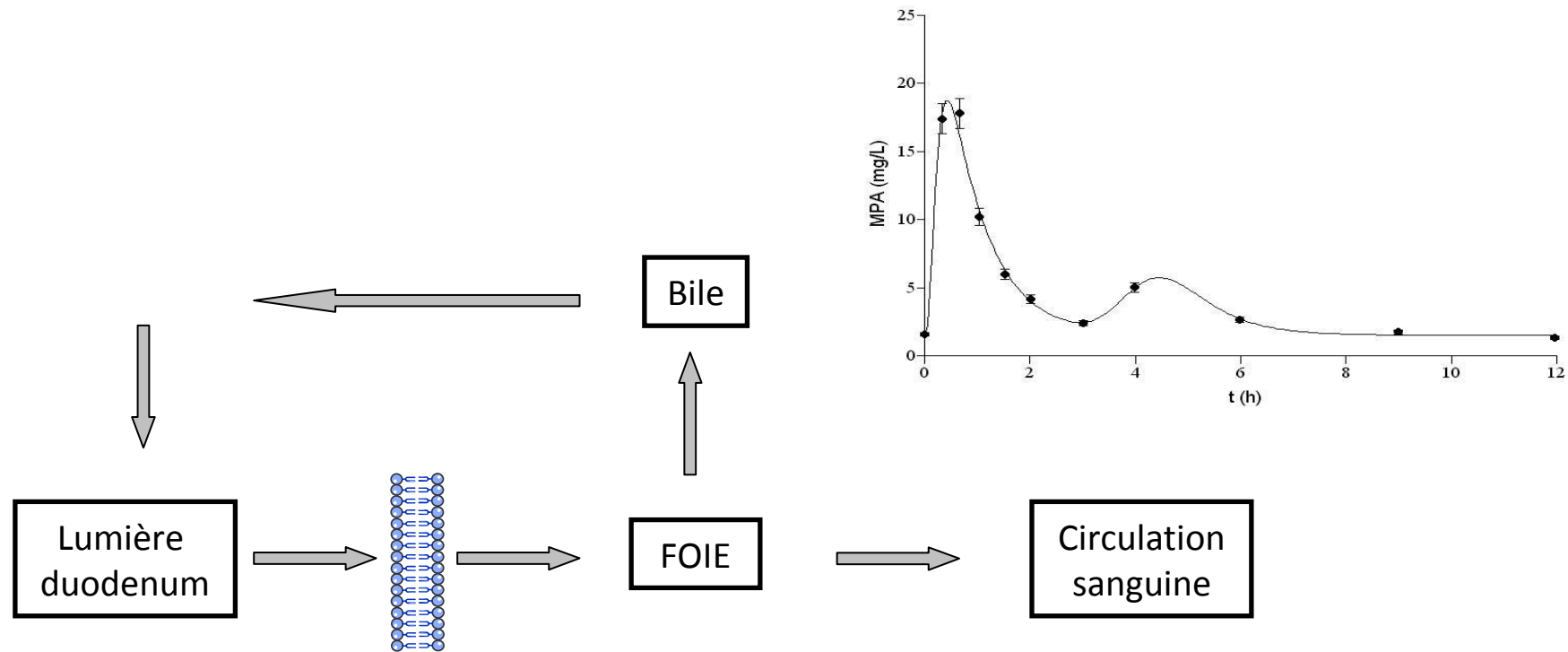
# ADMINISTRATION ORALE



# Absorption digestive

## Cycle entéro-hépatique

- Boucle de réabsorption du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile

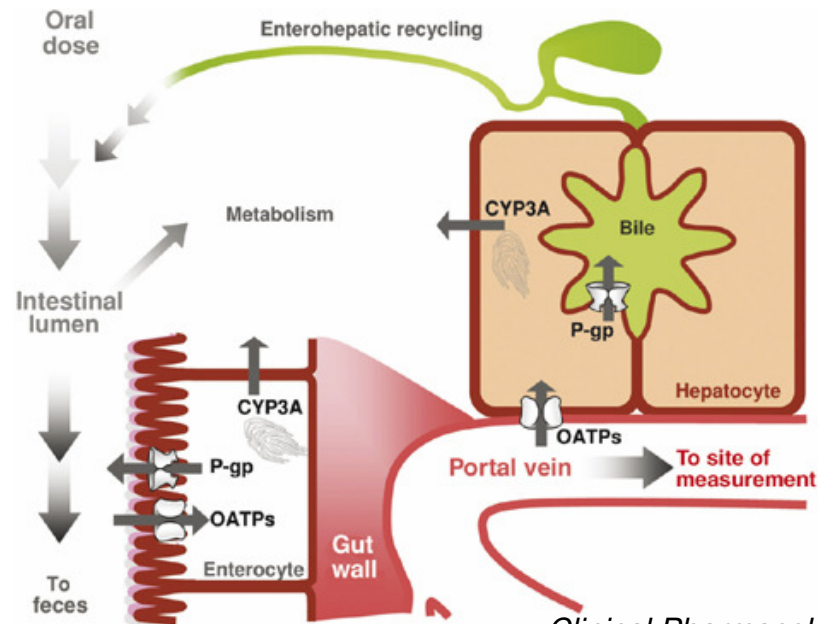


# Absorption digestive

## Effet de premier passage (EPP)

- Définition

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

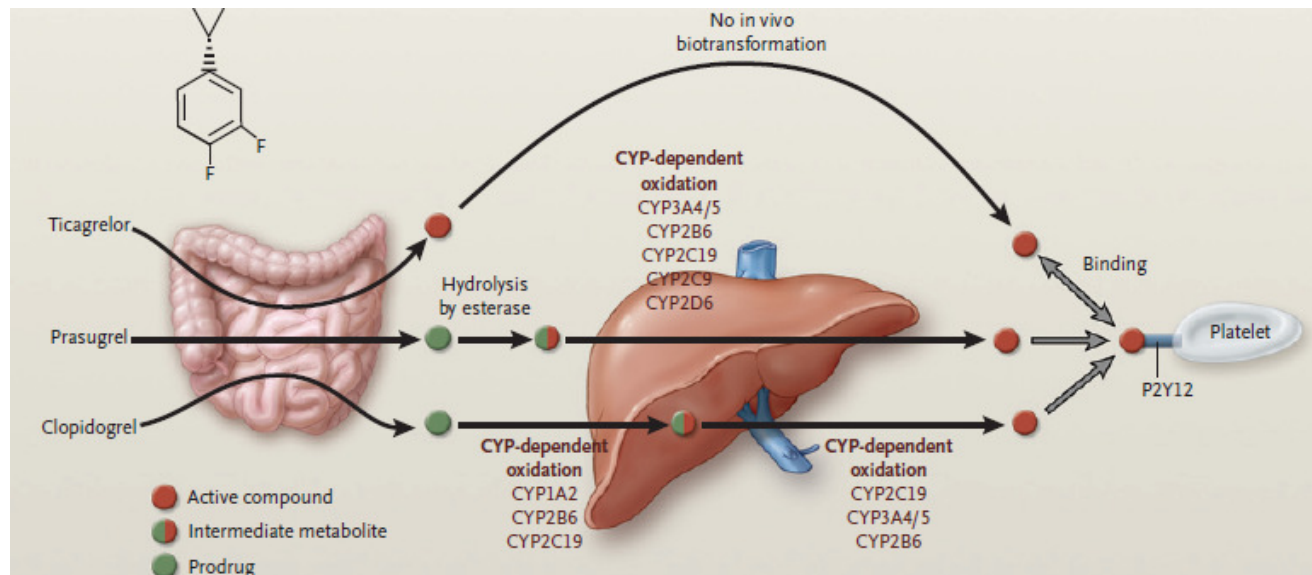


*Clinical Pharmacology & Therapeutics* (2007) **81**, 631–633.

# Absorption digestive

## Effet de premier passage (EPP)

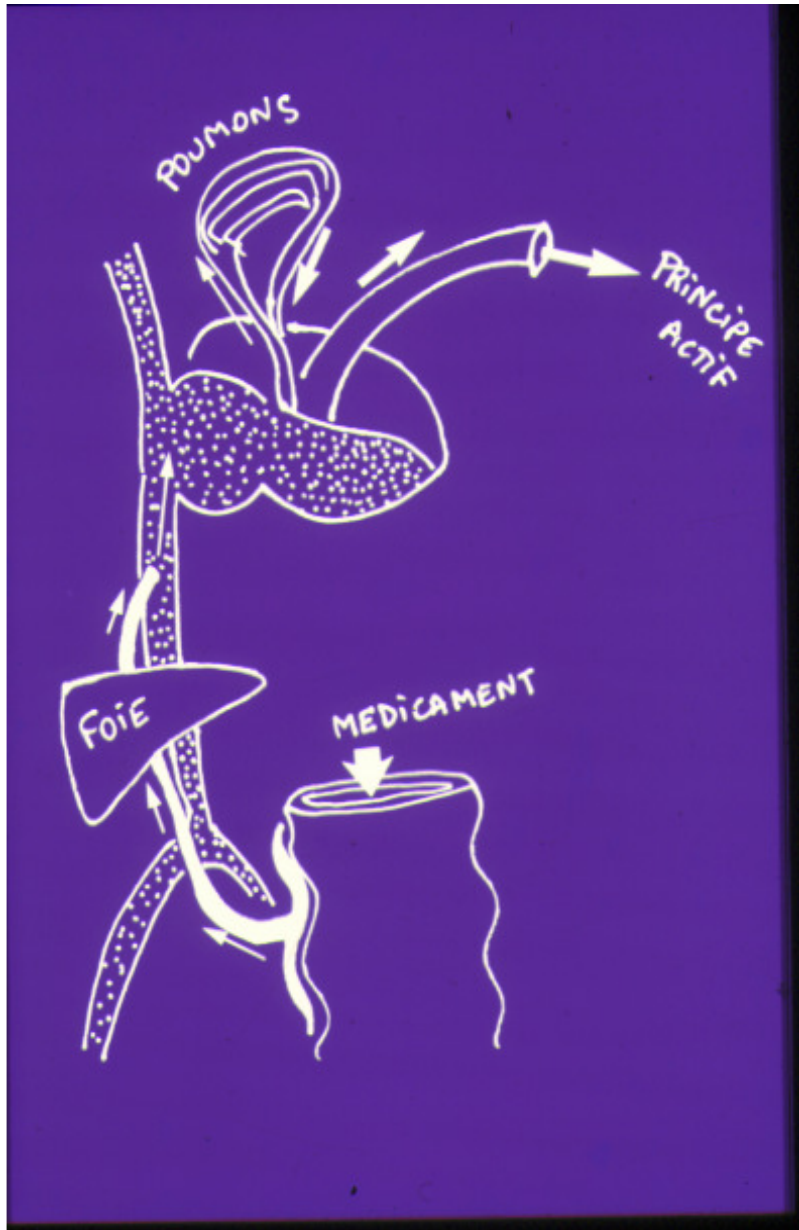
- Maximal pour la voie orale /autres voies non orales
- Réduit par voie sublinguale
  - Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPP
- Mécanisme pouvant être activateur



N ENGL J MED 361;11 NEJM.ORG SEPTEMBER 10, 2009

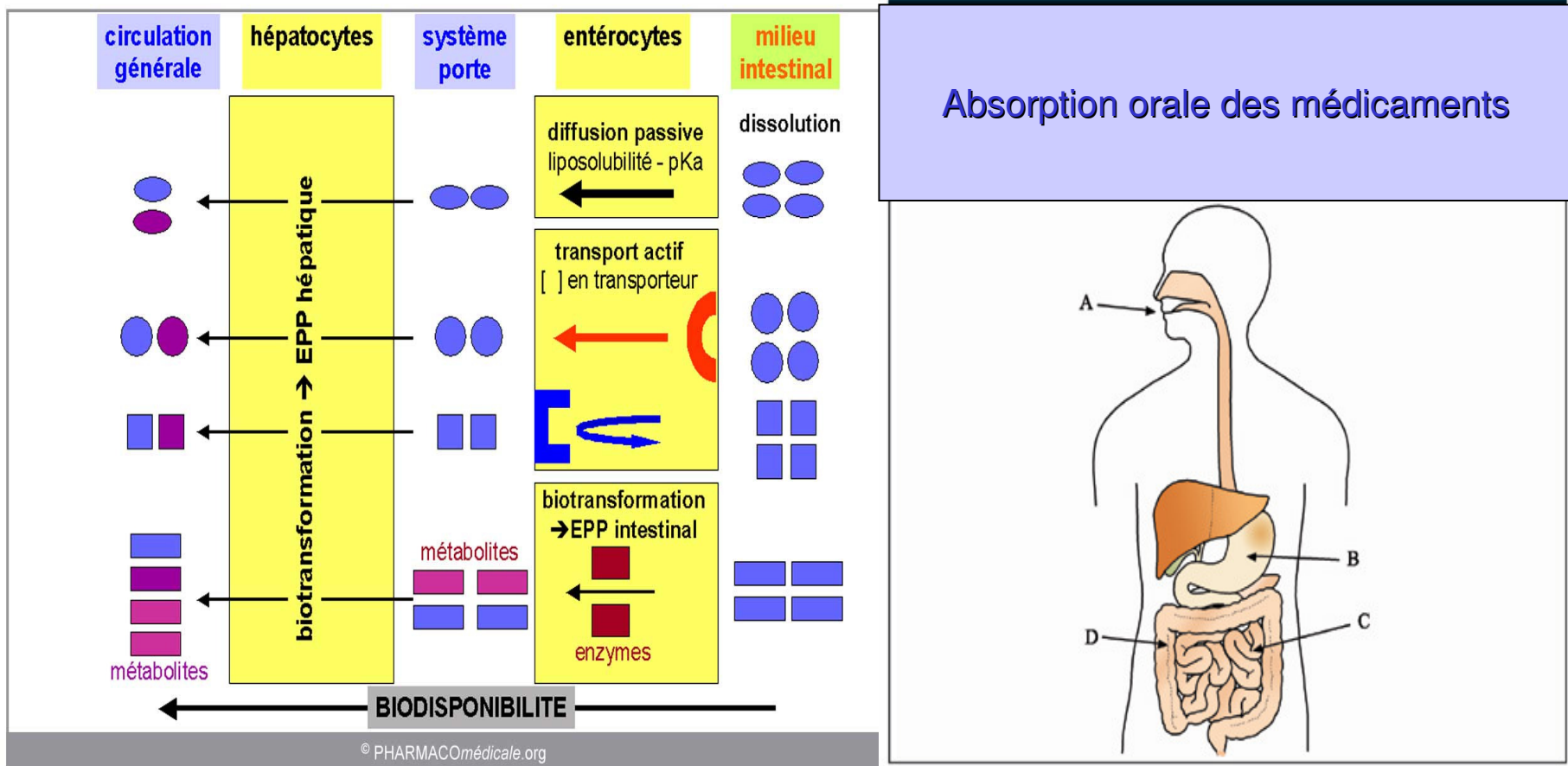
R. Garraffo - PAES, 2011

# Effet de premier passage



- Système enzymatique
- Variable
- Déterminé génétiquement
- Sensibles aux facteurs environnementaux
- Prodrogues en médicaments Actifs (codéine, azathioprine...)
- Médicaments actifs en métabolites

# Résorption par voie orale

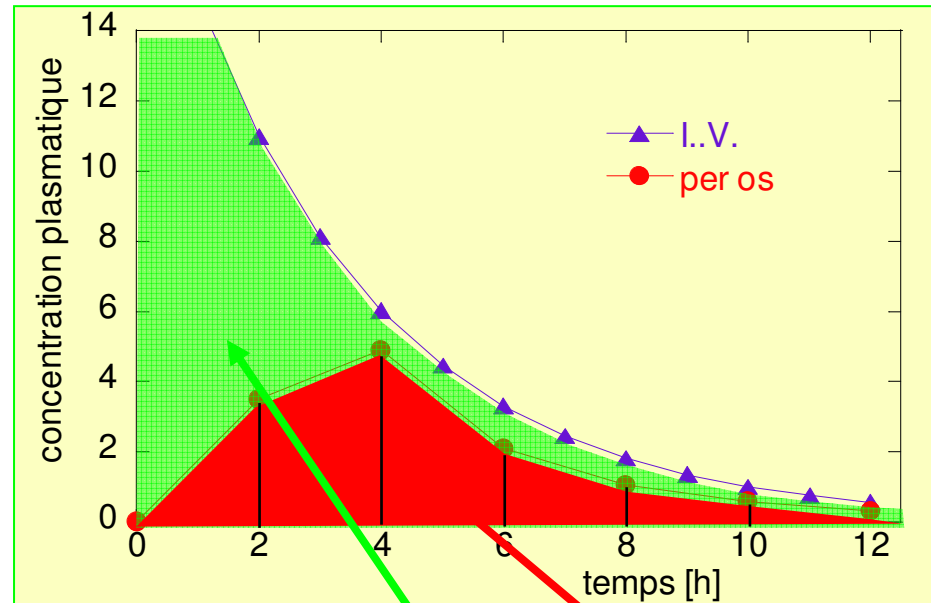


Afin d'apprécier la véritable quantité de PA atteignant la circulation sanguine on calcule **la biodisponibilité** du médicament



# Biodisponibilité

L'absorption se caractérise par la biodisponibilité qui est la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.



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

AUC : aire sous la courbe

# Absorption

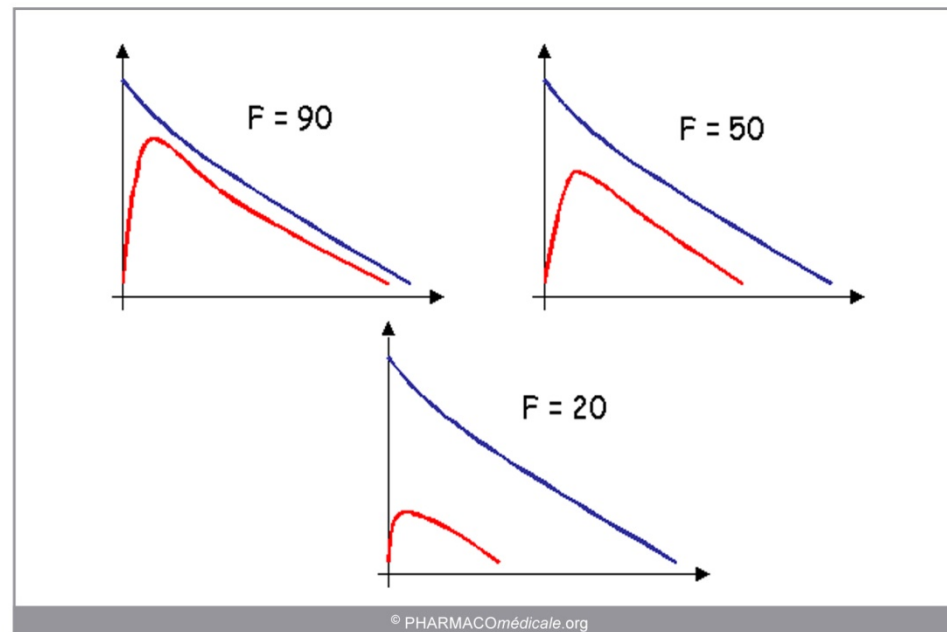
## Biodisponibilité

- La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée qui va être absorbée par une voie d'administration donnée
  - Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée,...
- Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnés) :
  - de 0 (médicament non absorbé)
  - à 100% (médicament totalement absorbé)

# Absorption

## Biodisponibilité

- On la détermine par comparaison à la voie intraveineuse (100% dans la circulation sanguine)



# Données de base

✚ L'administration d'un médicament par voie i .v. est réservée aux situations où un effet rapide est recherché ou aux médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire car peu ou mal absorbés.

✚ L'étape d'absorption existe pour toutes les voies d'administration extra-vasculaire (voie orale, cutanée, intra-musculaire, pulmonaire,...). Elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale.

✚ La phase d'absorption peut être limitante et l'étude de ce processus est indispensable et obligatoire pour chaque voie d'administration envisagée.

# Distribution des médicaments

# DISTRIBUTION

☯ La distribution est le processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes.

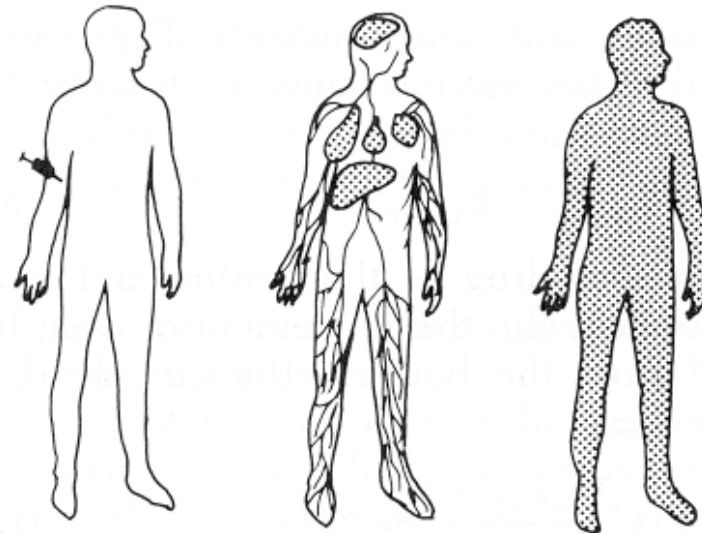
☯ Le paramètre pharmacocinétique qui décrit le processus de distribution d'un principe actif dans l'organisme est le volume apparent de distribution  $V_d$ .



# Distribution

## Définition

- Répartition du médicament dans l'ensemble de tissus et organes
- A partir du compartiment vasculaire
- Donc, phénomène à deux niveaux:
  - Distribution sanguine ou plasmatique
  - Diffusion dans les tissus



- passage transmembranaire
  - ☞ lipophilie
  - ☞ transporteurs
- perfusion tissulaire
- fixation réversible du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires



# Distribution

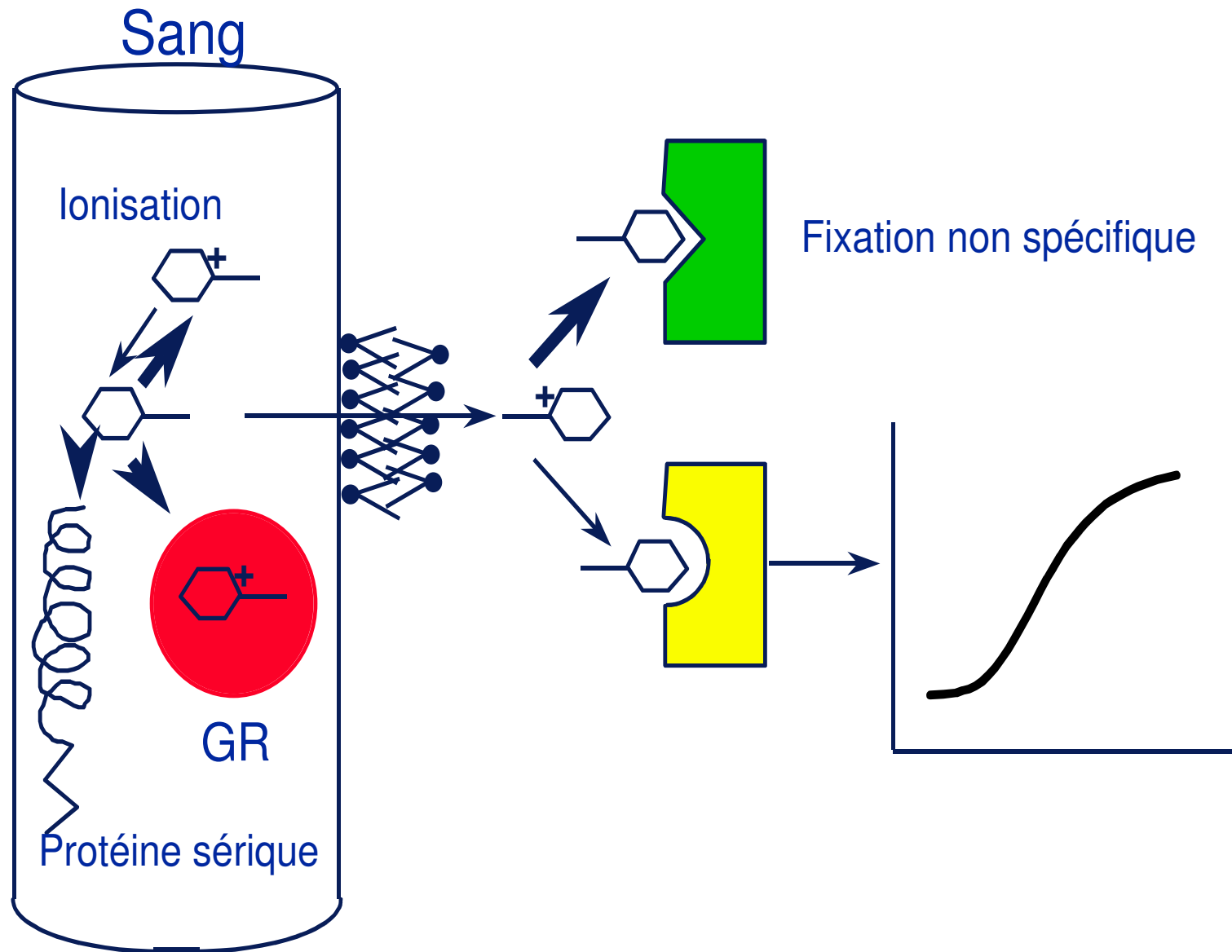
## *Distribution sanguine*

- Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous 2 formes:
  - Liée aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques
  - Non liée, libre, correspondant à la forme hydrosoluble
- La liaison aux protéines plasmatiques ne concerne pas tous les médicaments
- Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exceptions) réversible
  - Équilibre dynamique
  - Loi d'action de masse

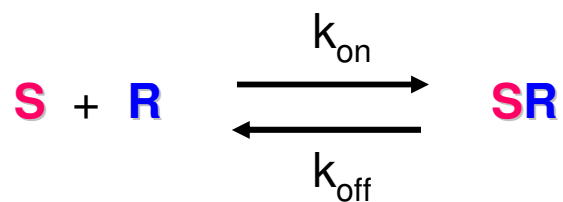
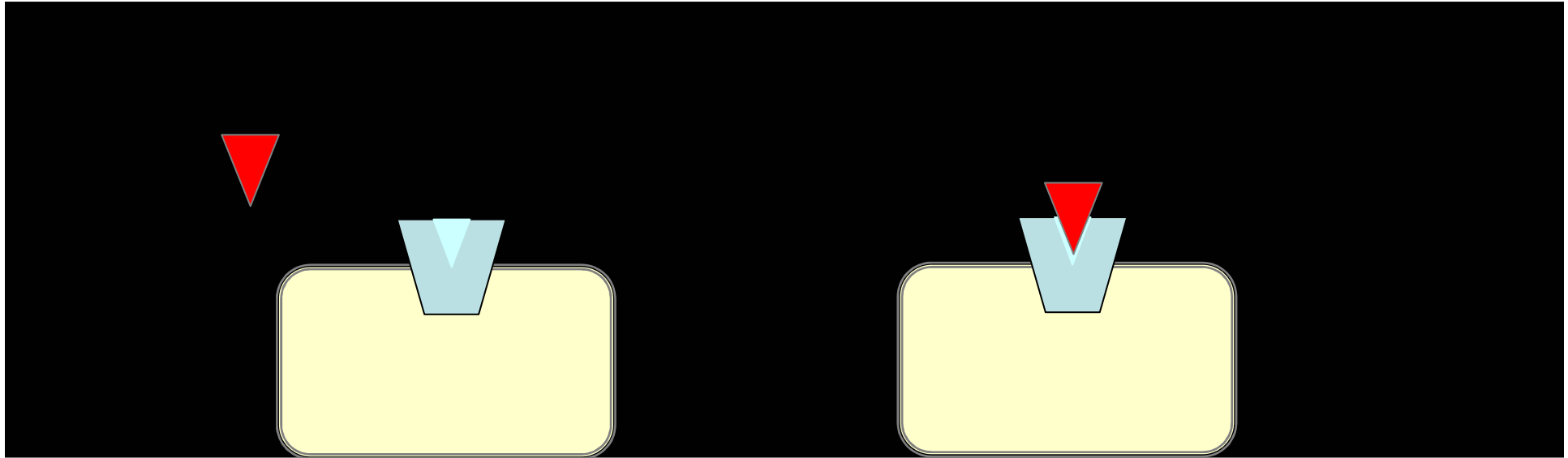


*☞ La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée*





# Cinétique d'association et de dissociation



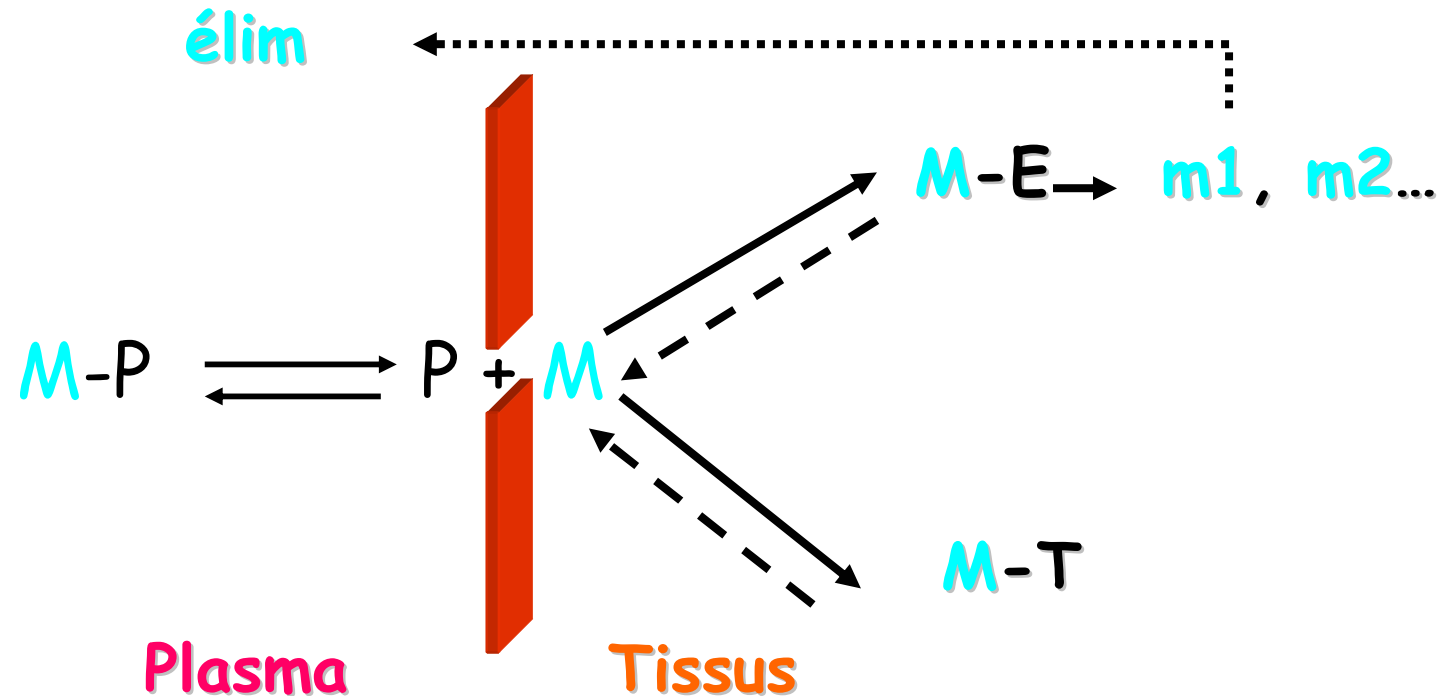
$k_{\text{on}}$  : constante cinétique d'association [ $\text{s}^{-1}\text{M}^{-1}$ ]

$k_{\text{off}}$  : constante cinétique de dissociation [ $\text{s}^{-1}$ ]

liaison réversible

liaison irréversible :  $k_{\text{off}} = 0$ , le complexe ne se dissocie pas : **exceptionnel**

# Liaison aux protéines tissulaires



- **Elimination/distribution non restrictive** (ex : Propranolol, affinité enz. hépatiques > protéines plasmatiques).
- **Elimination/distribution restrictive** (ex : Ac. Valproïque, affinité protéines plasmatiques > protéines tissulaires).

# Distribution

## *Distribution sanguine*

- Les protéines plasmatiques concernées:
  - Albumine
  - $\alpha$ -1 glycoprotéine acide,  $\gamma$  globulines, lipoprotéines
- Caractéristiques de la liaison:
  - Rapide (quelques secondes)
  - Réversible
  - Plus ou moins spécifique
  - Parfois saturable et soumise à compétition



# Distribution

## *Distribution sanguine*



- Non saturable
- Diffusible
- Biotransformable
- Éliminable
  
- Supporte l'effet pharmacologique



- Saturable
- Non diffusible
- Libéré progressivement
- Non éliminable
  
- Pas d'effet pharmacologique



# Distribution

## *Distribution sanguine*

Type de fixation	Type 1	Type 2
Nature du PA	Acide faible	Base faible
Protéine fixatrice	Albumine	$\alpha$ 1-glycoprotéine
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites	petit < 4	Élevé > 30
Saturation	oui	non
Compétition	oui	non
Risque de déplacement	possible	peu probable



# Distribution

## *Distribution sanguine*

---

- **Conséquences de la fixation:**
  - Diffusion tissulaire retardée, plus lente
    - Sauf si affinité tissulaire supérieure
  - Prolongation du temps de présence dans l'organisme
    - Sauf si affinité pour organe d'élimination supérieure
- **Intérêt en pratique :**
  - Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques
  - Risque d'interactions médicamenteuses
    - PAS si c'est le seul processus concerné
    - Pertinence clinique ssi processus d'élimination altérés également (par le médicament interférent lui-même ou altération physiologique ou pathologique)
    - Si 2 médicaments avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation



# Distribution

## *Distribution tissulaire*

---

- Le médicament doit atteindre son site d'action pour produire l'effet pharmacologique
- Il atteindra tous les tissus dans lequel il est capable de diffuser (stockage ou effets latéraux voire toxicité)
- La forme libre peut diffuser dans les tissus selon:
  - *Affinité respective tissus - protéines plasmatiques*
  - Affinité particulière : accumulation tissulaire
  - Caractéristiques du PA : poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage,...
  - Irrigation des organes
  - Structure de la barrière tissulaire



# Distribution

## *Distribution tissulaire*

---

- Certains tissus sont plus “protégés” que d’autres
  - Protection efficace des organes et tissus (SNC, testicules...)
  - Relative (placenta)



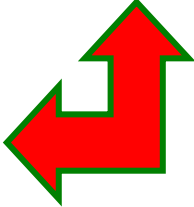
- Difficulté d'accès des médicaments, administration « in situ »



# Distribution

## Paramètres quantitatifs

---

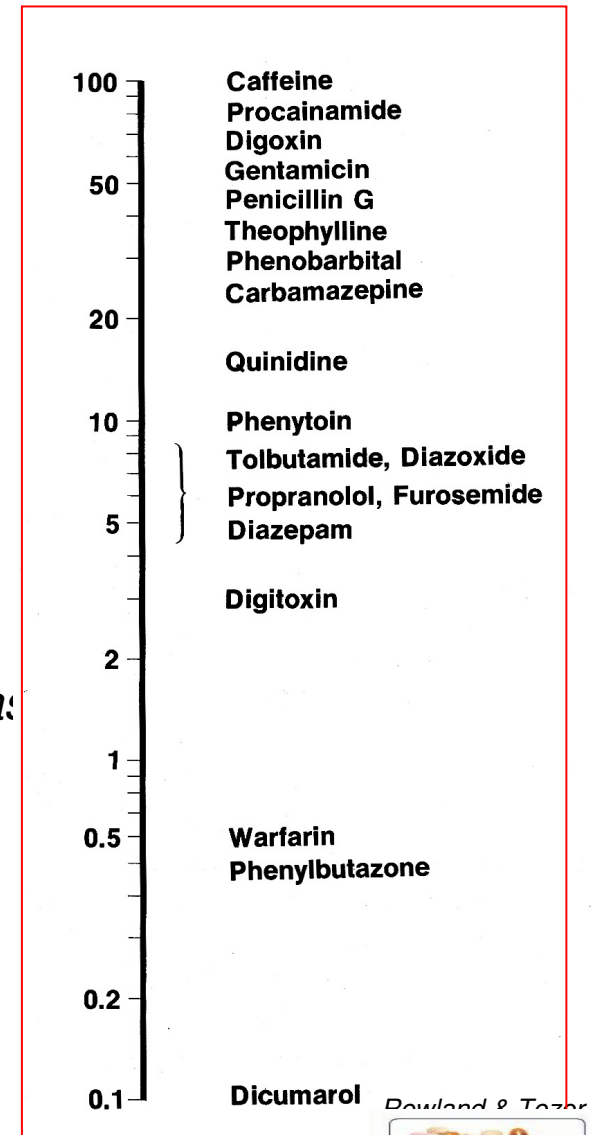
- Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques
- Niveau d'affinité de cette liaison 
- Rapport des concentrations tissus/sang (*coefficient de pénétration*)
- Volume apparent de distribution (VD)



# Liaison aux protéines plasmatiques

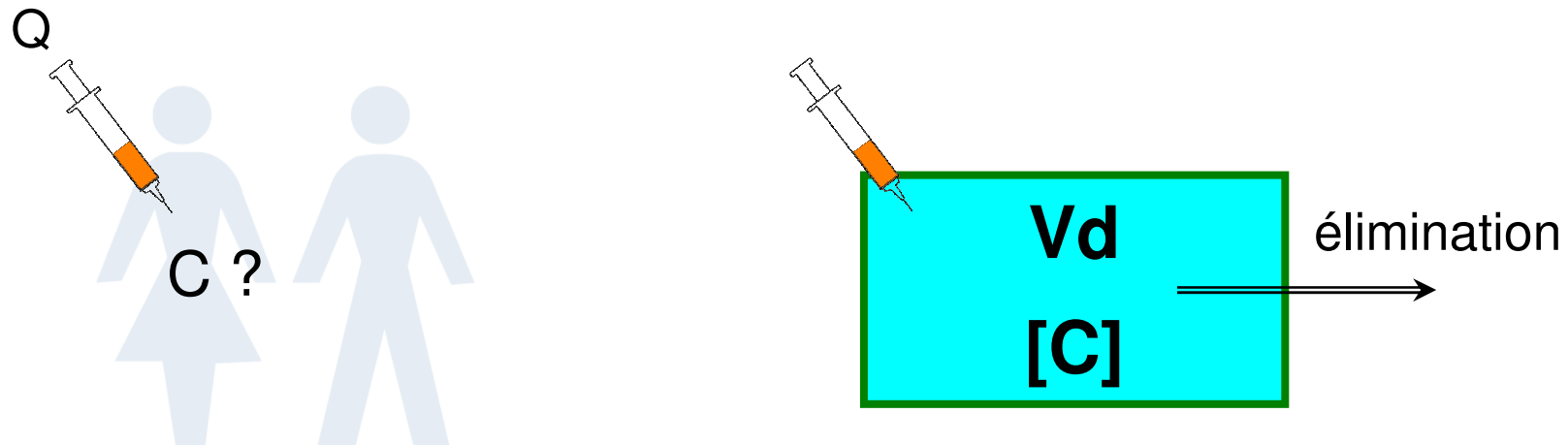
## Exemples de protéines plasmatiques qui lient les médicaments:

- albumine 0.5 - 0.7 mM très nombreuses substances
  - glycoprotéine acide 10  $\mu$ M subst. basiques
  - transcortine  $\sim 1$   $\mu$ M cortisol
- ★ liaisons ioniques : dépendent du pH sanguin  
→ attention aux modifications de fraction libre en cas d'acidose ou d'alcalose
- ★ taux de liaison très variables :  
→ la fraction libre peut varier entre 0.1 % et 100 % (tableau)



# Distribution

## Volume de distribution



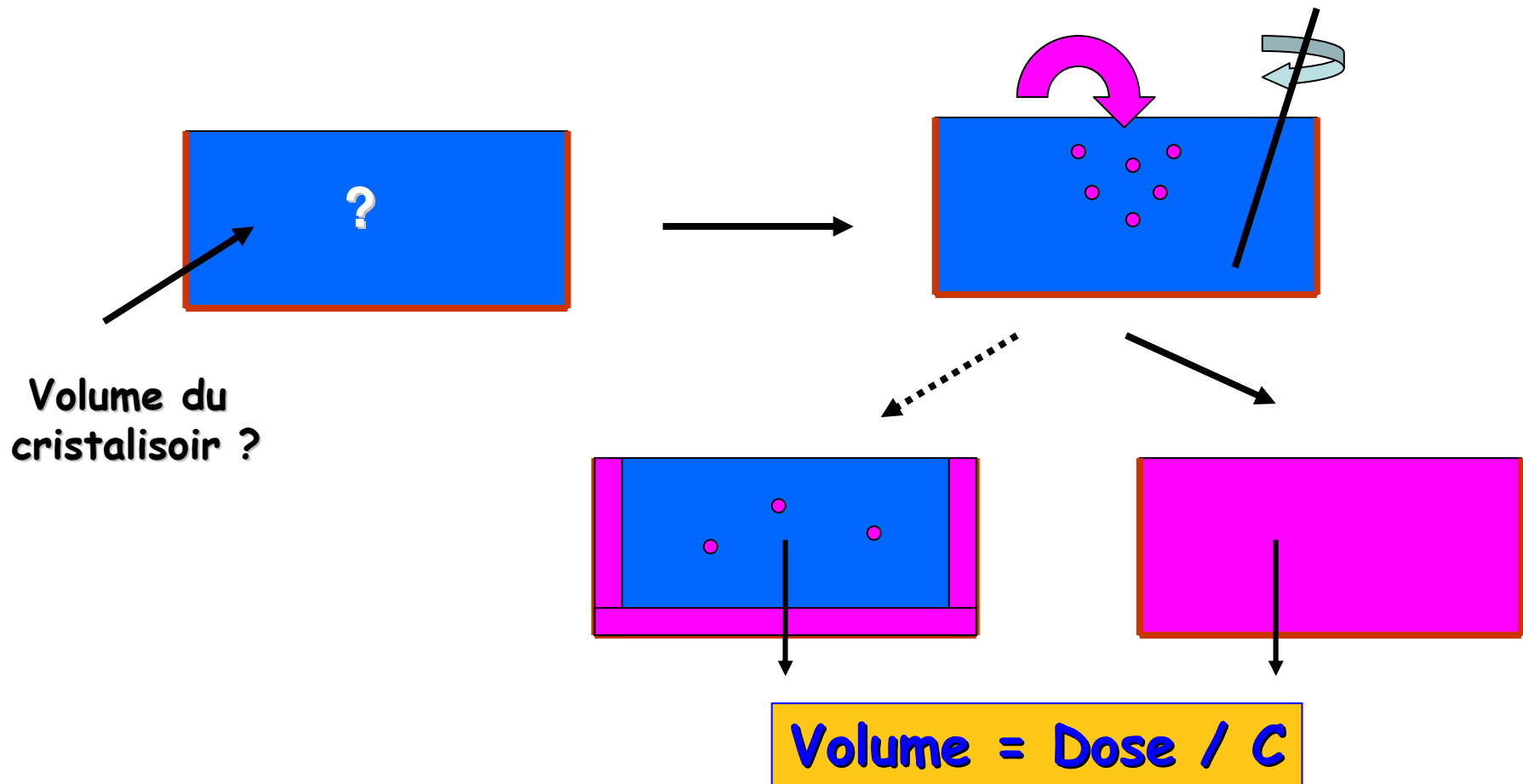
- Vd : Volume de distribution
- C : concentration dans le compartiment central \*
- Q : quantité dans l'organisme
- \* compartiment en équilibre d'échange rapide avec le sang

$$C = Q / Vd$$

$$Vd = Q / C$$



# Volume Apparent de Distribution (Vd)



*Vd : volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma*

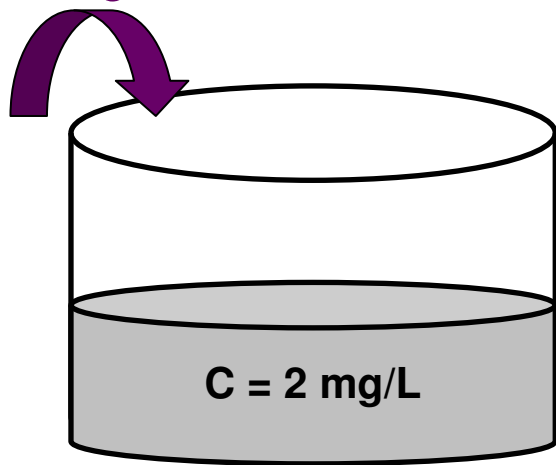


# Distribution

## Paramètres quantitatifs

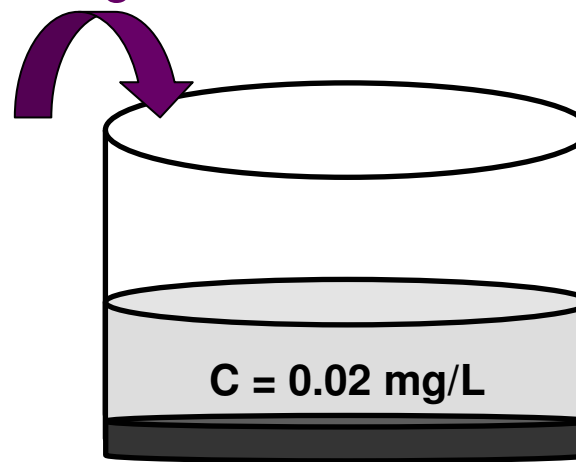
- Volume de distribution = volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma

10 mg



Vd = 5 litres

10 mg



Vd = 500 litres



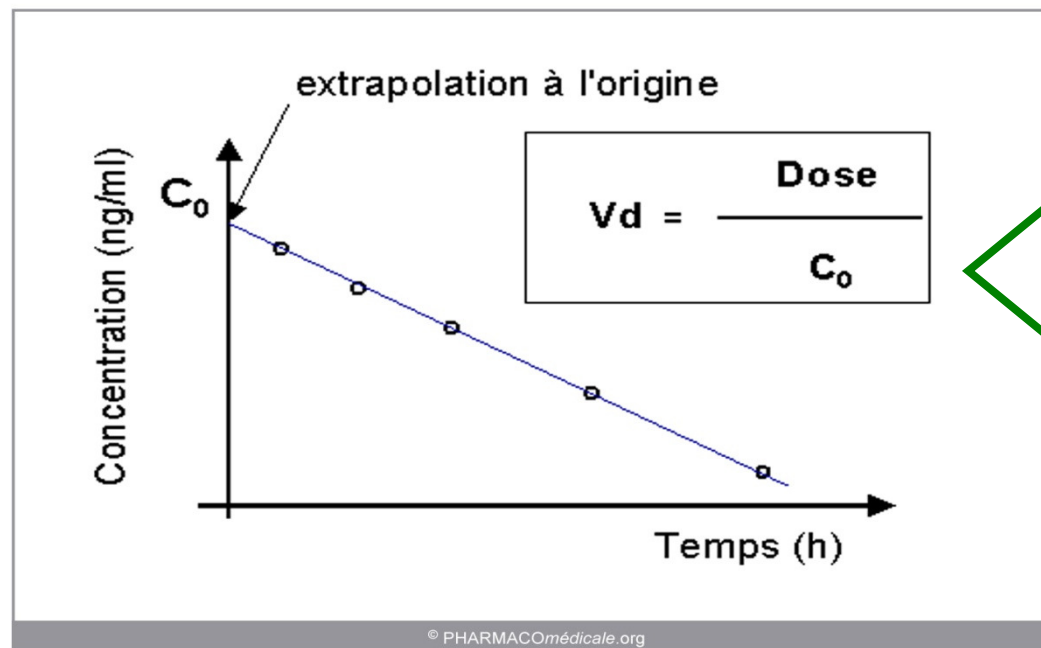
# Modalités de calcul du volume apparent de distribution

Le volume de distribution peut être obtenu :

**-Graphiquement avec  $Vd = Dose/C_0$  (pour un système mono-compartimental)**

- Par résolution d'équation, selon la formule  $Vd = CL/ke$  avec  $CL =$  clairance et  $ke =$  pente d'élimination

Vd, calculé après IV



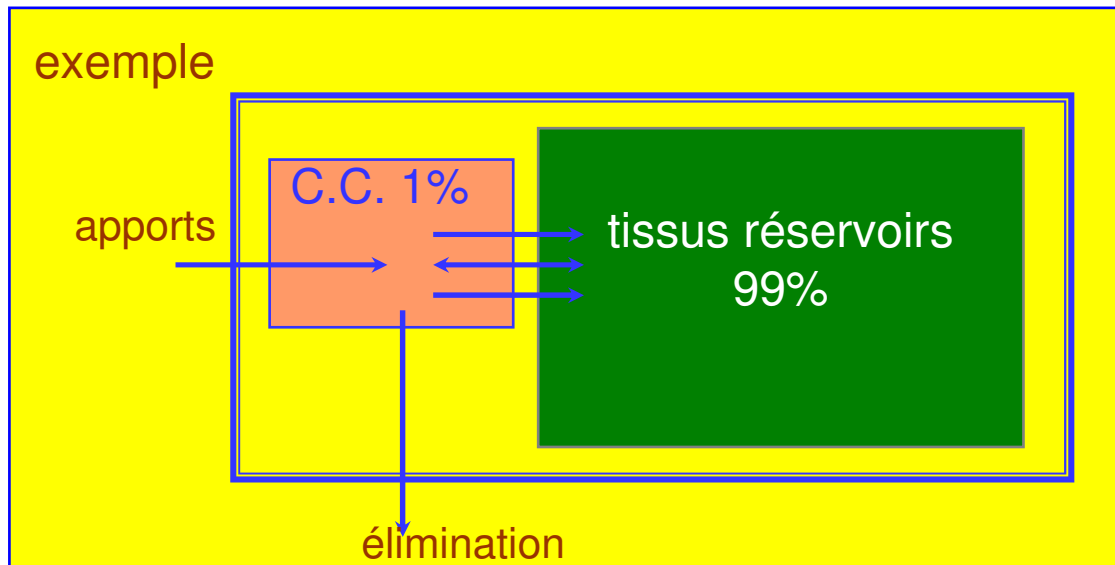
Estimation du Vd par extrapolation de la concentration à l'origine



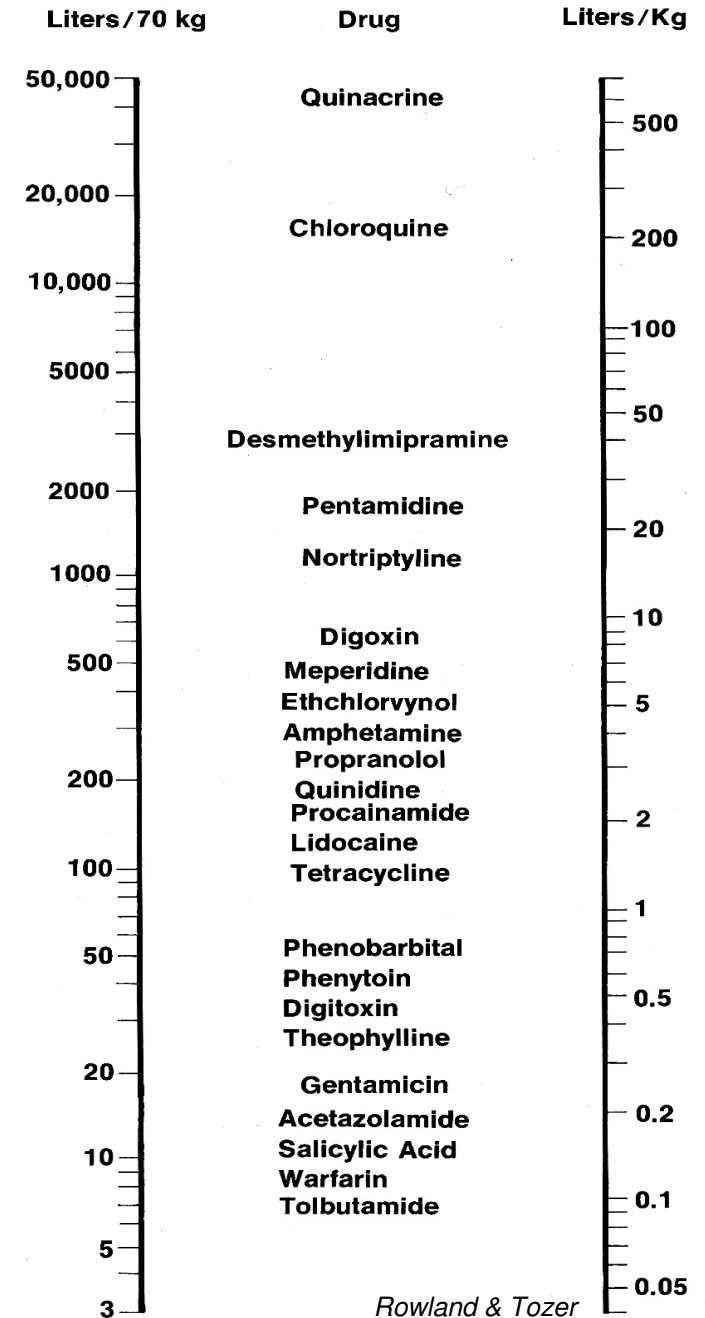
# Distribution

$$V_d = Q / C$$

Le Volume de distribution apparent peut être considérablement plus grand que les volumes physiques à cause de la distribution de la substance en dehors du compartiment central



R. Garraffo - PAES, 2011



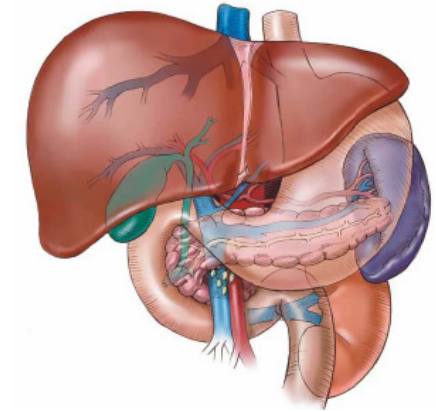
# Métabolisme des médicaments



# Métabolisme

## Définition

---



- Ensemble des biotransformations que va subir le médicament
- Ne concerne pas tous les médicaments
- Modifications de la structure chimique (phase I)
- Transforme le PA en métabolite(s) plus hydrosolubles, éliminables dans les urines
- Réactions enzymatiques
- Foie principalement (intestin, poumons, rein,...)
- Concourt à l'élimination car le médicament en tant que tel disparaît de la circulation

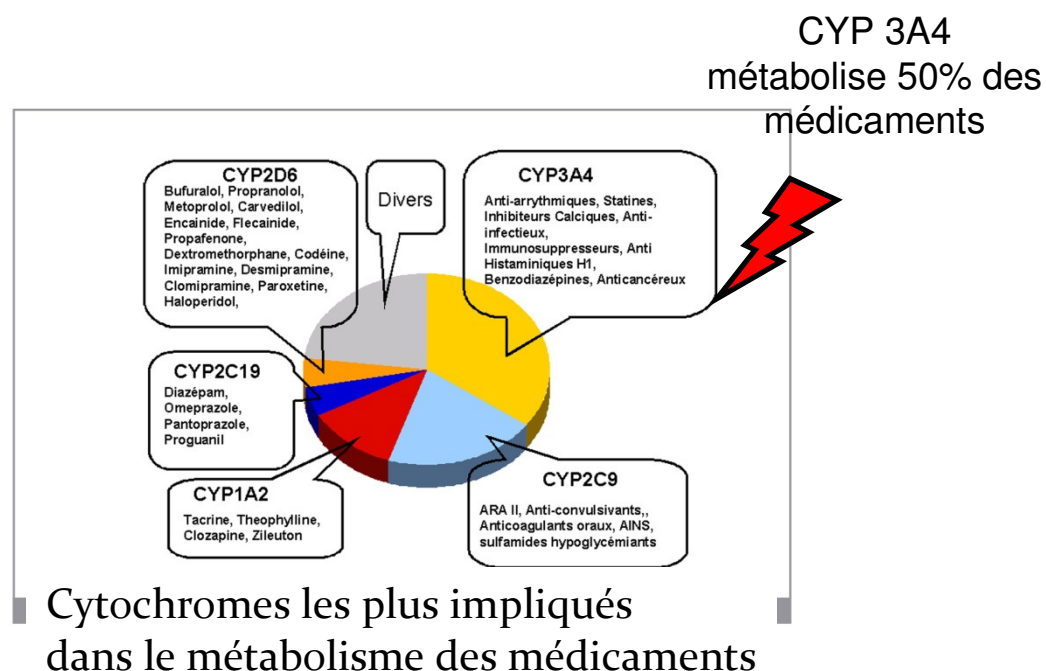


# Biotransformations

## Rôle des cytochromes P450

- Biotransformation de substrats endogènes
  - Cholestérol
  - Vitamines
  - Hormones stéroïdiennes
  - Acides biliaires

- Biotransformation de médicaments (réaction de phase I)



# Biotransformations

---

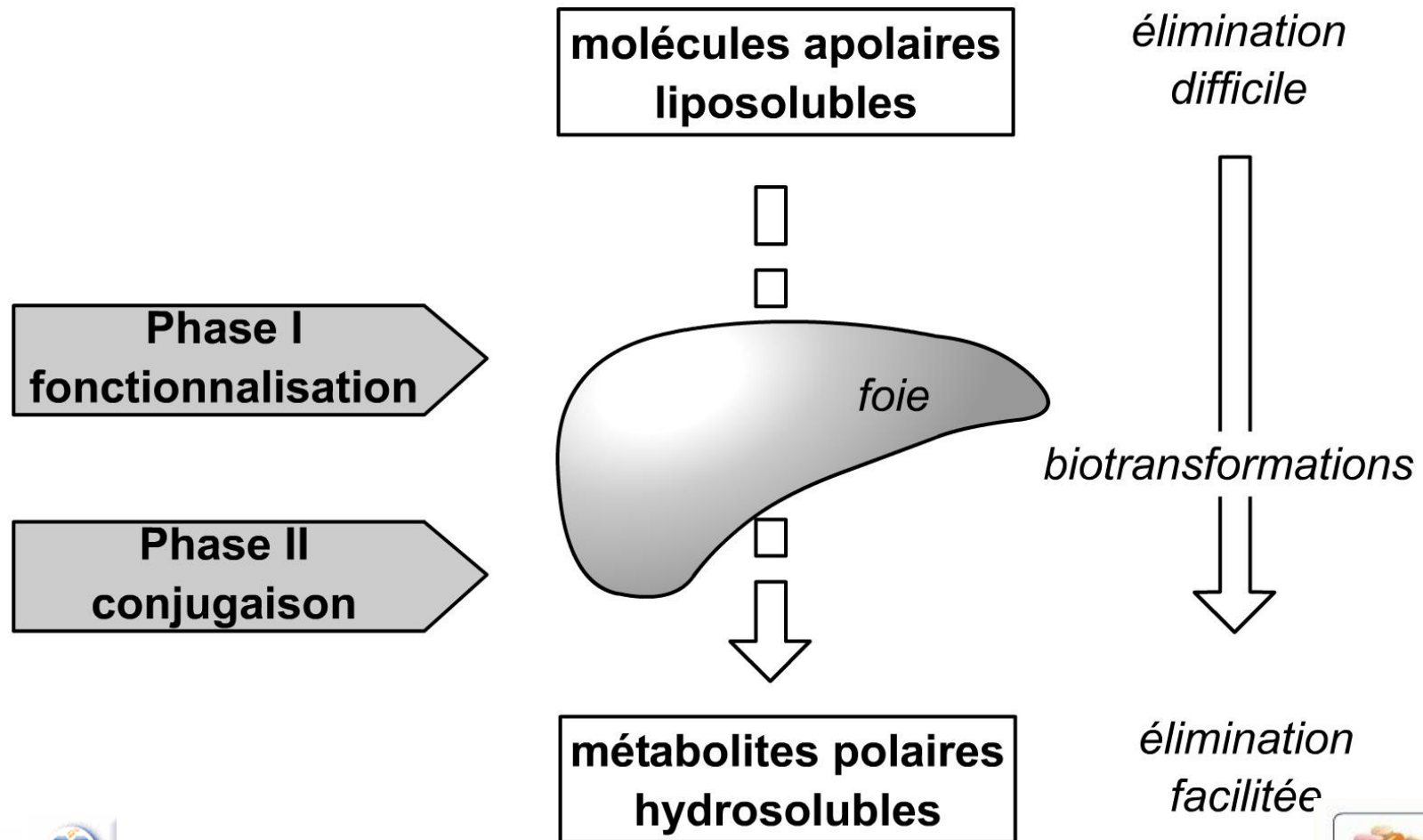
- On distingue deux types de biotransformations :
  - Réactions de phase I : oxydation, réduction, hydrolyse  
→ *création ou modification d'un groupement fonctionnel*
  - Réactions de phase II : conjugaison (acide glucuronique, acétyl...)  
→ *Le médicament se lie à une molécule endogène*

Ces réactions peuvent être indépendantes ou couplées  
Si elles sont couplées, la phase de fonctionnalisation est la 1<sup>ère</sup> phase de métabolisme  
Les métabolites obtenus subiront dans un 2<sup>ème</sup> temps une réaction de conjugaison



# Métabolisme

*Réactions mises en jeu*



R. Garraffo - PAES, 2011

## Substrates:

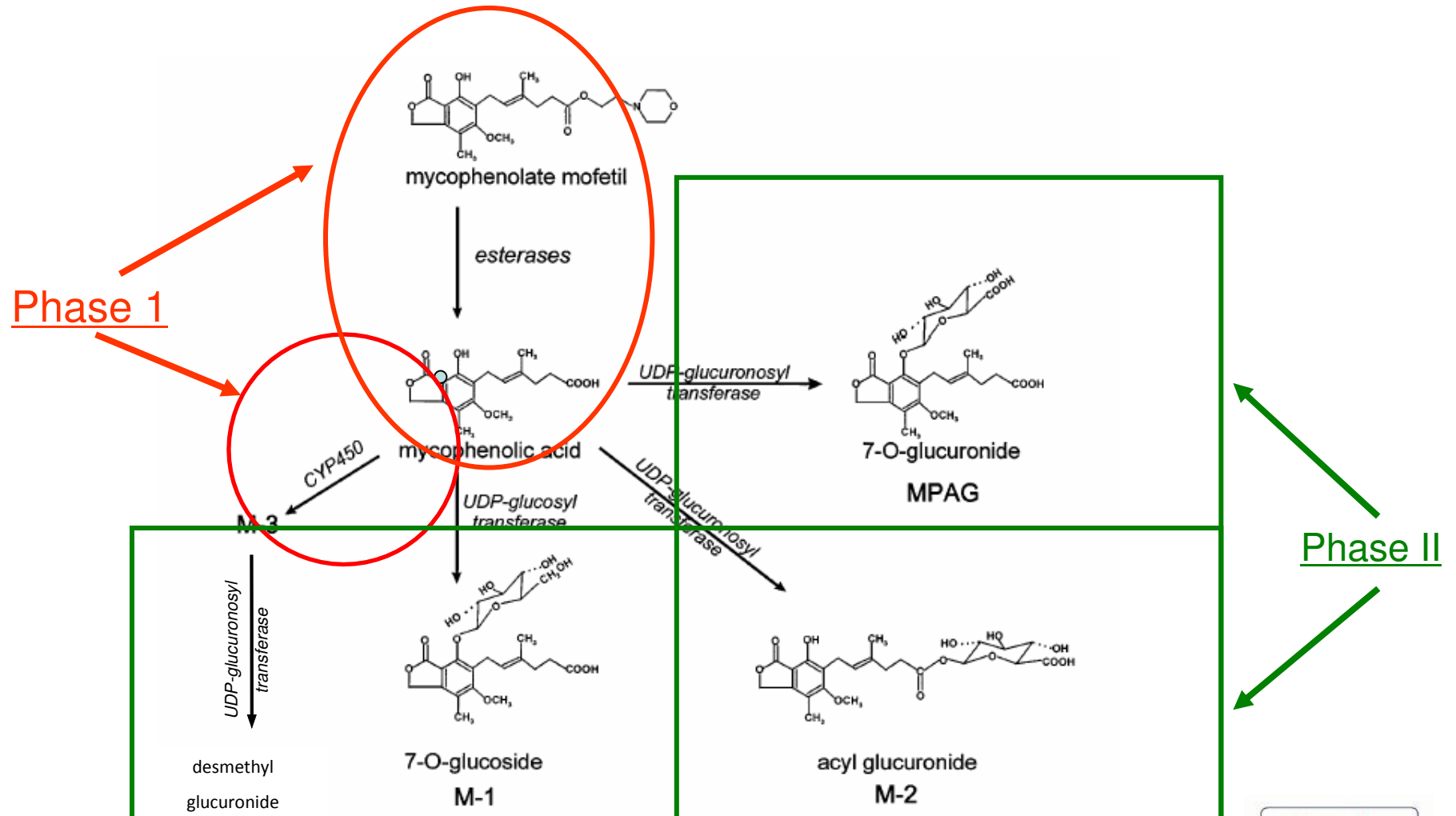
Substance that is acted upon by an enzymes

Therefore, inducers or inhibitors affects drugs that are substrates (other drugs can make the substrates drug levels increase or decrease)



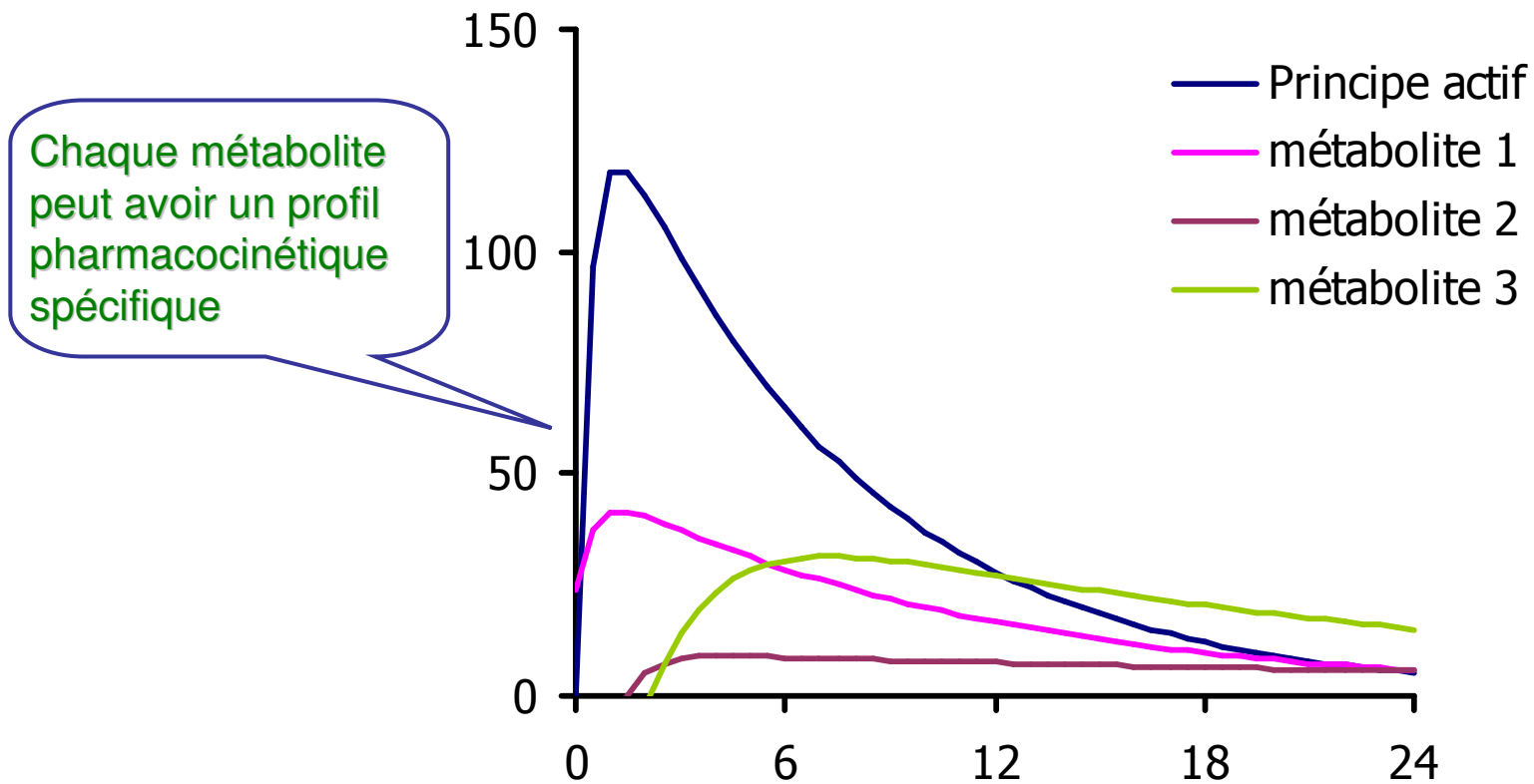
# Métabolisme

## Vue d'ensemble



# Métabolisme

*Il y a donc plusieurs espèces circulantes*



# Métabolisme

## *Caractéristiques du métabolisme*

---

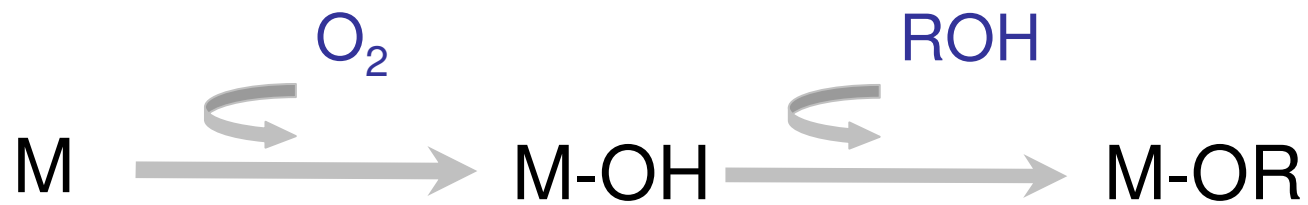
- **Les métabolites peuvent être**
  - Nombreux (réactions enzymatiques en cascade)
  - Inactifs ou moins actifs que le médicament initial
  - Aussi actifs ou plus actifs que le médicament initial
  - Toxiques (ex. du paracétamol,...)
- **Donc, ce processus**
  - modifie l'activité des médicaments
  - facilite leur élimination,
  - permet la neutralisation de substances toxiques
- **Mais**
  - peut produire des substances toxiques
  - peut être modifié par divers facteurs, avec des conséquences sur les effets du médicament



# Métabolisme

## Réactions mises en jeu

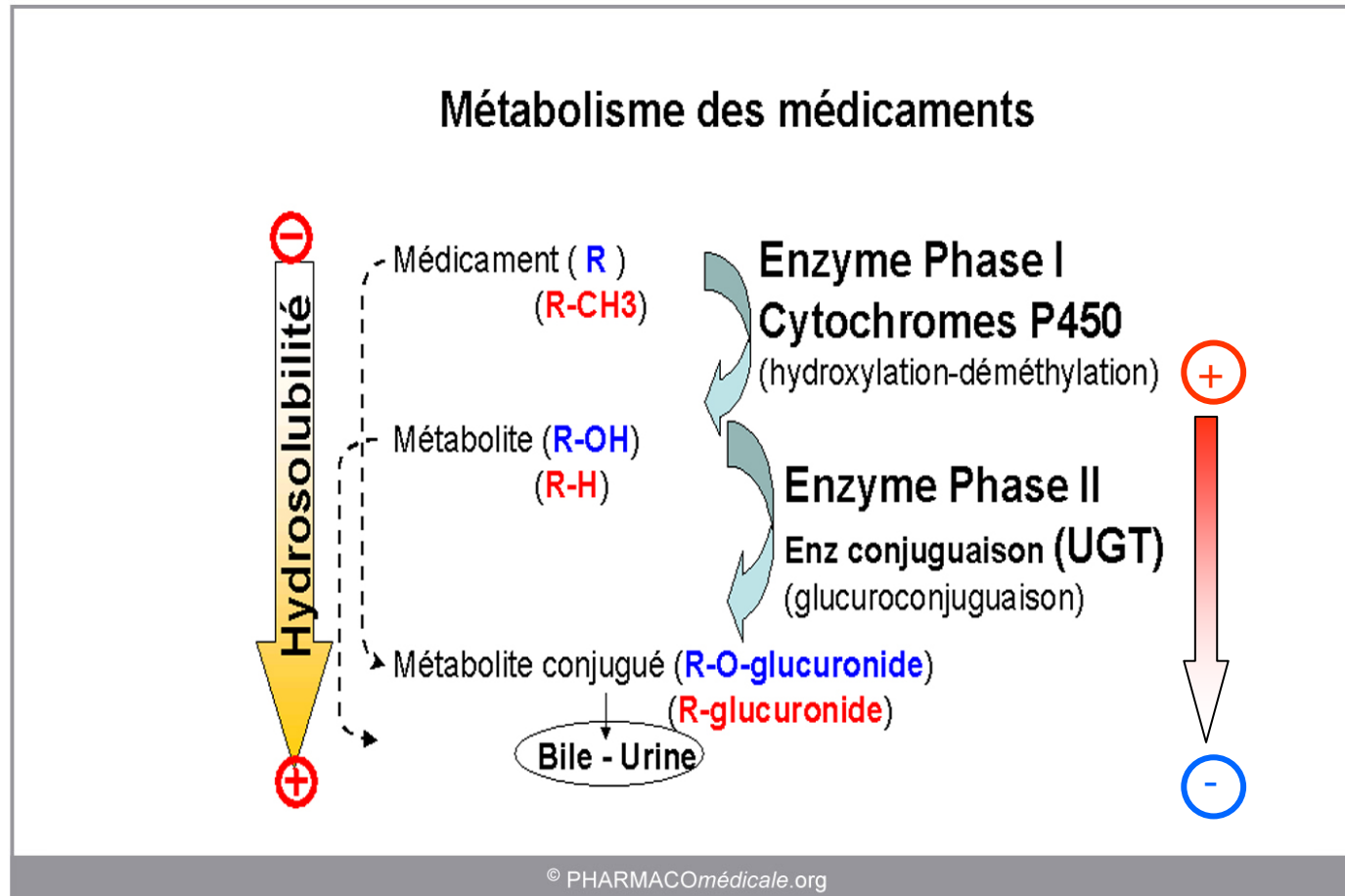
- Deux grands types de réactions enzymatiques
  - Réactions de fonctionnalisation
  - Réactions de conjugaison



hydrosolubilité



# Le métabolisme, une importante source de variabilité de la PK



# Métabolisme

## Enzymes des réactions de fonctionnalisation

- Essentiellement représentées par la superfamille des cytochromes P450 (CYP450)
- Nombreuses iso-enzymes
  - Grande homologie de structure
  - Mais différences structurales et fonctionnelles
  - Classification de Nebert

CYP2D6\*4

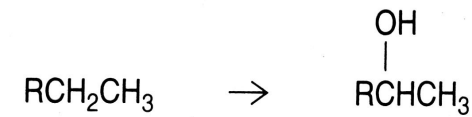


# Métabolisme

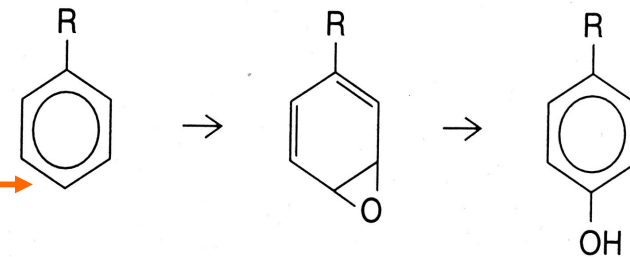
## Réactions de fonctionnalisation

- oxydation par un cytochrome P450
- autres réactions d'oxydation
- réduction
- hydrolyse d'ester, d'amide, de liaison peptidique

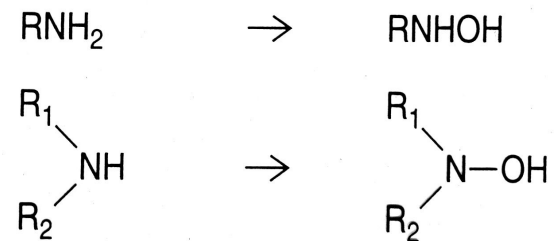
oxydation aliphatique



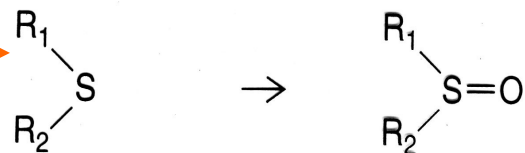
oxydation aromatique



N-oxydation



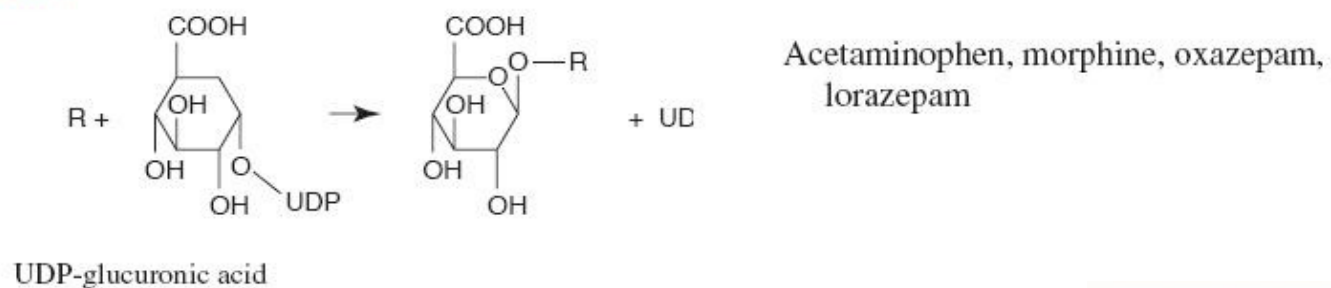
S-oxydation



# Métabolisme

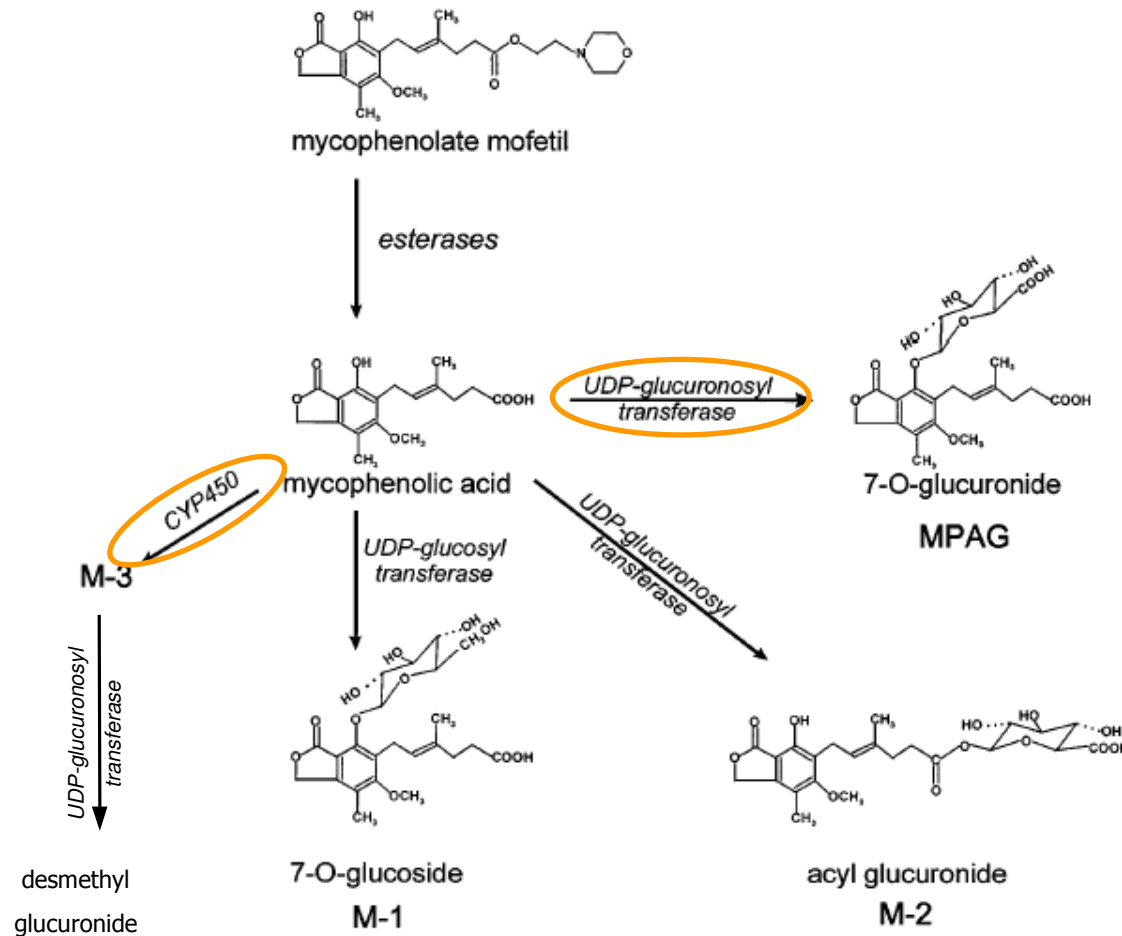
## Enzymes des réactions de conjugaison

- UDP-glucuronyl-transférases
  - Classification similaire (ex.UGT1A1\*28)
- Sulfo-transférases
- N-acetyl-transférases
- Gluthation-S-transférases



# Métabolisme

## Vue d'ensemble, rappel et précision



# Métabolisme

## Informations utiles au professionnel de santé

---

- **Intensité du métabolisme**
  - Varie de 0 à 100%
  - Sensible à l'état de fonctionnement du foie
- **Nature des métabolites formés**
  - Actifs, inactifs, toxiques
- **Voies enzymatiques impliquées**
  - Permettra d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies
    - Interactions médicamenteuses
    - Facteurs génétiques



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



# Induction et inhibition enzymatiques

*Deux mécanismes métaboliques majeurs à l'origine d'interactions*

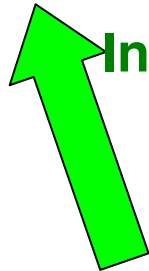
---

## Induction:



Médicament A induit l'organisme à produire plus d'enzymes responsables du métabolisme du médicament B → Cela conduit à réduire les concentrations de B, et donc son efficacité thérapeutique (si molécule mère active).

## Inhibition:



Médicament A inhibe l'activité des enzymes responsables du métabolisme du médicament B → Cela conduit à augmenter les concentrations de B, et donc son activité et/ou sa toxicité potentielle

*Les médicaments peuvent être inducteurs, inhibiteurs, parfois les deux ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques.*

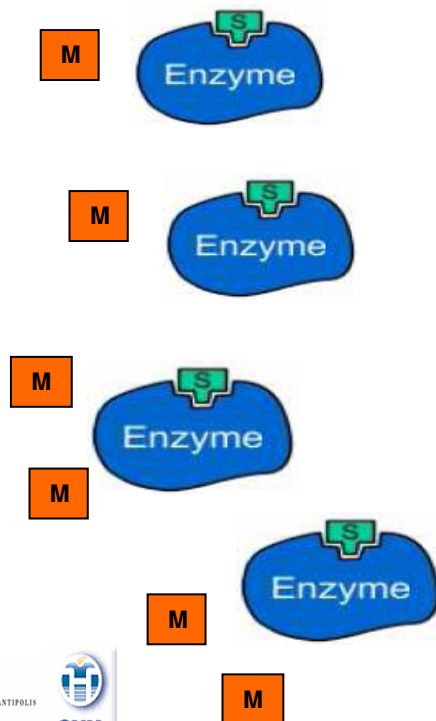


# Métabolisme

## Modification d'activité d'une voie enzymatique

- Induction enzymatique

- interaction avec un autre médicament qui augmente la quantité d'enzyme disponible



Le substrat **S** (médicament 1) est davantage consommé en présence de l'inducteur (médicament 2, non représenté)

Le métabolite **M** (du médicament 1) est formé en plus grande quantité

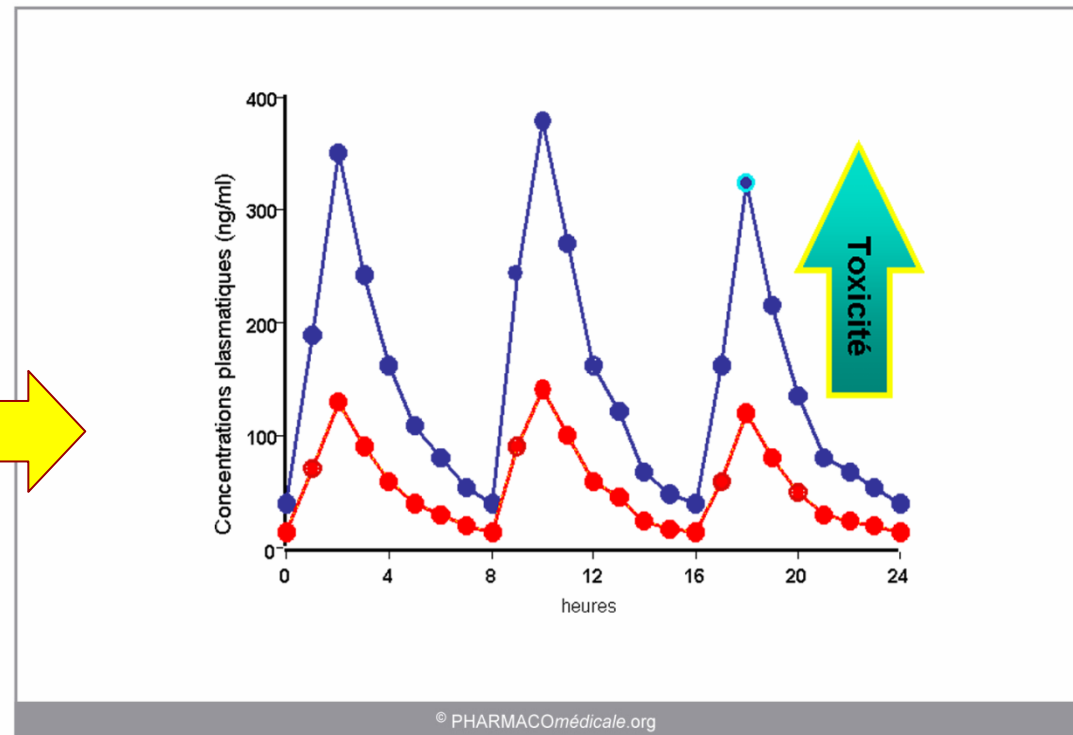
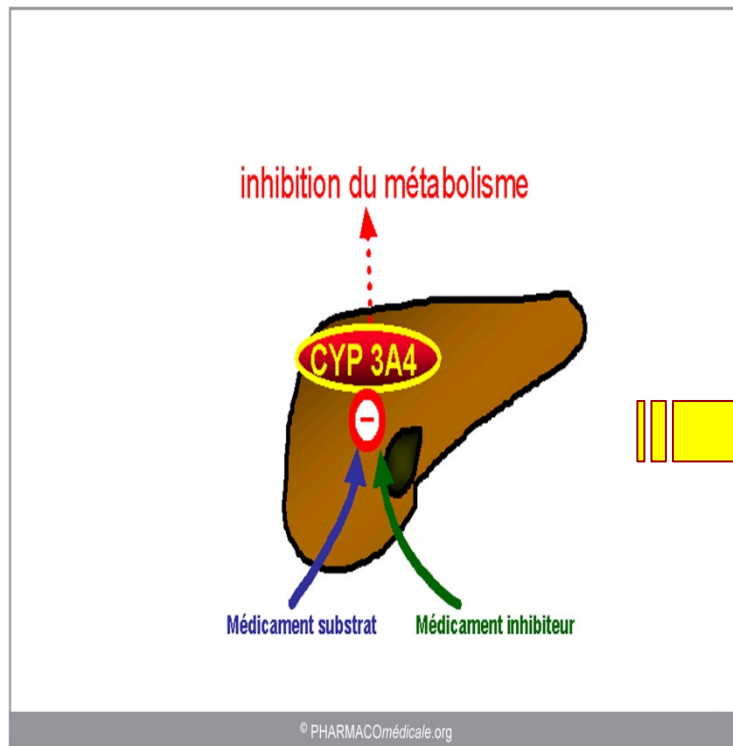
Les effets résultants dépendent des caractéristiques de chaque produit (actif, inactif, toxique)

R. Garraffo - PAES, 2011



# L'inhibition enzymatique: conséquences pharmacocinétiques

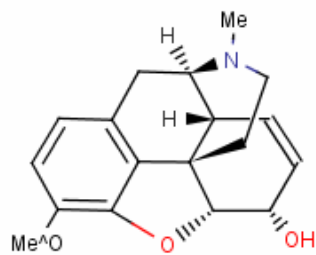
La plupart des substances qui inhibent des enzymes du métabolisme des médicaments sont d'autres médicaments. Les conséquences d'une inhibition du métabolisme d'un médicament donné sont un ralentissement (parfois considérable) de l'élimination du médicament (diminution de sa clairance orale). Il s'en suit une élévation des concentrations plasmatiques avec un risque accru de survenue d'effets indésirables.



# Métabolisme

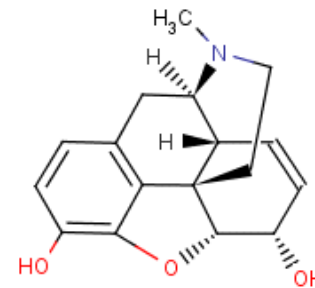
## Modification d'activité d'une voie enzymatique

- Polymorphismes génétiques



**codéine**

**CYP2D6**



**morphine**

Les sujets déficients en CYP2D6 ne bénéficient pas des effets antalgiques de la codéine

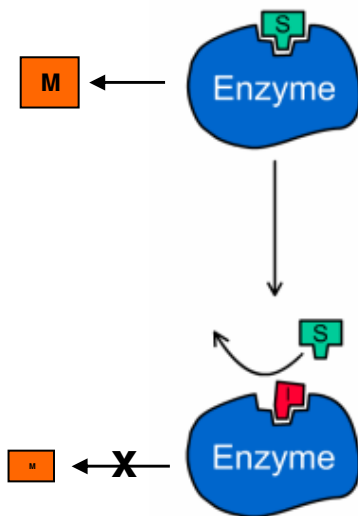


# Métabolisme

## Modification d'activité d'une voie enzymatique

- Inhibition enzymatique

- interaction avec un autre médicament qui entre en compétition avec, ou inactive, la même isoenzyme



Le substrat **S** (= médicament 1) s'accumule en présence de l'inhibiteur **I** (médicament 2)

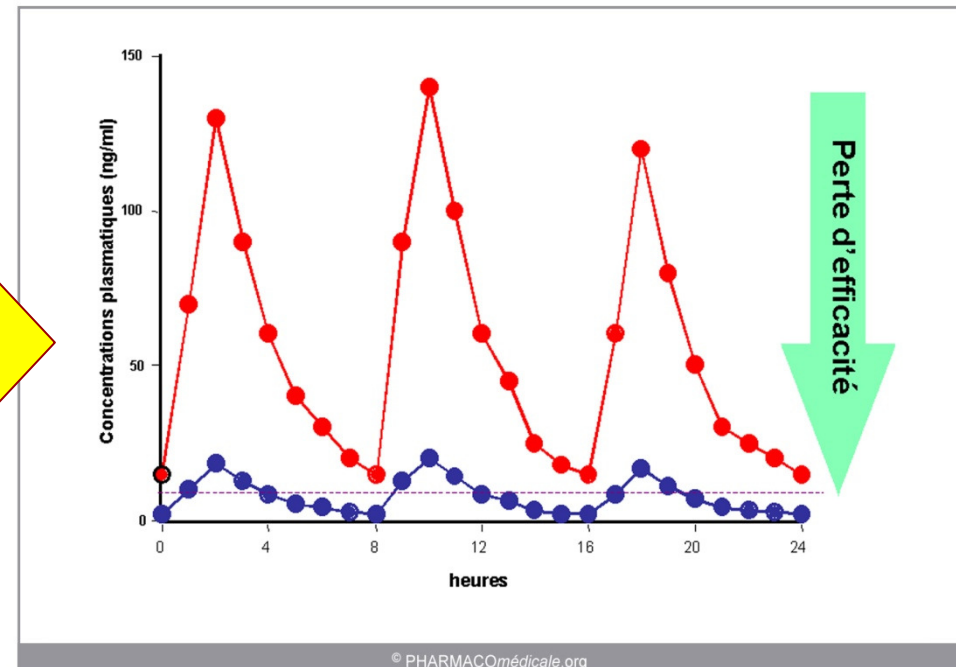
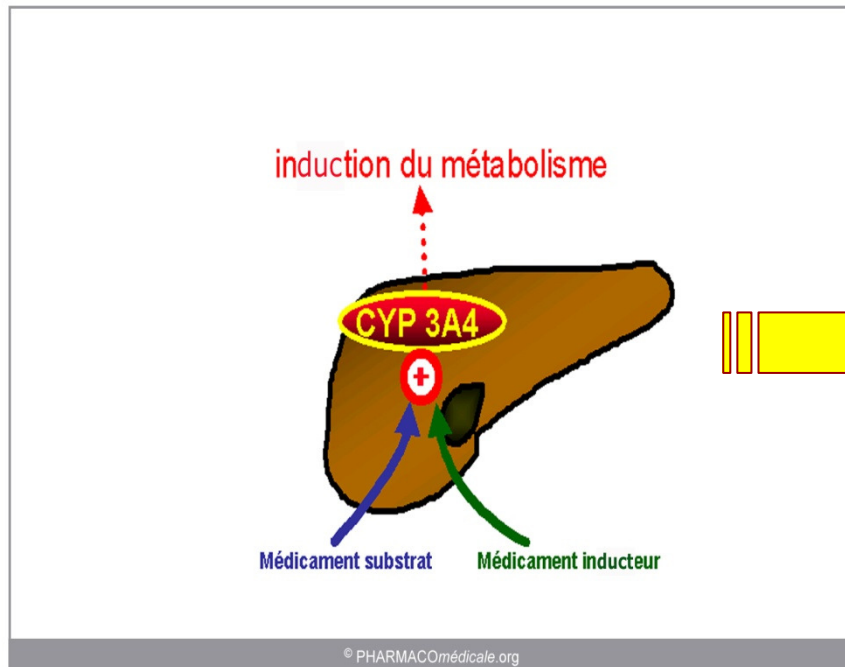
Le métabolite **M** (du médicament 1) est formé en moins grande quantité

Les effets résultants dépendent des caractéristiques de chaque produit (actif, inactif, toxique)



# L'induction enzymatique: conséquences pharmacocinétiques

Les conséquences d'une induction du métabolisme d'un médicament donné sont une accélération (parfois considérable) de l'élimination du médicament (augmentation de sa clairance orale). Il s'en suit une diminution des concentrations plasmatiques avec une diminution de l'efficacité clinique voir une disparition de l'effet.





# Elimination des médicaments



# Élimination

## Définition

---

- Disparition du médicament de l'organisme
  - (Métabolisme)
  - Élimination proprement dite = sortie de l'organisme
- Voies d'élimination:
  - Rein : élimination urinaire +++
  - Foie : excrétion biliaire ++
  - Poumons : air exhalé
  - Peau : sudation
  - Tube digestif : sécrétions digestives
  - salivaire, lactée....



# Notion de clairance

Volume de sang totalement épuré d'une substance (médicament) par unité de temps.

- Exprimée en mL/min
- Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament par l'organisme sont importantes

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

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

Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

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

où  $F$  est la biodisponibilité



# Élimination

## Clairance hépatique

---

- Paramètre représentant la capacité d'épuration du sang :

- par un organe particulier (foie, rein, autres):

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

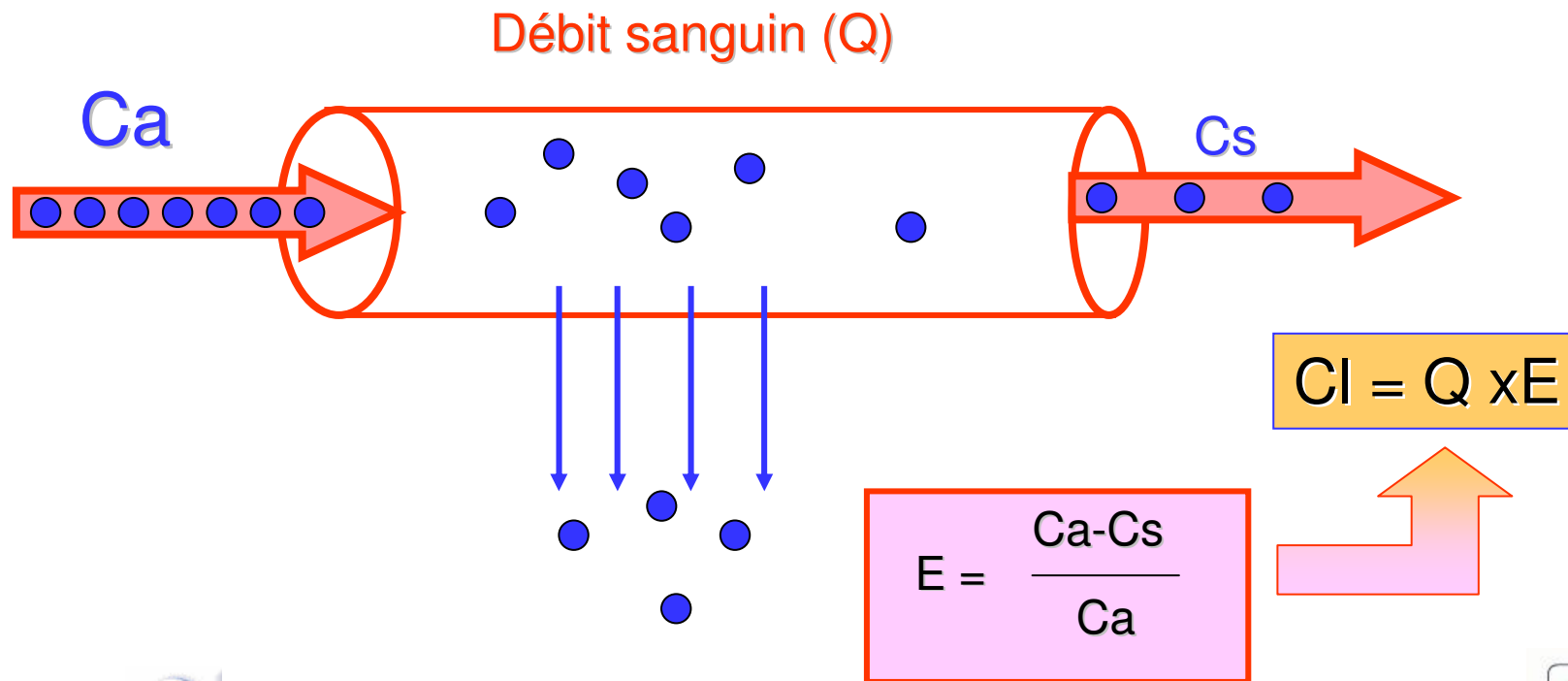
- ou par l'organisme entier

$$CL_{TOTALE} = CL_{HEP} + CL_{REIN} + CL_{AUTRES}$$



# Le coefficient d'extraction (E)

## Calcul de la clairance systémique



# Élimination

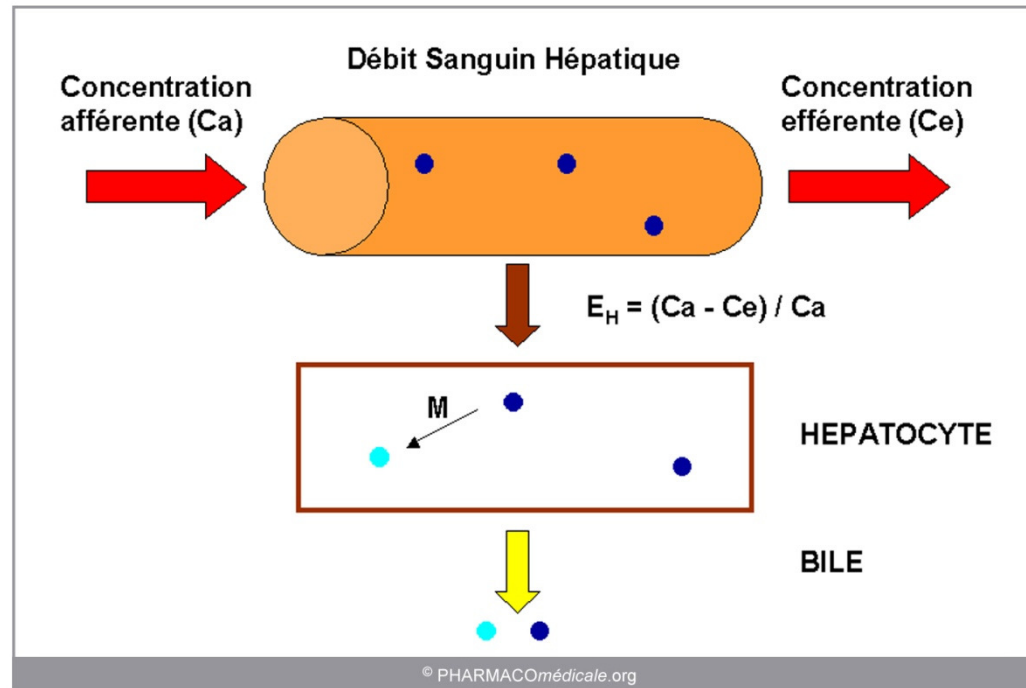
## *Excrétion biliaire*

---

- Phénomène du cycle entéro-hépatique (CEH)
- Médicament ou métabolites dans la circulation sanguine  
=> Foie (canalicules biliaires) => passage dans la vésicule biliaire => tube digestif:
  - Réabsorption (CEH)
  - Élimination fécale
- Concerne surtout les grosses molécules et les métabolites conjugués
- Fait intervenir des transporteurs membranaires



**La clairance hépatique dépend du débit sanguin hépatique (QH), de l'activité enzymatique (CLint = clairance intrinsèque) et de la fraction libre fu**



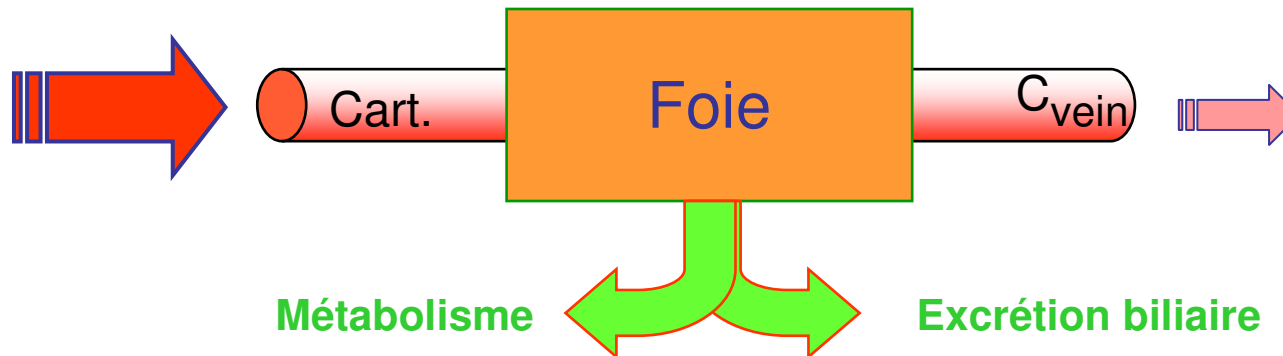
☉ Médicaments pour lesquels  $E > 0,7$  : la clairance hépatique ne dépend que du débit sanguin hépatique. Ce dernier est le facteur limitant de l'élimination.

☉ Médicaments pour lesquels  $E < 0,3$  : la clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque.



# Élimination

## Clairance hépatique



$$\text{Fraction extraite} = \frac{C \text{ entrée} - C \text{ sortie}}{C \text{ entrée}}$$

$$CL = \text{débit} \times Fe$$

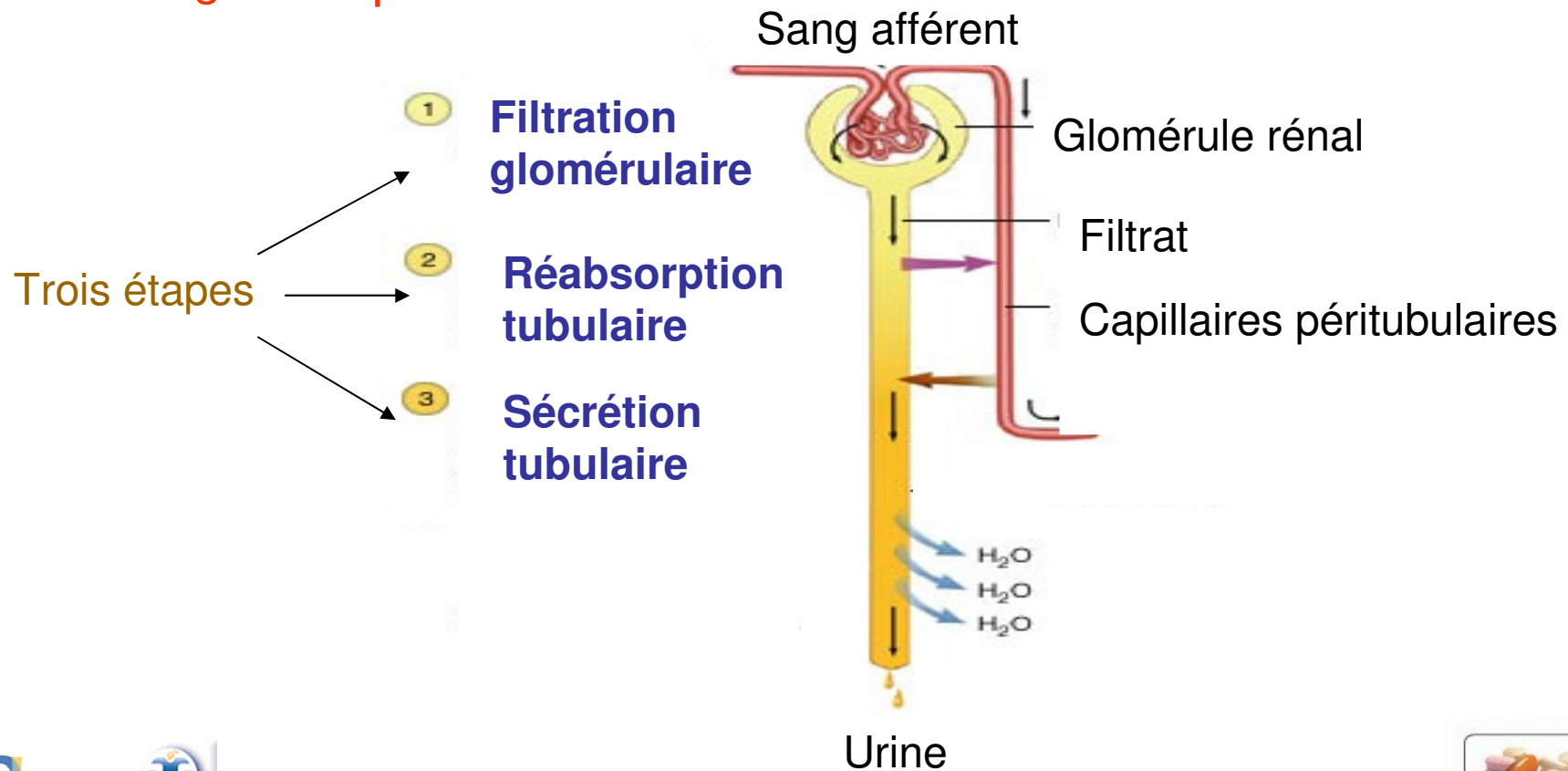
S'exprime en volume/unité de temps



# Élimination

## Élimination rénale

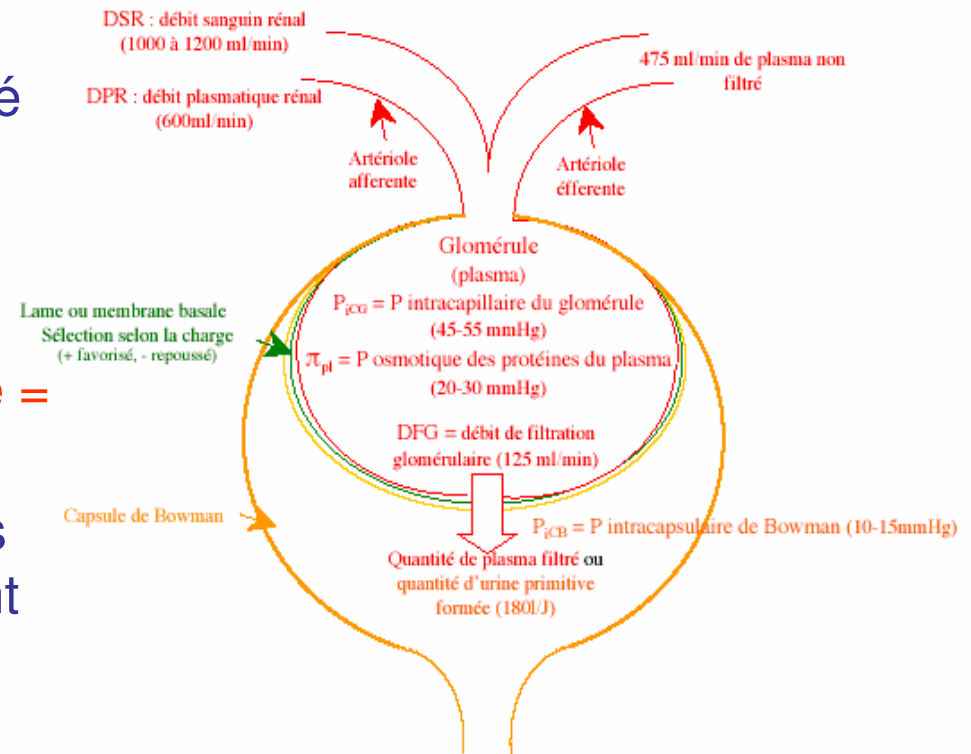
- Rein = principal organe d'élimination des médicaments ou de leurs métabolites
- Sang => néphrons => urines



# Élimination

## Filtration glomérulaire

- **Glomérule** : endothélium fenêtré
- **Passage libre**
  - $PM < 65000$  Da
  - Médicaments non liés
- **Clairance de filtration maximale = 120 ml/min**
- **Processus obligatoire pour tous les médicaments s'ils répondent aux critères de taille**



# Élimination

## *Réabsorption tubulaire*

---

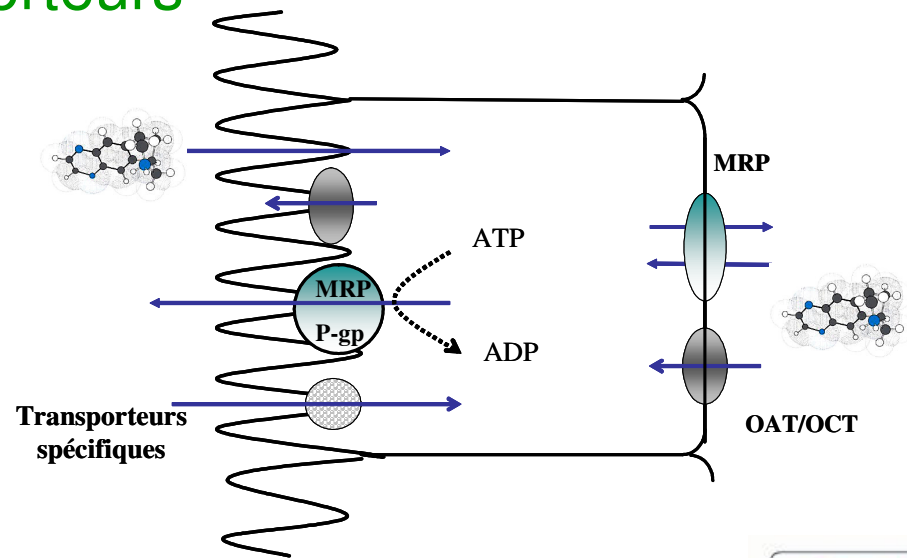
- Processus non obligatoire pour un médicament
- **Concerne les molécules qui ont été filtrées**
- Retour dans la circulation sanguine
- **Diffusion passive**
  - Sensible au pH urinaire (degré ionisation)
- **Ralentit/retarde l'élimination**
  - Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines



# Élimination

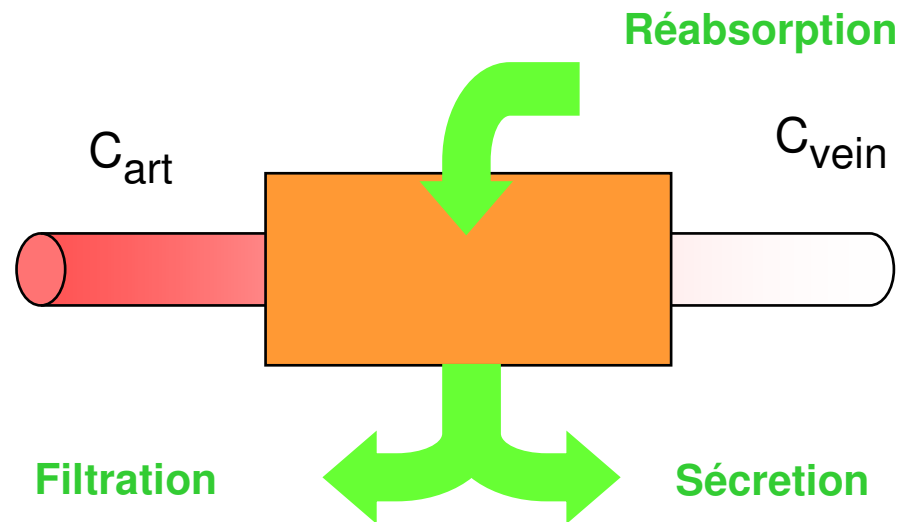
## Sécrétion tubulaire

- Processus non obligatoire pour un médicament
- Concerne les molécules qui n'ont pas (encore) été filtrées ou qui ont été réabsorbées
- Transport actif via transporteurs
  - Saturation
  - Compétition
  - Risque d'interactions médicamenteuses



# Élimination

## Clairance rénale



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



# Élimination rénale

## Conséquences pour l'emploi des médicaments

---

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

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

- Si rôle du rein prépondérant:
  - État de fonctionnement du rein
    - Âges extrêmes, maladies rénales,...
  - Association à d'autres médicaments interférant / transporteurs
  - Modification de fraction libre (augmente élimination)

Fonctions d'élimination perturbées  posologie à adapter



# Aspect quantitatif de la pharmacocinétique

☯ Étude de la relation « dose-concentration »

☯ Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques

# Pharmacocinétique

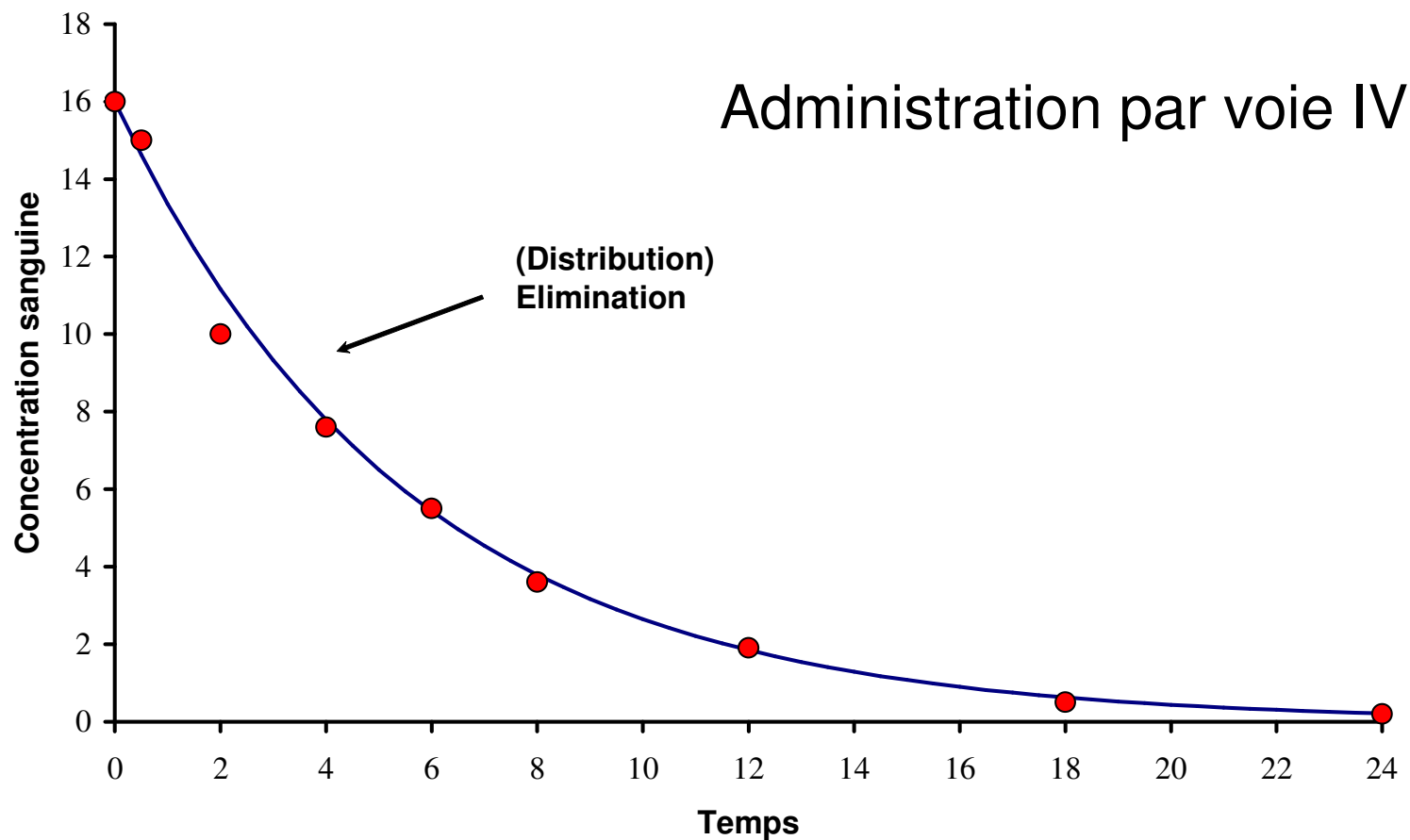
## *Principaux paramètres*

---

- Paramètres pharmacocinétiques = Variables quantitatives reflétant le devenir des médicaments
- Déterminés expérimentalement après administration du médicament
  - Administration d'une dose
  - Mesure des concentrations sanguines du médicament au cours du temps

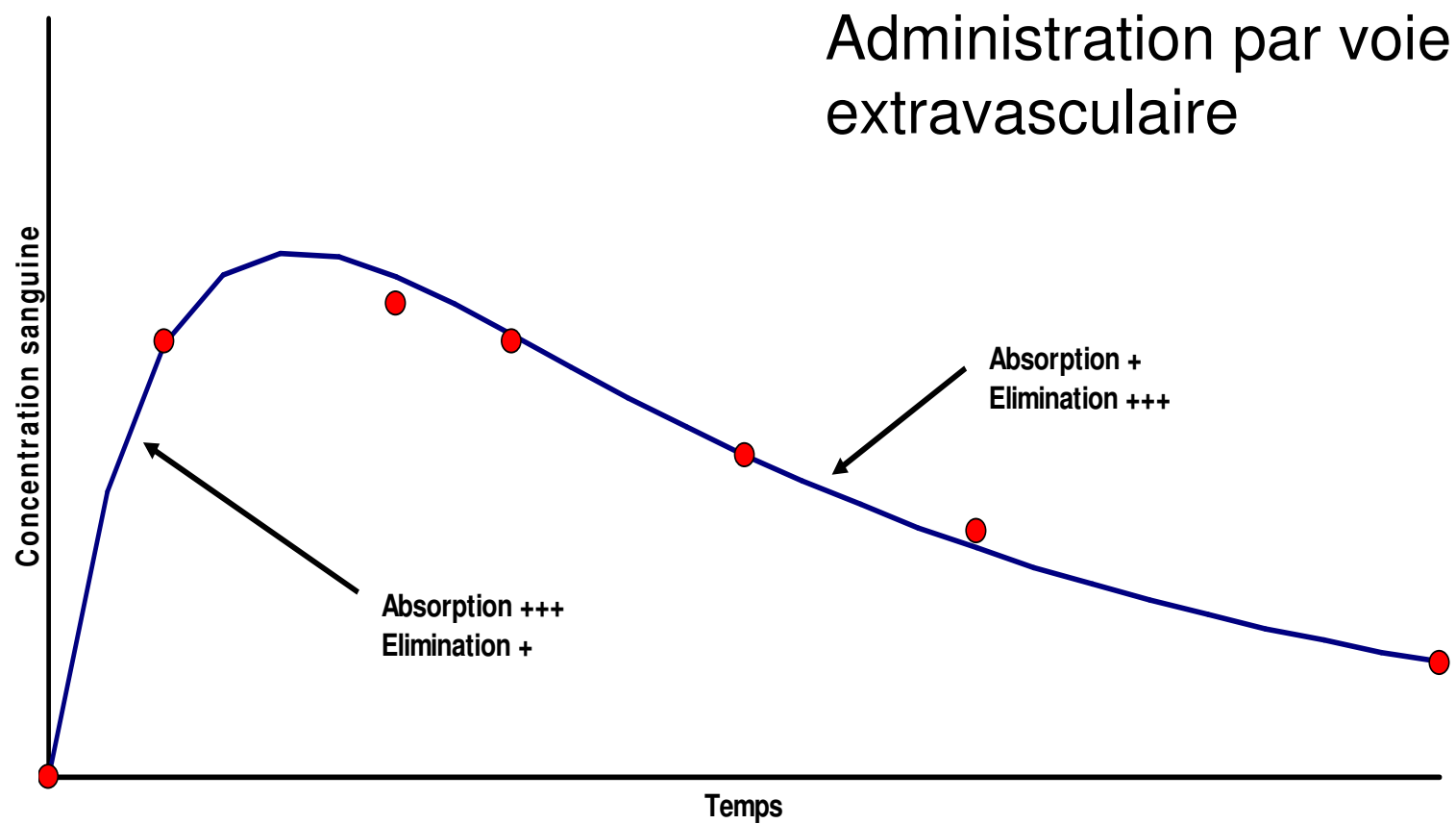
# Pharmacocinétique

## Aspects des courbes expérimentales



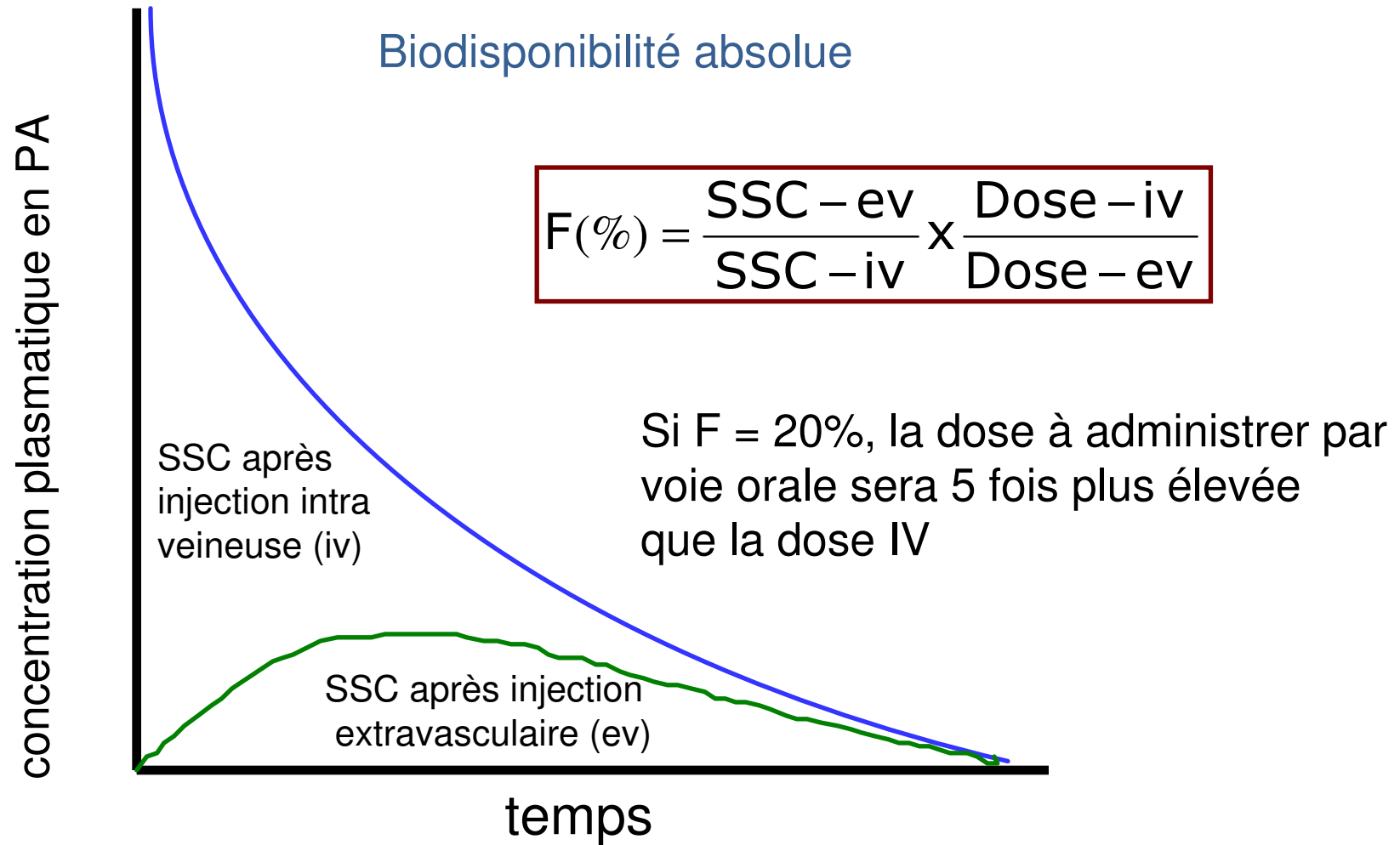
# Pharmacocinétique

## Aspects des courbes expérimentales



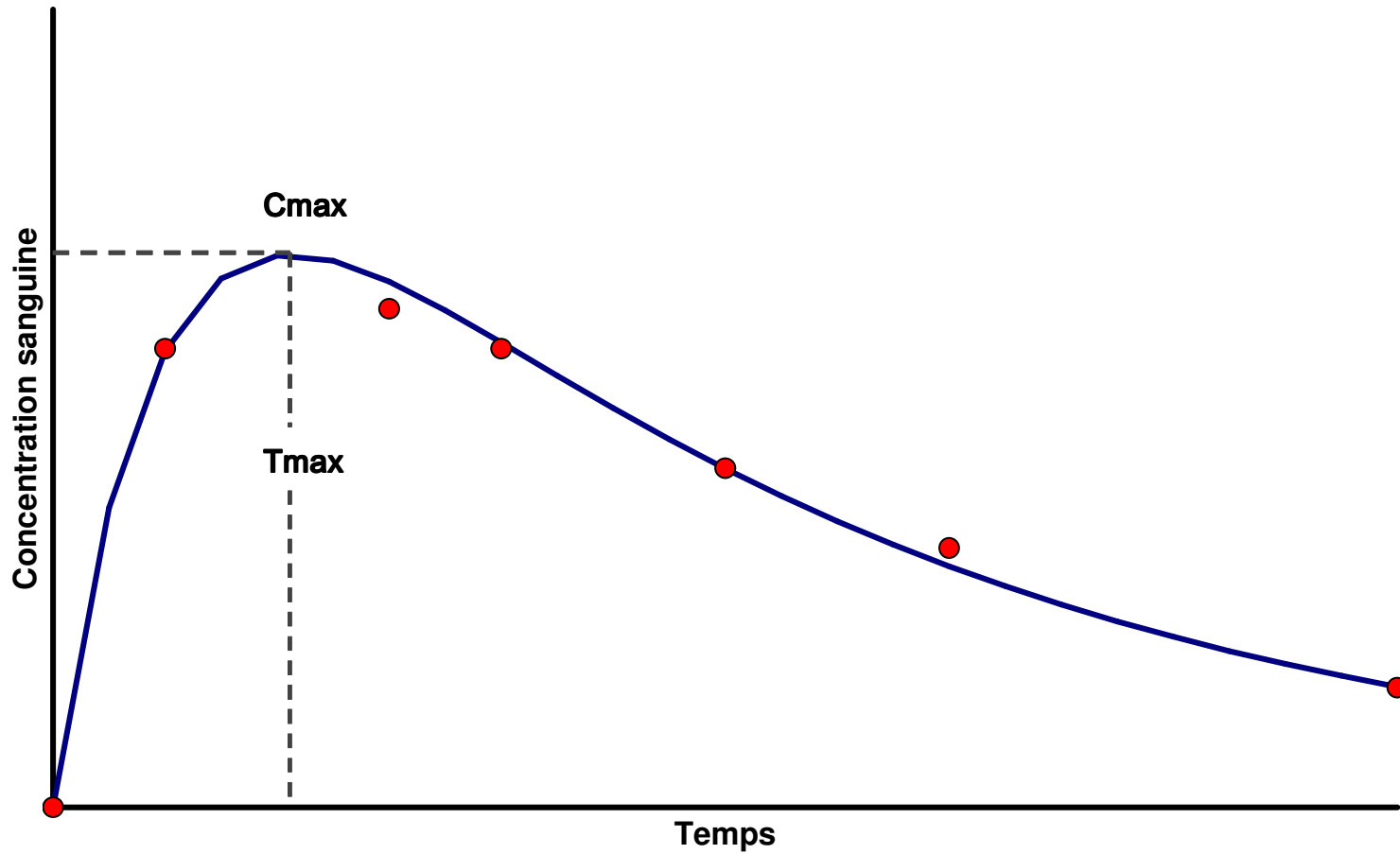
# Pharmacocinétique

## Paramètres reflétant l'absorption



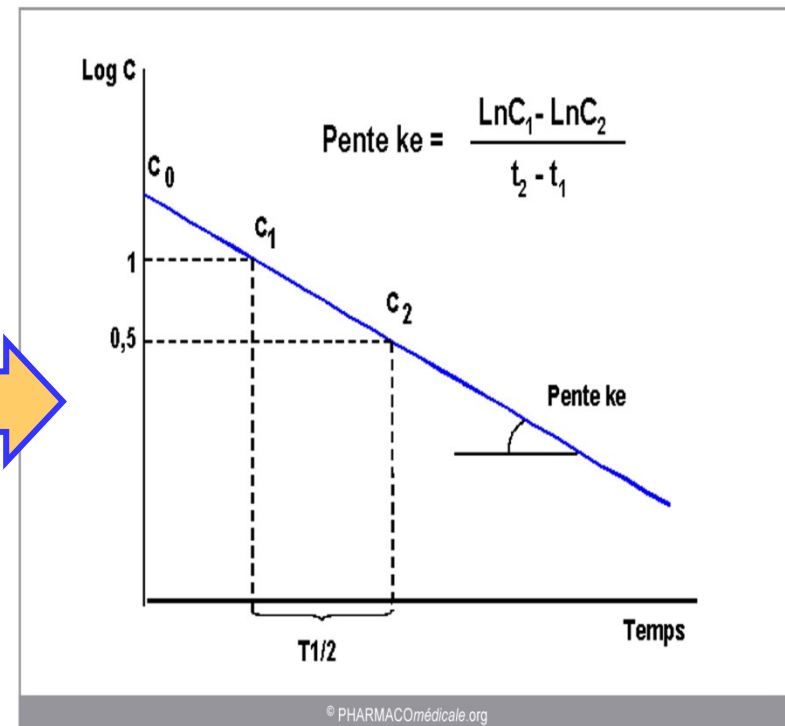
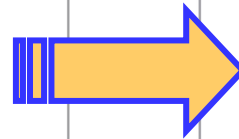
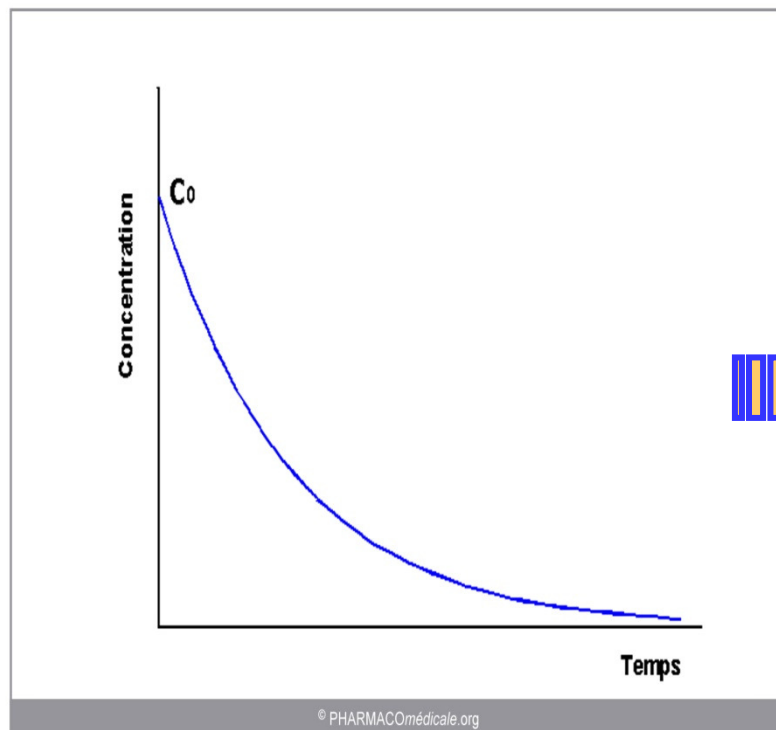
# Pharmacocinétique

## *Paramètres reflétant l'absorption*



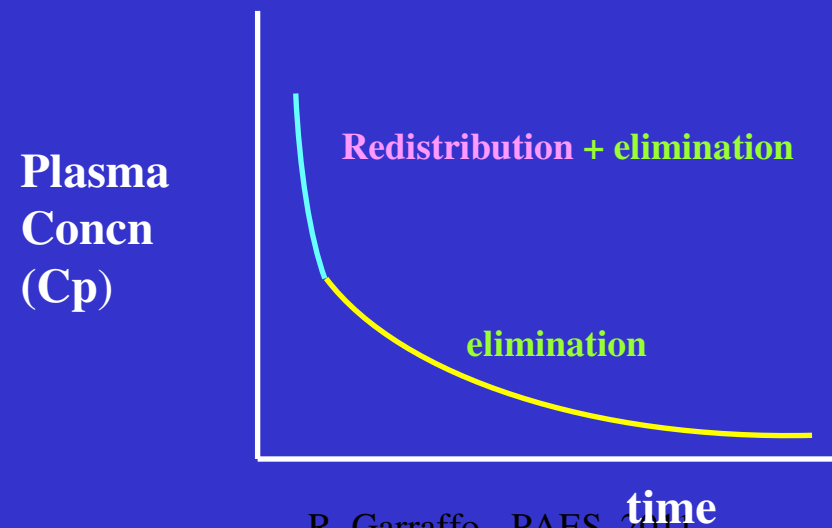
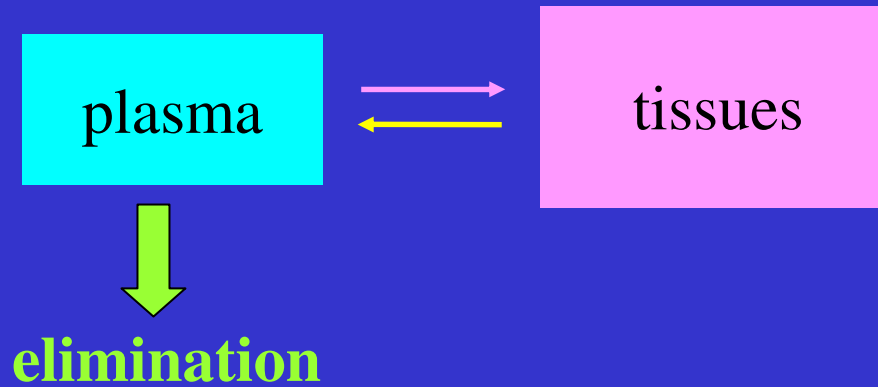
# Modalités de calcul (I)

Une décroissance **mono-exponentielle** (modèle monocompartimental) : La totalité de la quantité injectée se dilue instantanément dans un espace homogène et le seul processus apparent correspond à la phase d'élimination



$$C = C_0 e^{-kt}$$

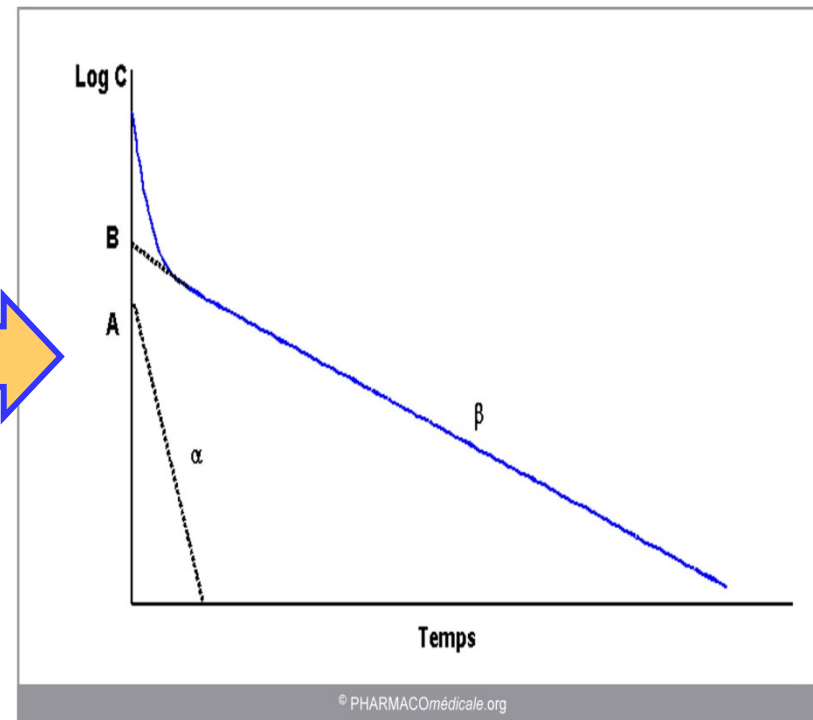
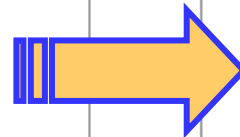
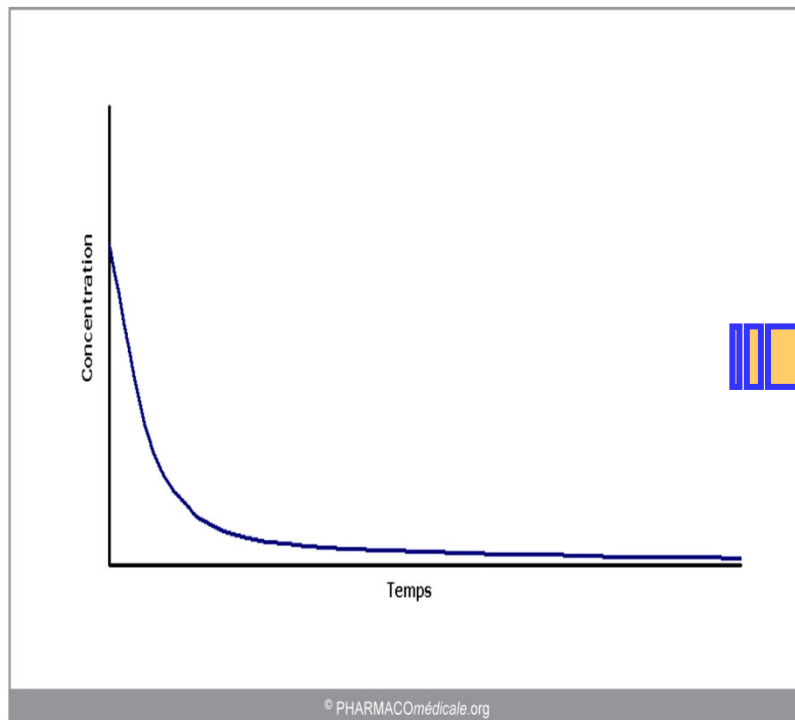
# Two compartment model



e.g. thiopentone

# Modalités de calcul (II)

Une décroissance **pluri-exponentielle** (modèle bi ou tri-compartmental) : La quantité injectée subit simultanément une diffusion vers le(s) compartiment(s) périphérique(s) et une élimination. Lorsque les échanges entre compartiment central et périphérique(s) sont terminés (phase alpha), apparaît la phase d'élimination pure (phase bêta ou gamma selon le nombre de phases).



$$C = A \cdot e^{-at} + B \cdot e^{-\beta t}$$

# Modalités de calcul (III)

-par résolution d'équation :

$$T1/2 = \text{Ln}2 / k_e = 0.693/k_e \text{ (système monocompartmental)}$$

$$C = C_0 \times \exp(- k_e \times t)$$

Pour  $t = T1/2$  et en passant en logarithme népérien:

$$\text{Ln } C_0/2 = \text{Ln } C_0 - (k_e \times T1/2)$$

$$k_e \times T1/2 = \text{Ln } 2$$

$$T1/2 = \text{Ln } 2 / k_e$$

$$T1/2 = 0,693 / k_e$$

© PHARMACOMédicale.org

Pour mémoire,  $CL = k_e \times V_d$ , donc  $T1/2 = (\text{Ln}2 \times V_d) / CL$

- **Par analyse graphique** en déterminant sur l'axe des ordonnées l'intervalle de temps écoulé entre la concentration  $C$  et la concentration  $C/2$ . Il est impératif de tracer cette courbe en échelle semi-logarithmique afin de vérifier l'alignement des points expérimentaux dans la dernière phase.

# Pharmacocinétique

## *Paramètres reflétant la distribution*

---

- **Volume de distribution** ( $V_d$ , litres, l/kg)
- Facteur de proportionnalité entre la quantité de médicament présente dans l'organisme au temps  $t$  ( $A_t$ ) et la concentration ( $C_t$ )
  - $V_d = A_t/C_t$
- **Son calcul est simple en cas d'injection IV unique**
  - $V_d = \frac{\text{Dose injectée}}{C_0}$ , avec  $C_0$  = concentration à l'origine
- Le calcul est plus complexe dans les autres situations

# Pharmacocinétique

## Paramètres reflétant la distribution

---

	Vd (L/kg)	Vd (L) pour 70 kg
<b>Gentamicine</b>	0.25	18
<b>Diazépam</b>	1.1	77
<b>Chloroquine</b>	235	43000

- **Interprétation**

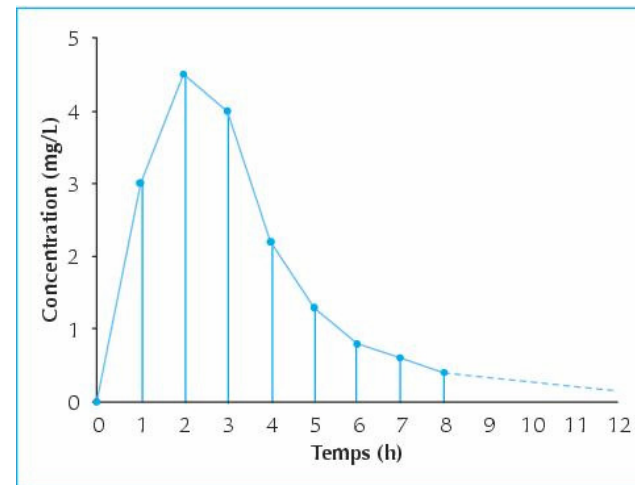
- Vd faible si inférieur à 20 L
- Vd moyen, autour de 40 L
- Vd élevé si  $> 100$  L

# Pharmacocinétique

## Paramètres reflétant l'élimination

- La **clairance totale** s'obtient donc à partir de la courbe des concentrations sanguines au cours du temps, en calculant la **SSC** :

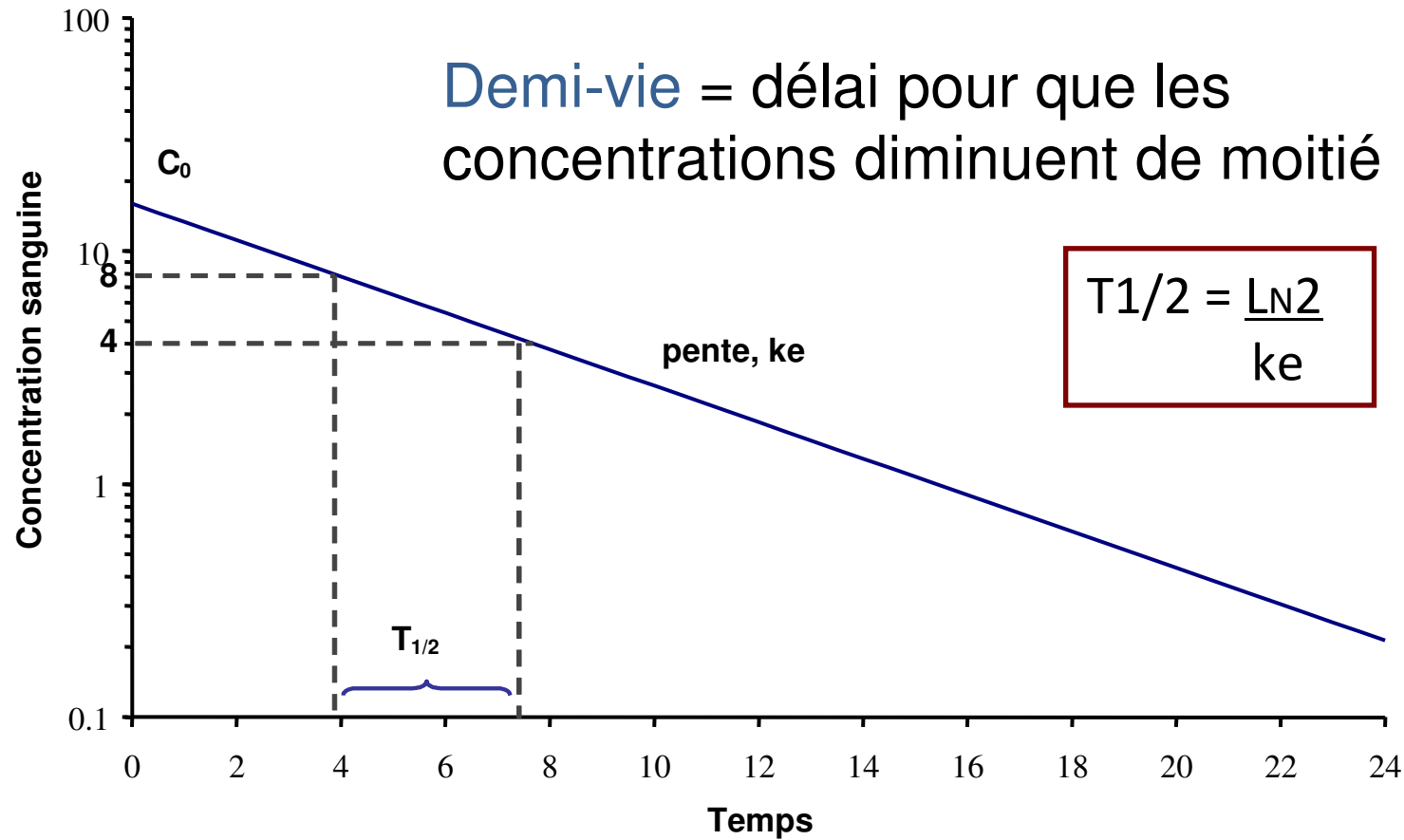
- $SSC = \int C \cdot dt$
- Méthode des trapèzes



- On pourra calculer la **clairance rénale** en mesurant le médicament éliminé dans les **urines**
- La différence entre les deux donnera une approximation de la **clairance hépatique** car  $CL_{\text{totale}} = CL_{\text{hep}} + CL_{\text{renale}}$

# Pharmacocinétique

## Paramètres reflétant l'élimination



# Pharmacocinétique

## *Paramètres reflétant l'élimination*

---

- **Clairance** = Volume totalement épuré du médicament par unité de temps (L/h, ml/min)
  - $CL = k_e \cdot V_d$
- **On a vu précédemment que :**
  - $CL = \frac{\text{débit } (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}})}{C_{\text{entrée}}}$  , donc  $CL = \frac{\text{Vitesse d'extraction}}{C}$
- **A l'échelle de l'organisme, la vitesse d'extraction correspond à la vitesse d'élimination (dA/dt)**
  - $CL = \frac{dA/dt}{C}$  (en tout temps t)
  - $CL = \frac{\text{dose}}{SSC}$  (par intégration, de t=0 à l'infini)

# Pharmacocinétique

## *Paramètres reflétant l'élimination*

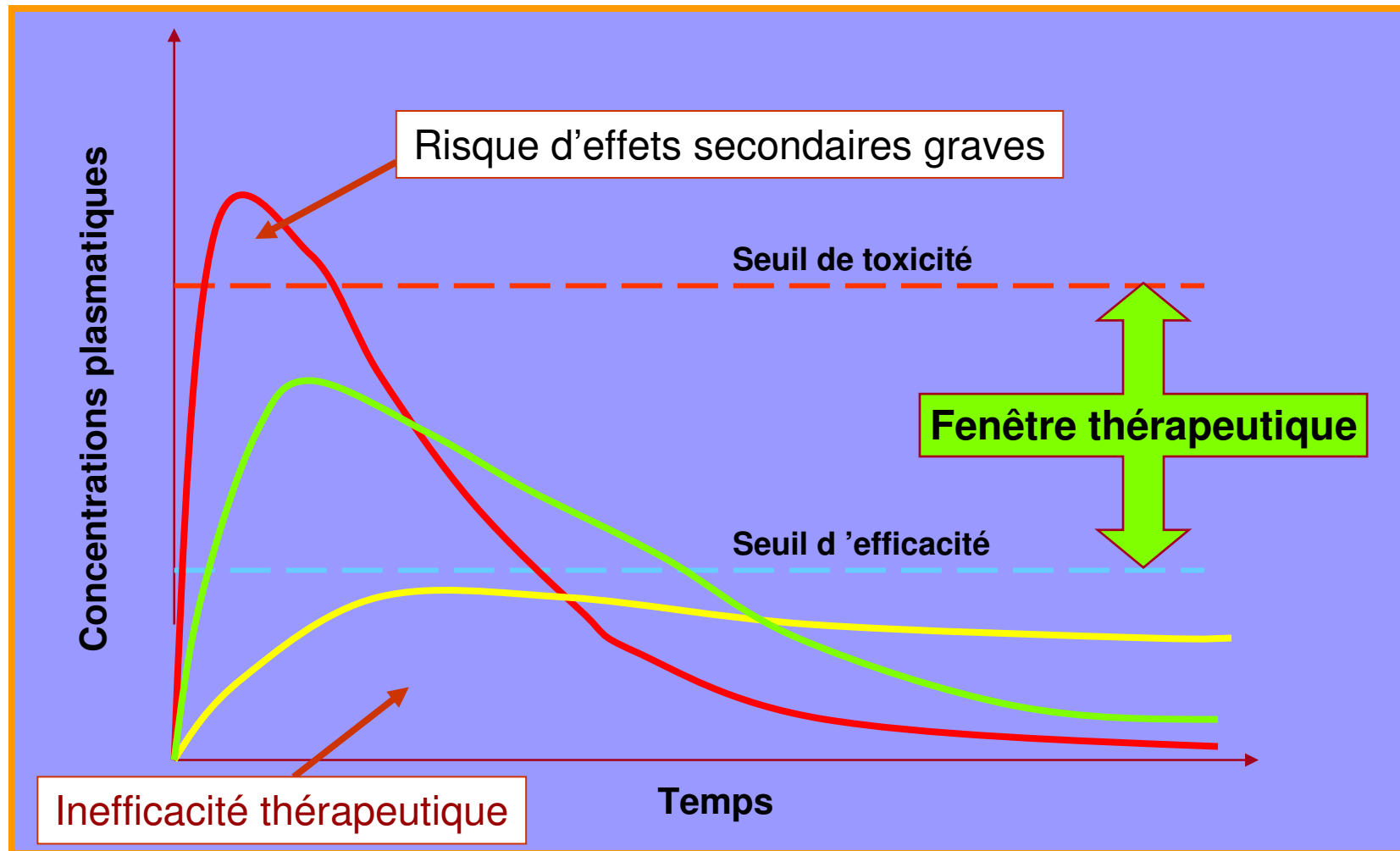
---

- **La demi-vie va déterminer :**
  - le temps nécessaire pour éliminer le médicament
    - Au bout de **5 demi-vies**, **97%** de la dose a été éliminée
    - Au bout de **7 demi-vies**, **99%** ...
- **C'est un paramètre composite, qui dépend:**
  - **du Vd** (plus le médicament est distribué, plus il faudra de temps pour l'éliminer)
  - **de la CL** (plus les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pour éliminer)

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

# Zone thérapeutique

## Concentrations cibles



# Pharmacocinétique

## Administration en doses répétées

---

- 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

# Administration par dose répétée

Par définition, à l'état d'équilibre  $\Rightarrow$  vitesse d'apport de médicament = vitesse de sortie

$$\overline{C}_{ss} \cdot CL = \frac{F \cdot D_M^{\text{oral}}}{\tau}$$

$$\frac{F \cdot D_M^{\text{oral}}}{\tau}$$

vitesse  
d'administration

$$\overline{C}_{ss}$$

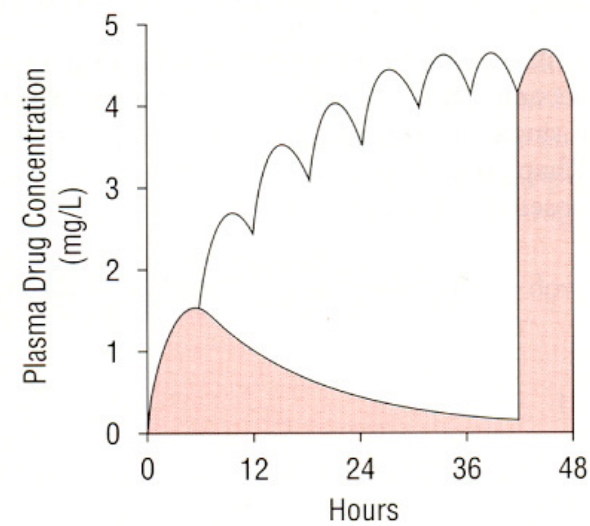
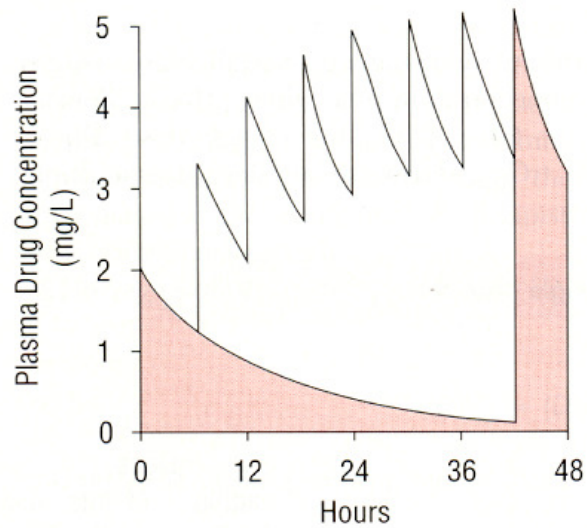
Conc. à  
l'équilibre ( $C_{ss}$ )



$$\overline{C}_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{\text{oral}}}{\tau \cdot CL}$$

$\tau$  = intervalle d'administration  
 $F$  = Biodisponibilité (1 si IV)  
 $Cl$  = clairance systémique

# DOSE MULTIPLE IV versus per os



$$\overline{C}_{ss} = \frac{D_M^{iv}}{\tau \cdot CL}$$

$$\overline{C}_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau \cdot CL}$$

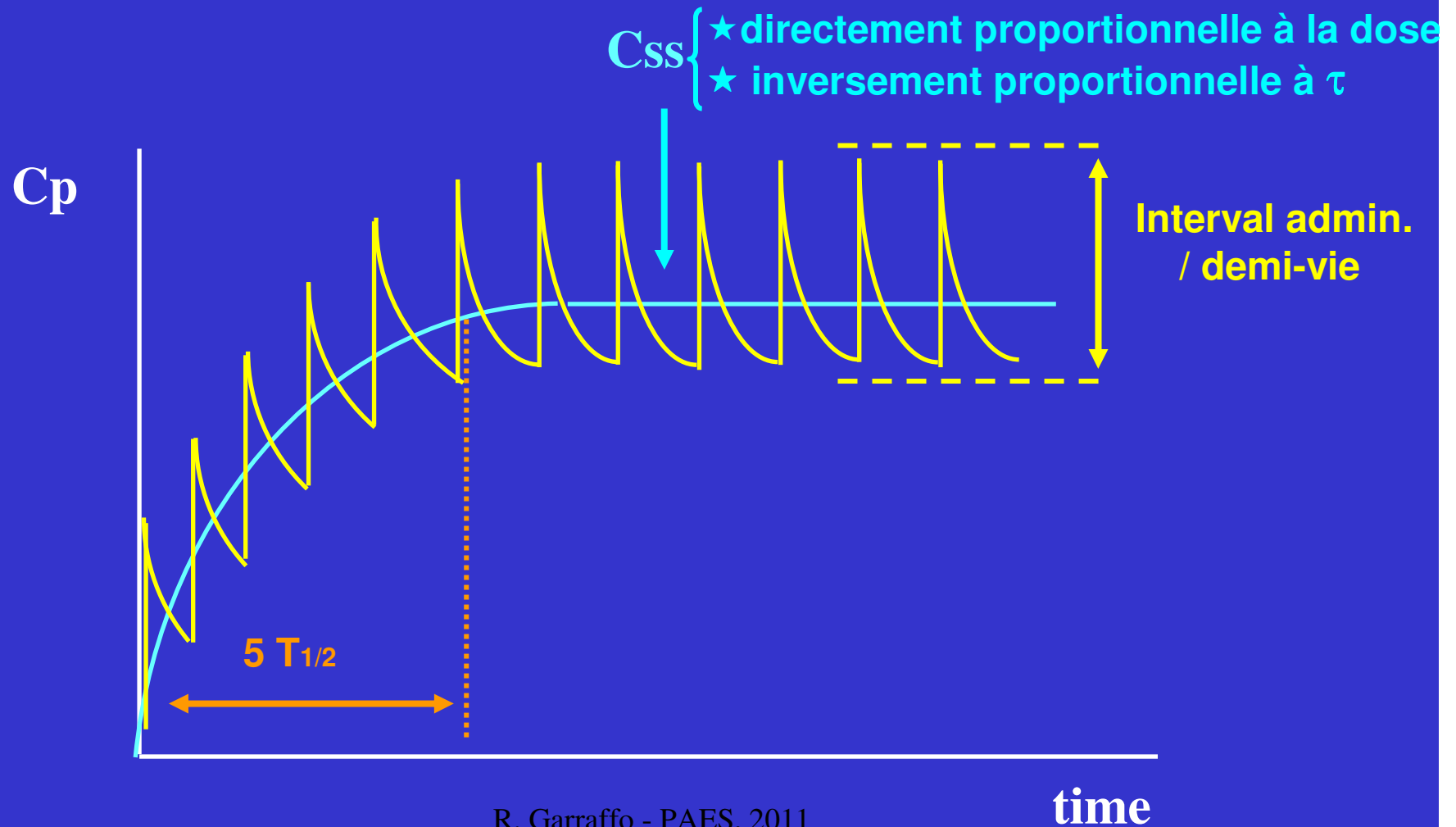
# Notion d'état d'équilibre

---

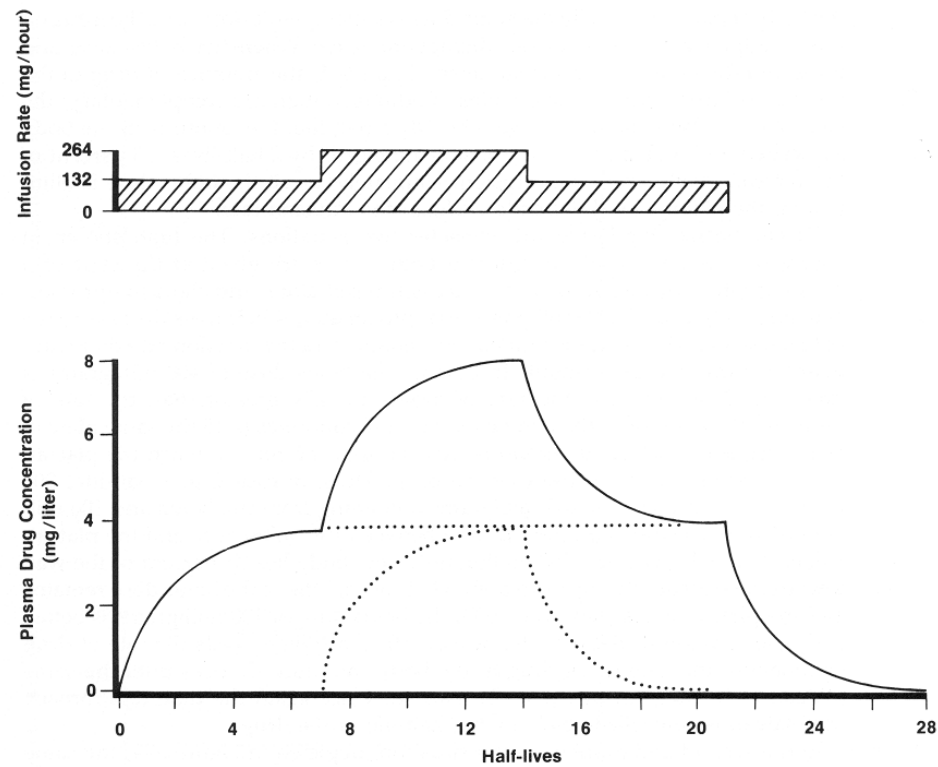
Pendant la perfusion:

- ☯ L'état d'équilibre (97%) est atteint au bout de 5 demi-vies
- ☯ La concentration à l'état d'équilibre est directement proportionnelle :
  - ★ à la vitesse de perfusion
  - ★ à la demi-vie
  - ★ au volume de distribution

# Dose répétées: détermination de la posologie

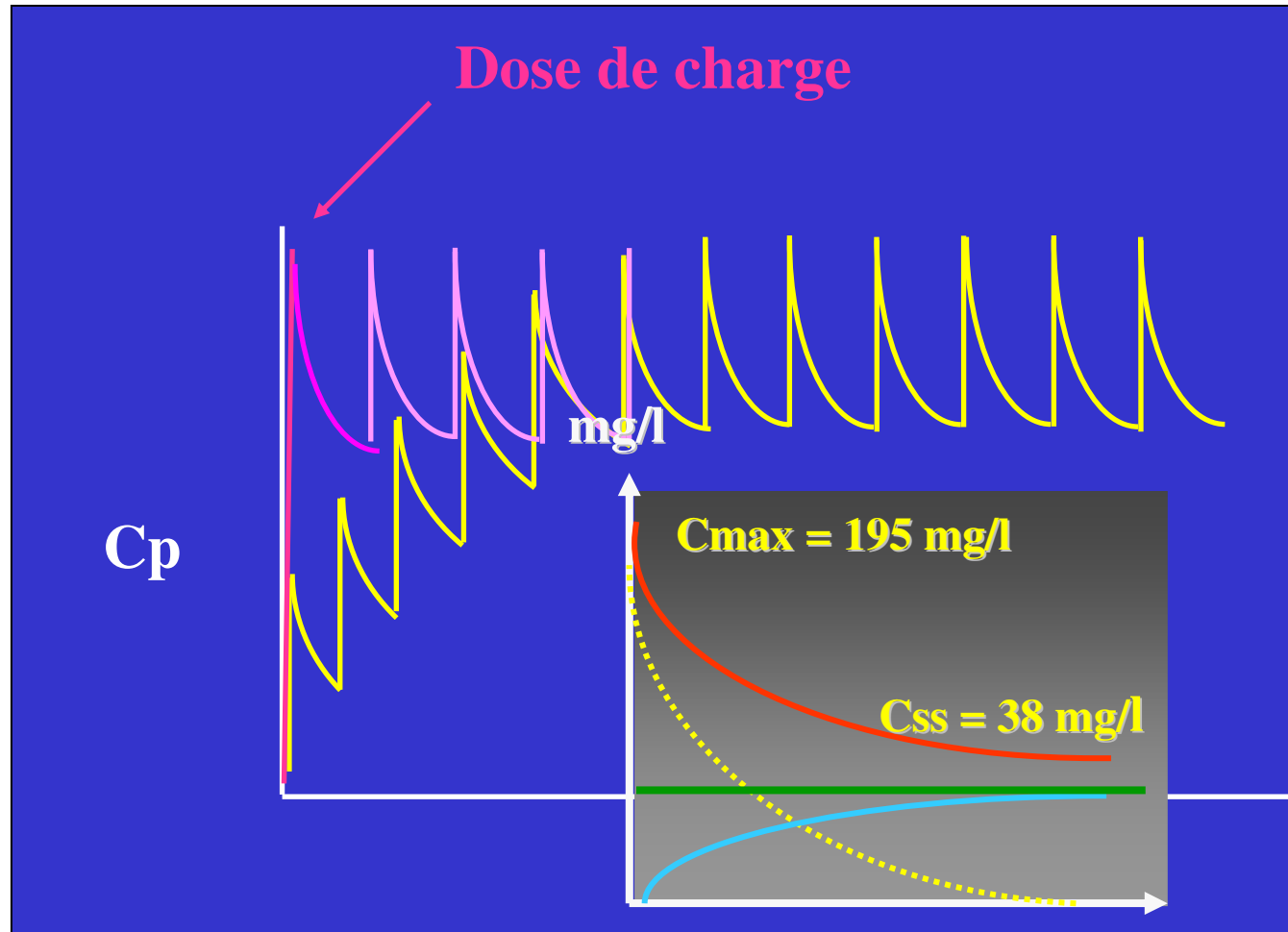


# MULTIPLE DOSE ADMINISTRATION



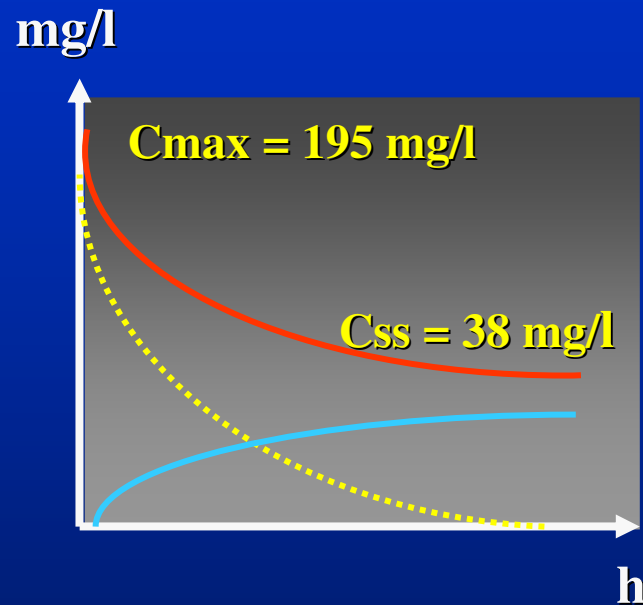
Le temps nécessaire pour atteindre un le plateau d'équilibre ne dépend que de la demi-vie d'élimination du médicament

# Dose de charge



- ★  $T_{1/2}$  longue
- ★  $DC = C_{ss} \times VD$

# INTERET DE LA DOSE DE CHARGE

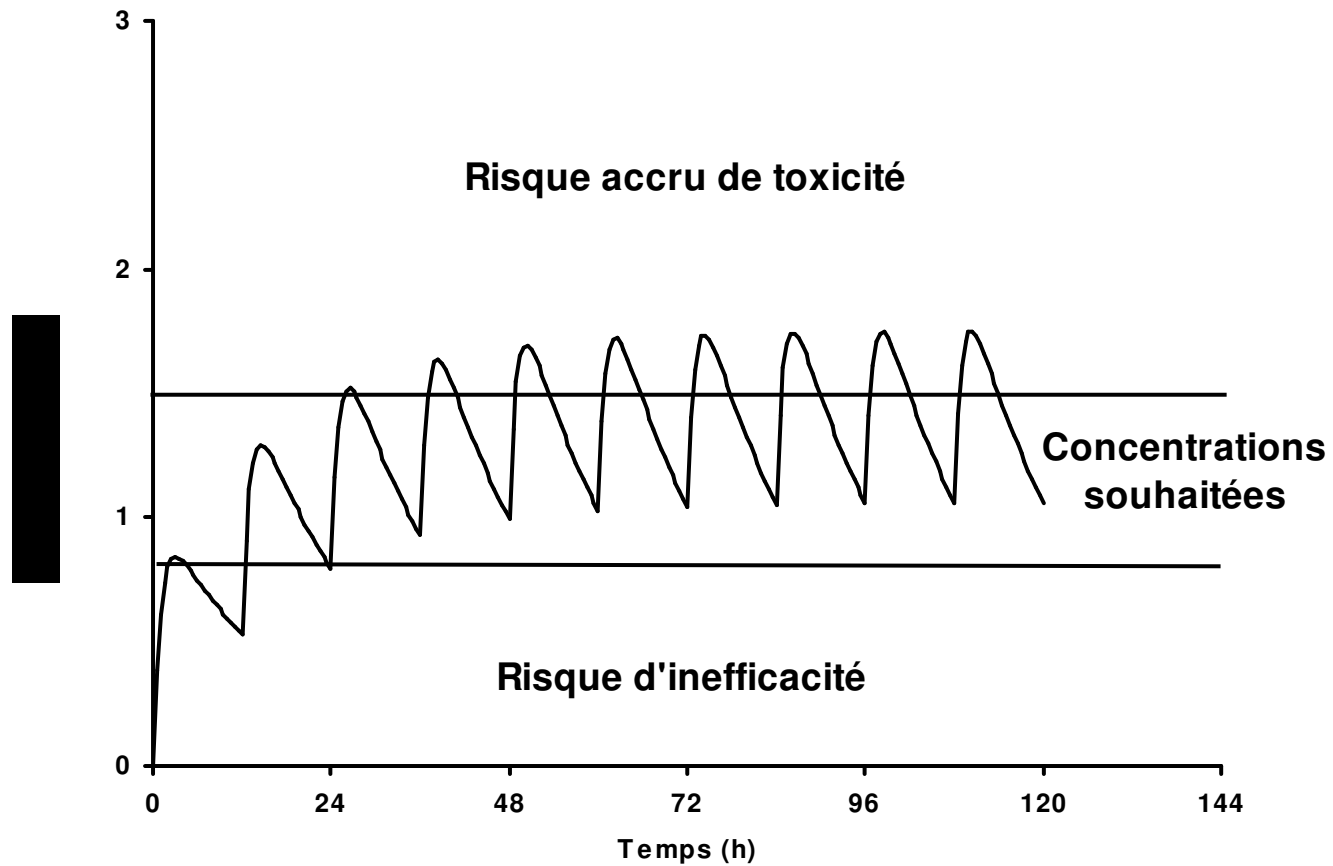


- Perfusion 250 mg/h
- ..... Bolus 2 g
- IV 2g + perfusion

- Atteindre plus **rapidement le  $C_{ss}$**
- Réduire le délai pour  $C > CMI$
- Minimiser le risque de sous dosage si  $V_d$  augmenté
- Favoriser la **rapidité de la diffusion** extravasculaire

# Pharmacocinétique

## Administration en doses répétées



# Pharmacocinétique

## Synthèse

- Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- Comprendre les phénomènes sous-jacents (ADME)
- Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles
- Établir la posologie:
  - Standard
  - Populations / situations particulières