

TUT POTTER

PHARMACOCINÉTIQUE

Doliman





Pharmacocinétique

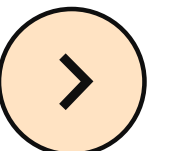
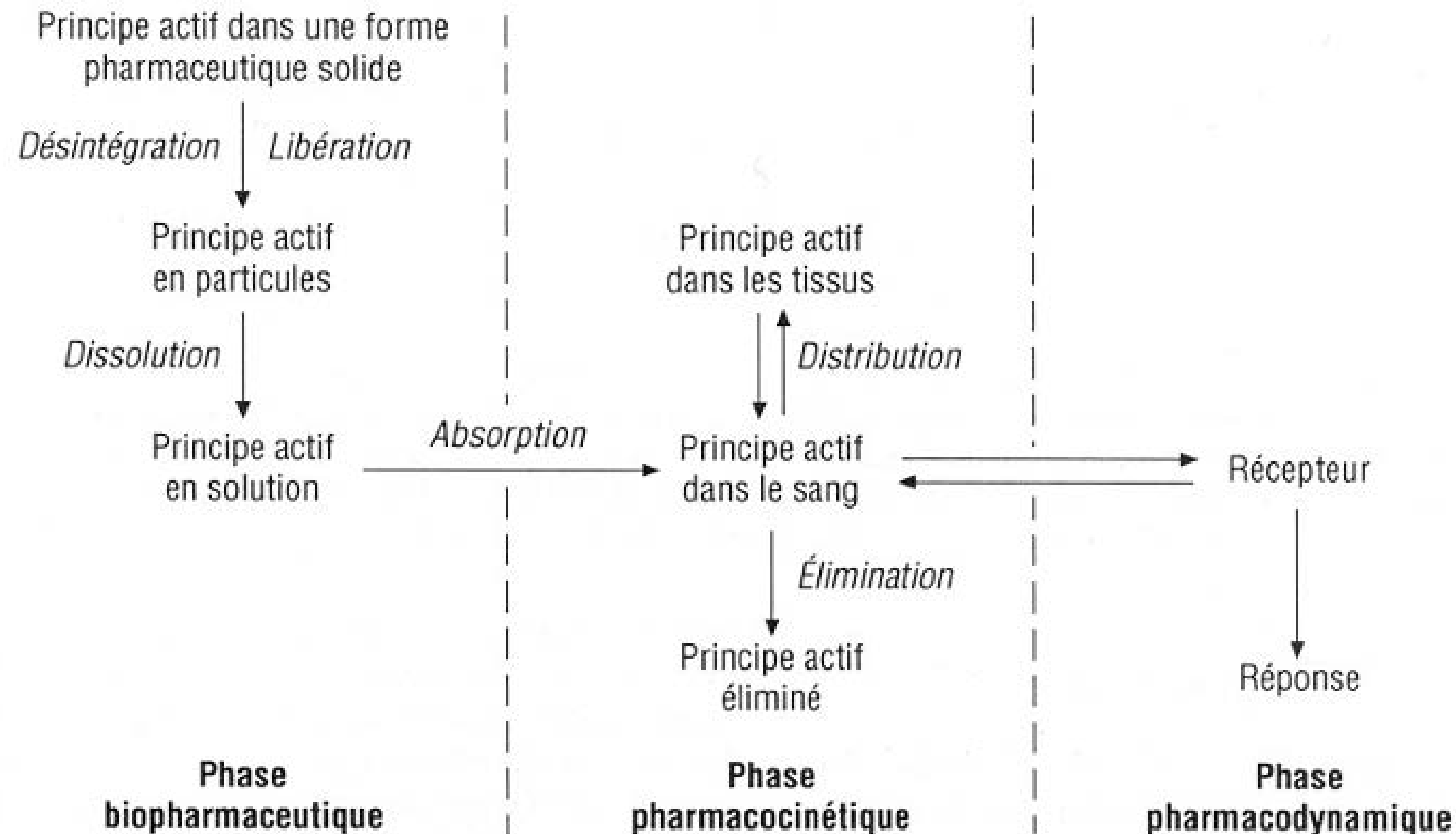
Introduction

- I. Absorption (6 parties)
- II. Absorption Entérale (3 parties)
- III. Distribution (3 parties)
- IV. Métabolisme (4 parties)
- V. Elimination (4 parties)



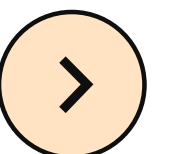
Quésaco la divine pharmaco ?

La pharmacologie concite à découvrir, développer, utiliser des médicaments afin de traiter des situations pathologique en tenant compte des variabilité individuelle et en présentant un rapport bénéfice/risque favorable.



Introduction

L'ADME: Absorption - Métabolisme - Distribution - Élimination. Ces étapes sont concomitantes entre elle, elles peuvent avoir lieu simultanément +++ et SEUL L'ELIMINATION EST OBLIGATOIRE. A retenir, les étapes A,D et E nécessitent le franchissement de barrières physiologiques



Absorption/ Aspect qualitatif

Cette étape concerne les voies extravasculaire, elle peut s'accompagner d'une perte en médicament.

C'est une étape décisive et le choix de la voie d'administratio est essentiel.

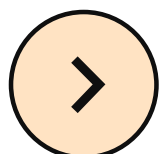
Le choix dépend de:

L'objectif thérapeutique (rapidité d'action, limitation des effets systémiques),

Possibilités du malade

Propriétés physico-chimiques et taille des molécules (résistance à l'acidité gastrique/enzymes digestives, franchissement des barrières capillaires ou intestinales...)

Processus d'élimination de ces médicaments (sites des biotransformations).



Absorption/ franchissements des barrières biologiques

Caractéristique des membranes:

Très lipophile (+ PA liposoluble, plus le franchissement est facilité)

Peuvent posséder des transporteurs spécifiques pour passer

Le franchissement qualitatif et quantitatif du médicament dépend:

des modalités de transfert transmembranaire (actif / passif)

de l'irrigation des tissus concernés (débit sanguin = afflux)

des propriétés physico-chimiques du médicament (PM, degré d'ionisation, pK).

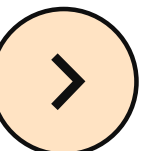
On a différentes possibilités de passage :

Diffusion passive : la plus courante, la molécule passe librement.

Les canaux : si la molécule est de taille suffisamment petite et hydrophile elle pourra passer

Diffusion passive facilitée : des transporteurs qui viennent aider le médicament à passer à travers la membrane biologique

Transport actif : on a absolument besoin d'un transporteur et d'énergie pour permettre au médicament de



Absorption/ Diffusion passive= la + fréquente

Ce processus suit la loi de Fick :

Dépendant du poids moléculaire

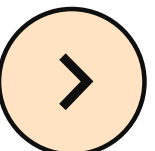
Dans le sens du gradient de concentration (du compartiment le + concentré vers le moins concentré)

Non spécifique

Non saturable

Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)

Sans compétition entre molécules Les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles ne sont pas ionisées (donc lipophiles) , ni liées aux protéines et de faible PM. (poids moléculaire)



Notions de physico-chimie (pH, pKa...), formes ionisée et moléculaire des médicaments

Le pH influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire les acides et les bases faibles. L'équilibre entre les deux formes est régi par la loi d'HENDERSON-HASSELBACH :



En cas de différence de pH entre les deux côtés de la barrière lipidique, le passage du médicament est favorisé dans le sens du milieu acide vers le milieu alcalin pour un acide faible et en sens inverse pour une base faible.

Forme non ionisée = moléculaire = lipophile (diffusible)
 Forme ionisée = hydrophile (peu ou pas diffusible)

Pour les acides : $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{Forme ionisée}]}{[\text{Forme non ionisée}]}$

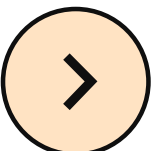
Pour les bases : $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{Forme non ionisée}]}{[\text{Forme ionisée}]}$

Lorsque les deux formes sont en équilibre, $[\text{Forme non ionisée}] = [\text{Forme ionisée}]$
 $\text{pH} = \text{pK}_a$ (car $\log 1 = 0$)

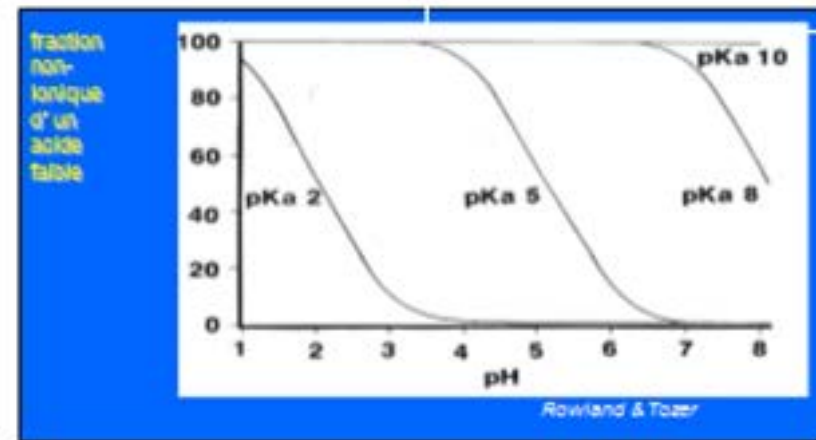
A un pK_a bas correspond soit un acide fort, soit une base faible

Les pH dans l'organisme	
Plasma	7,35
Urines	5 à 8
Lait	6,5 à 7,3
Bouche	6,2 à 7,2
Estomac	1 à 3
Duodénum	4,8 à 8,2
Groie	7,5 à 8
Côlon	7 à 7,5

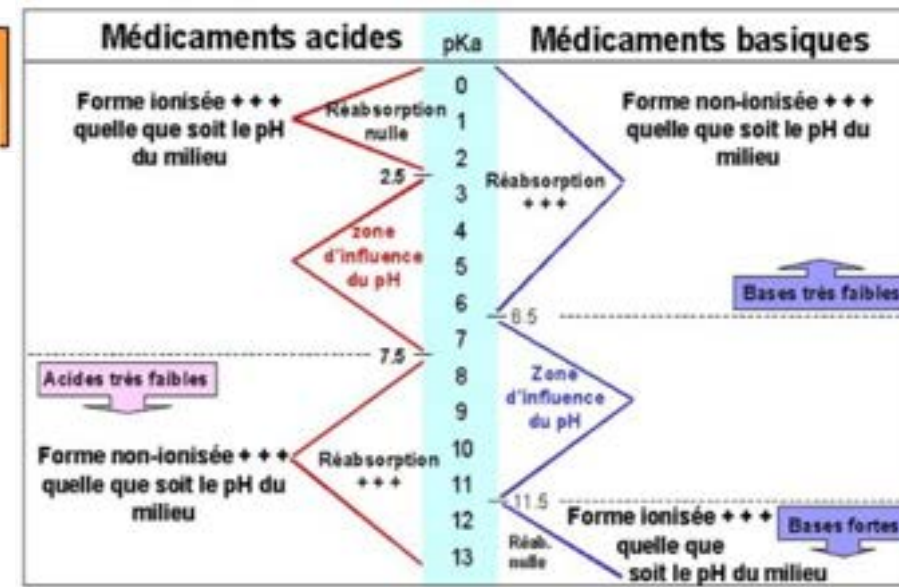
Pas à savoir par cœur



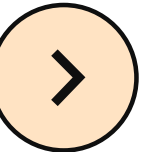
Rôle du rapport entre pH et pKa



Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ [NI] [I] $pKa = pH + \log(HA/A^-)$	$B + HCl \rightleftharpoons BH^+ + Cl^-$ [NI] [I] $pKa = pH + \log(BH^+/B)$
ASPIRINE pKa = 4.5 (ac. faible) 100mg per os 0.1 = [I] ↑ Estomac pH = 2 ↓ Sang pH = 7.4 99.9 = [NI] → [NI]	STRYCHNINE pKa = 9.5 (base faible) 100mg per os 99.9 = [I] ↑ Estomac pH = 2 ↓ Sang pH = 7.4 0.1 = [NI] → [NI]
Aspirine est résorbée dès qu'elle est dans l'estomac → Action rapide	Strychnine n'est pas résorbée avant qu'elle atteigne le duodenum → Action différée



Absorption/ Autres types de transport

Transport actif: fait appel à un transporteur membranairz

- © Indépendamment du gradient de concentration
- © Spécifique
- © Saturable
- © Energie fournie par l'hydrolyse de l'ATP
- © Compétition entre molécules
- © Inhibable

Présents au niveau de très nombreux tissus

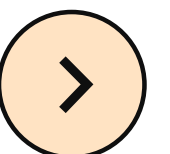
Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules

"Hey, tu serais pas un cours de pharmacologie parce que je peux rien faire sans toi "



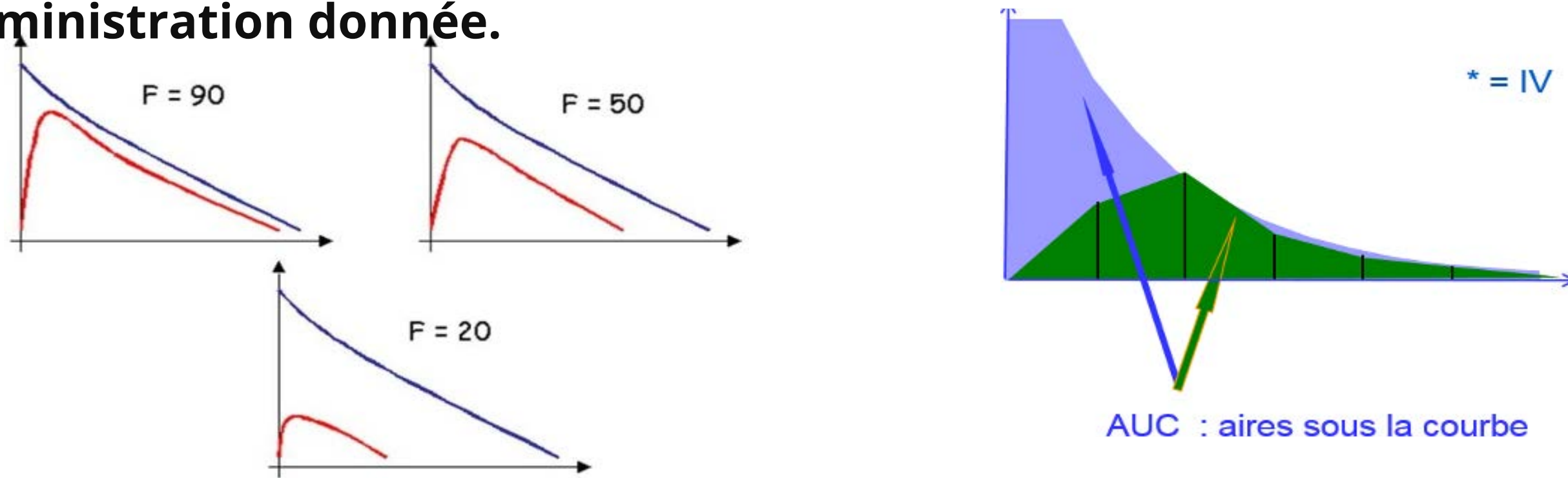
Diffusion facilitée: Ce mécanisme de diffusion est facilité par des transporteurs membranaires. Il correspond au passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport. Ce processus ne consomme pas d'énergie et ne relève donc pas du transport actif.

Endocytose, exocytose: revus en biocell et détailler dans la fiche

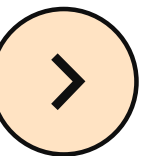


Absorption Entérale/ Biodisponibilité (F=)

L'absorption se caractérise par la biodisponibilité. La biodisponibilité (noté F=) correspond à la fraction du médicament qui va être absorbée en fonction du temps par une voie d'administration donnée.



Pour le calcul, On prend le même médicament avec une forme IV de référence et la forme galénique qu'on veut tester à la même dose. On compare les surfaces sous courbe, et la comparaison des 2 va nous donner F qui est la biodisponibilité



Absorption/ Biodisponibilité

Biodisponibilité absolue (on compare la voie d'administration avec celle de référence, la IV)

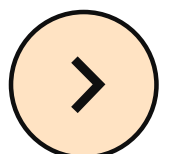
$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

$$F = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC référence}^*}$$

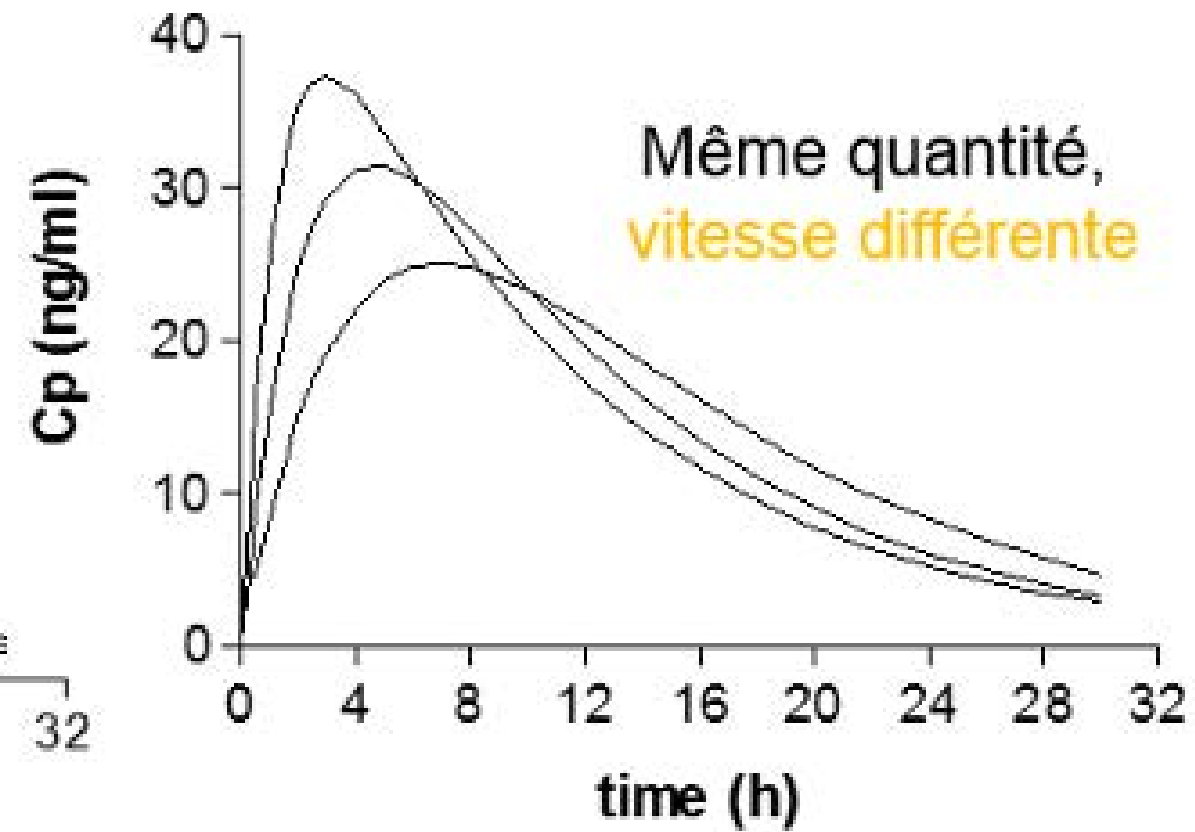
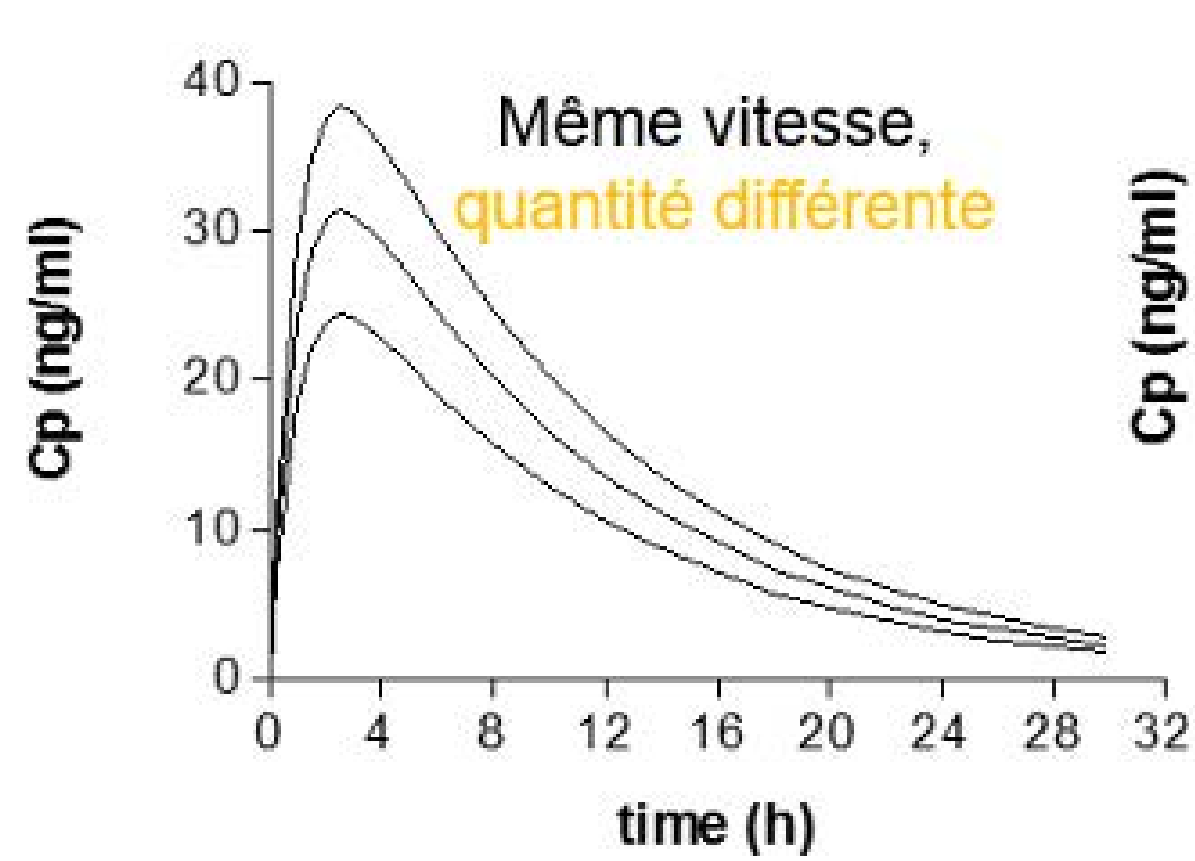
Biodisponibilité relative

$$= \frac{\text{Dose forme de référence}^* \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}^*} \times 100$$

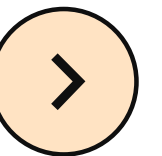
* forme du médicament princeps



Absorption/ Biodisponibilité vs Bioequivalence



AUC
Tmax
Cmax



Distribution

C'est un phénomène:

Réversible

Caractériser par le volume apparent de distribution VAD

Décrit la vitesse et l'importance de la distribution tissulaire

Est déterminée essentiellement par la liposolubilité et la liaison aux protéines

Intérêt

Permet de comprendre les différences dans la rapidité d'action

Explique la rémanence (et la toxicité de certains médicaments)

Orienté le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique (ex : infection dans le sang ou dans le SNC on ne choisira pas la même galénique)

Influence la demi-vie d'élimination d'un médicament



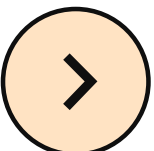
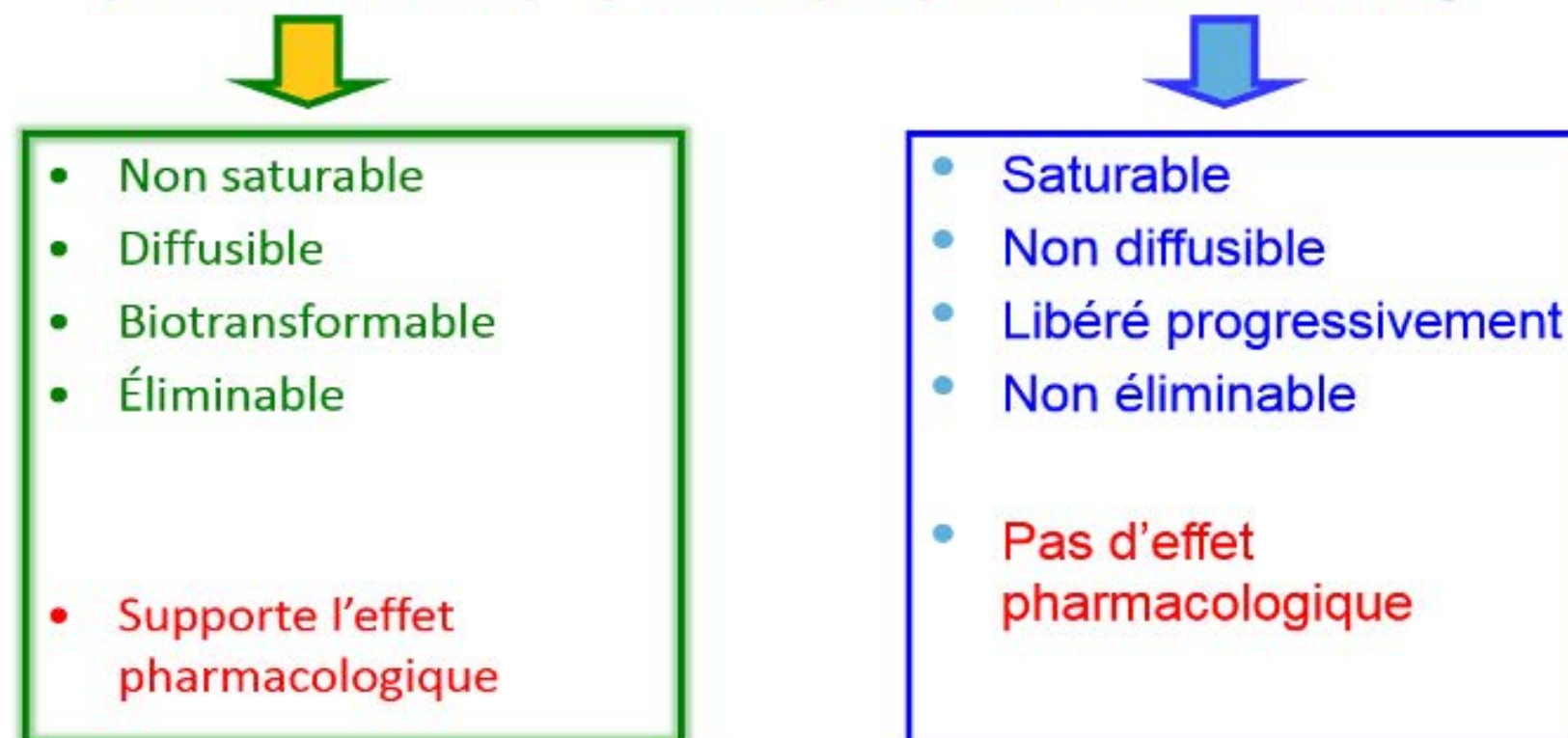
Distribution/Sanguine

Rappels: le médicament peut être sous 2 formes: soit liée soit libre. Le passage d'une forme à l'autre quand elle existe est (sauf exception) réversible +++++

Équilibre dynamique régit par la loi d'actionde masse:



Cela veut dire que quand la forme libre est éliminée ou atteint les tissus, la forme liée libère le médicament pour toujours avoir la même concentration de médicament sous forme libre dans le sang.



Distribution

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 partage... → Irrigation des organes

→ Structure de la barrière tissulaire

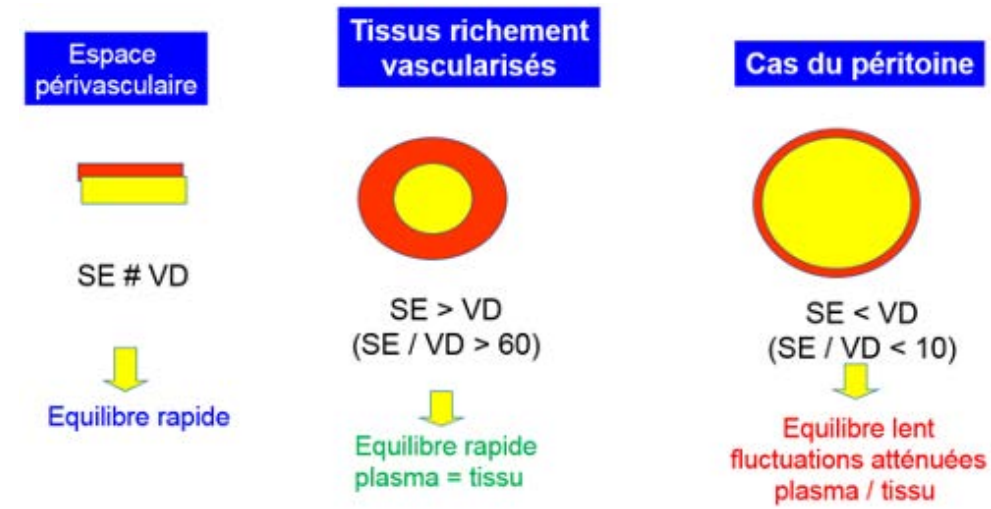
HARMACOGINETIQUE



Distribution/ Volume

La distribution dépend de :

- La fraction libre
- Transport à travers les membranes
- Débit sanguin de l'organe
- Taille de l'organe



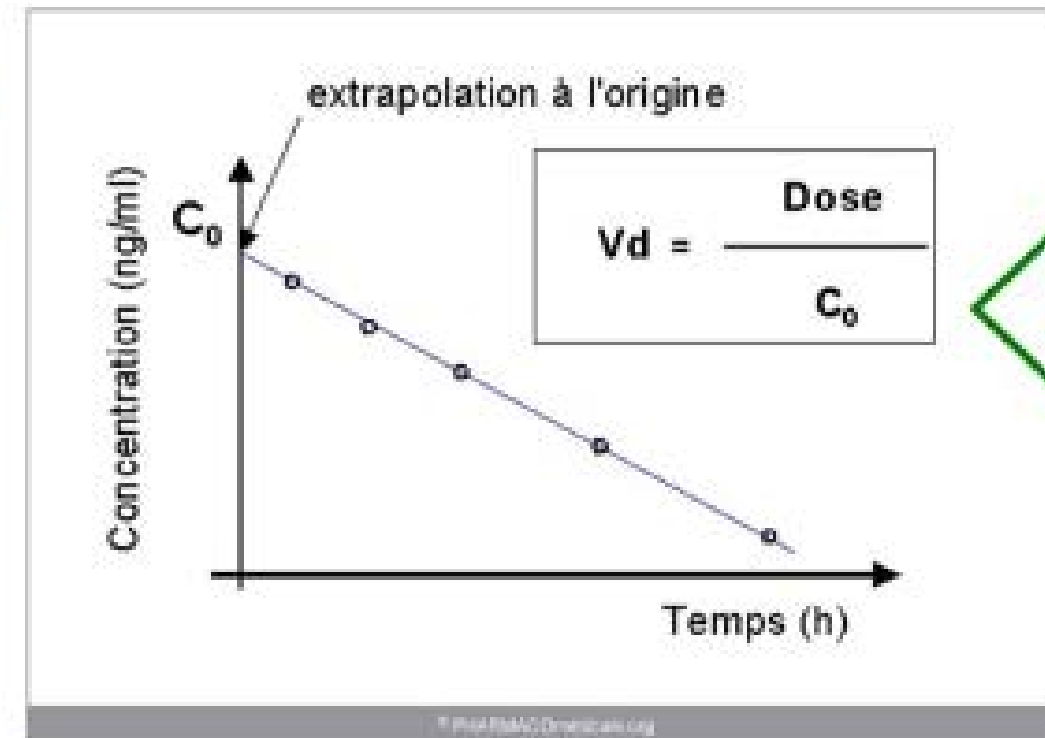
$V_d = \text{Dose injectée} / C_0$ avec $C_0 = \text{concentration à l'origine}$

A l'équilibre

$(C_{u, \text{plasma}} = C_{u, \text{tissus}})$:

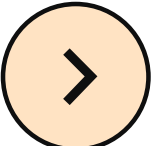
$$V_d = V_{\text{plasma}} + \frac{f_u}{f_{u_T}} \times V_{\text{Tissus}}$$

Donc: $V_d = V_{\text{plasma}} + V_{\text{extraplasma}}$



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

$$CL = k_{el} \times V_d$$



Métabolisme/ Biotransformation

Clairance: volume de sang totalement épurgé d'une substance par unité de temps

Elle peut être exprimé par:

- Entité d'élimination (organisme, organe etc...)
- Par mécanisme (clairance métabolique...)

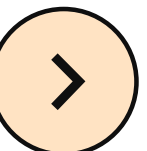
Tu es un saucier à riz



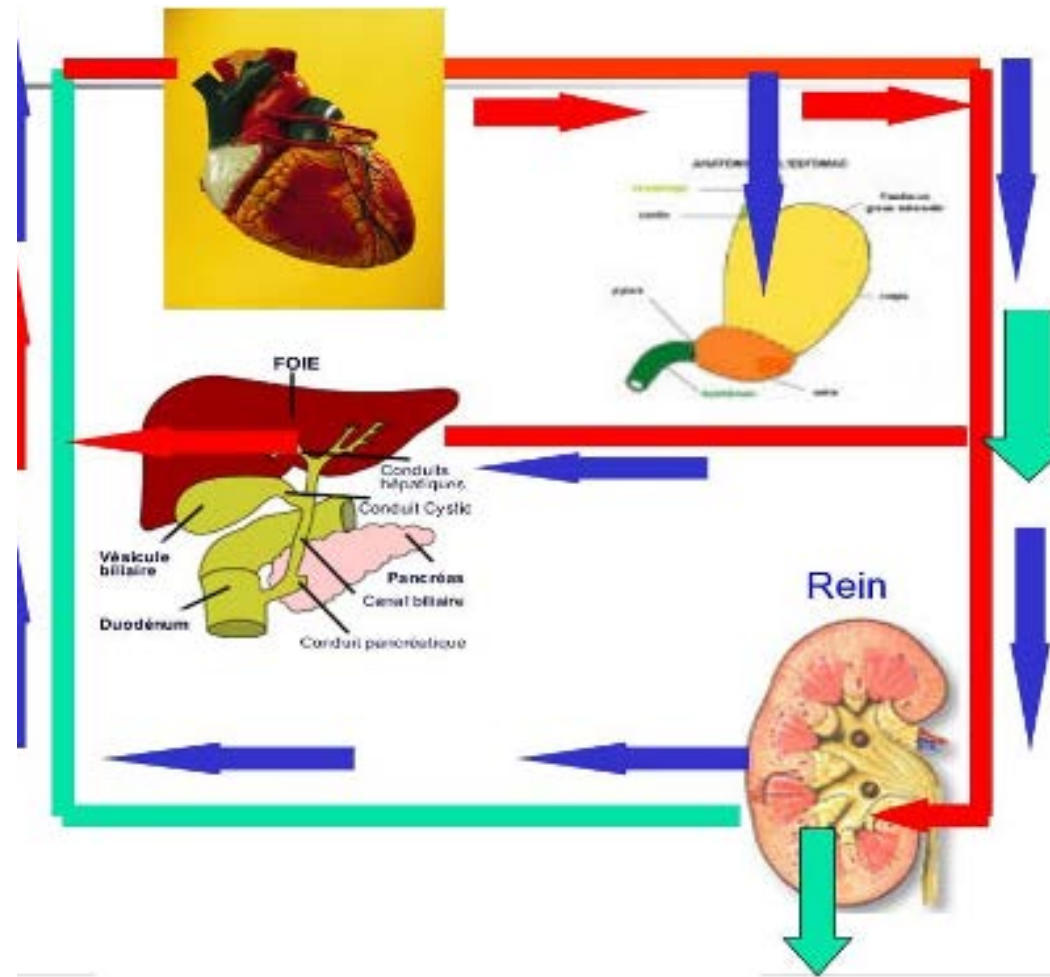
Mbappé: Je quitte Paris, aller à Madrid me permettra d'évoluer
Le PSG *sort le plus gros salaire de l'histoire*
Mbappé:



Also Mbappé



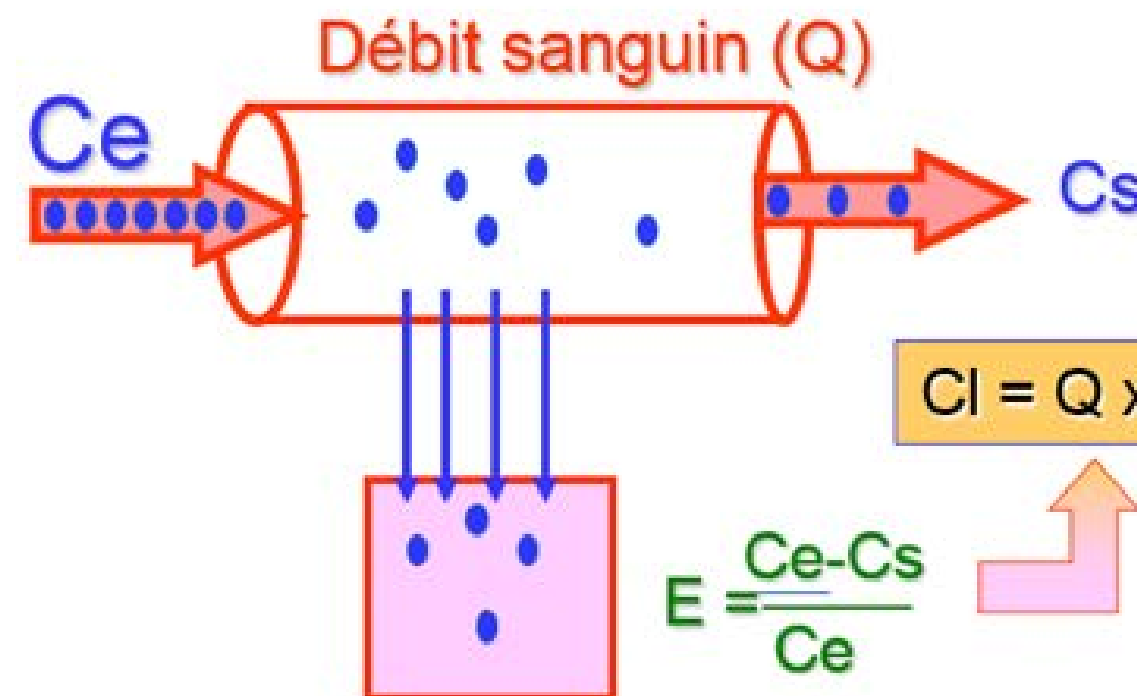
Métabolisme (=Biotransformation)



$$CL_{\text{PLASMA}} = CL_{\text{SANGUINE}} \times \text{RATIO}_{\text{SANG/PLASMA}}$$

$$CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{RENALE}} + CL_{\text{EXTRA-RENALE}} (CL_H)$$

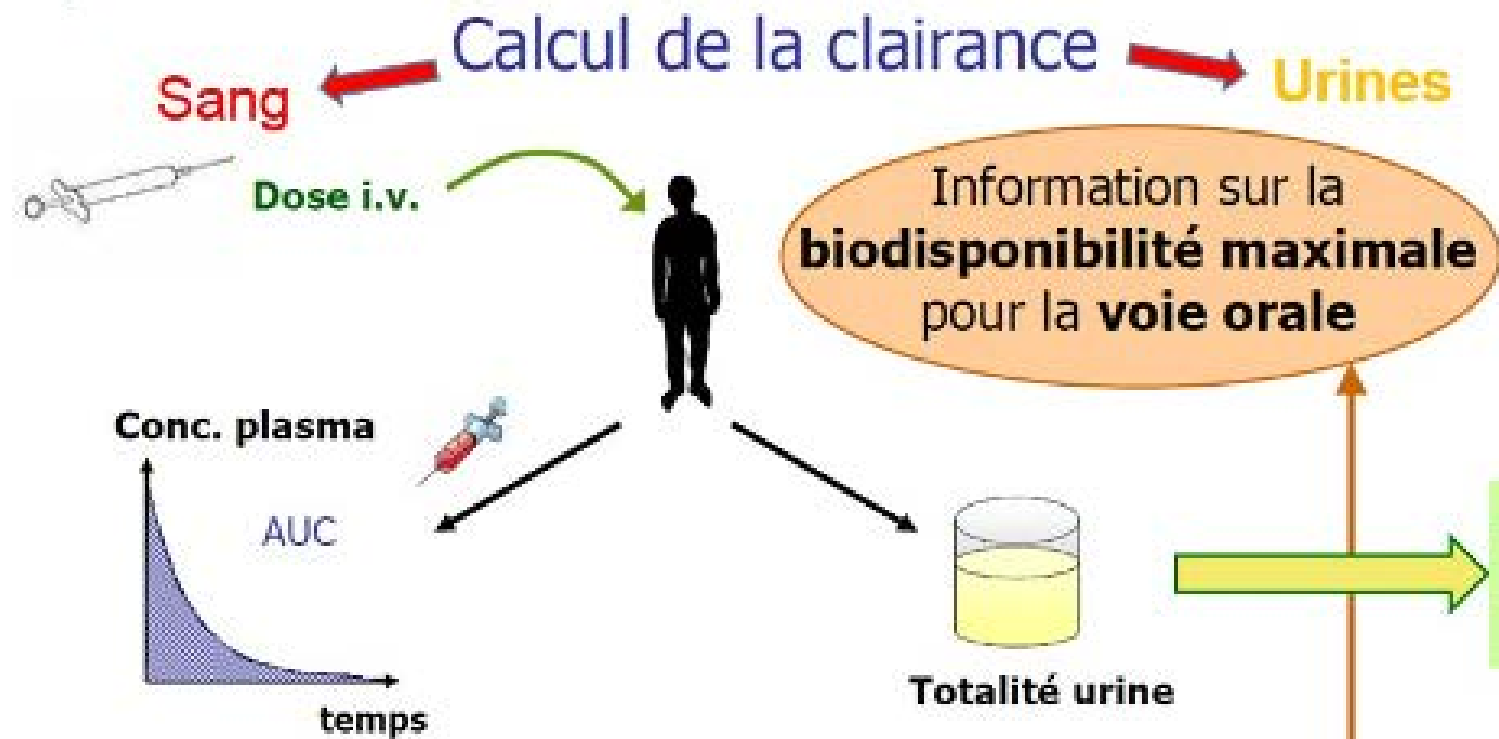
Volume de sang totalement épuré d'une substance (médicament) par unité de temps : *clairance systémique*



$$CL = Q \times E = Q \times \left(\frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}} \right)$$

- E compris entre 0 et 1 => $CL_{\text{max}} = Q$
- Clairance totale: $Q = \text{débit sanguin cardiaque}$
 - $C_{\text{entrée}} = \text{conc. aortique approximée par conc. veine jugulaire}$
- Clairance d'un organe: $Q = \text{débit sanguin de l'organe}$
 - $C_{\text{entrée}} = \text{concentration artérielle pour reins}$
 - $C_{\text{entrée}} = \text{concentration veine porte pour le foie}$

Métabolisme (=Biotransformation)



$CL_r = CL_{r, fe}$ où fe = fraction de la dose iv est excrétée sous forme inchangée dans les urines

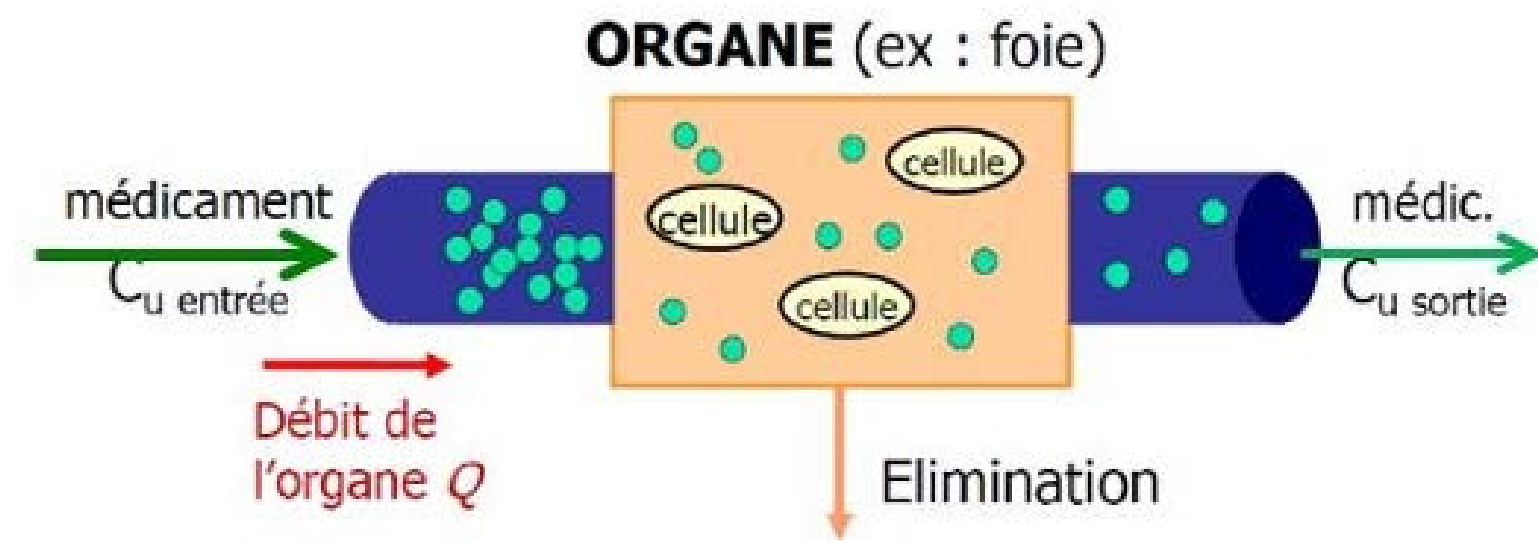
$$CL_{totale} = \frac{Dose_{IV.}}{AUC_{plasma}}$$

$$CL_{rénale} = \frac{Qté_{totale\ urine}}{AUC_{plasma}}$$

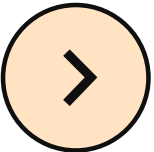
$$CL_{hépatique, plasma} = CL_{tot} - CL_{rénale}$$

$$F_H = 1 - E_H = 1 - \frac{CL_{hépatique, sanguine}}{Q_{hépatique, sanguine}}$$

Modèle de clairance



$$CL_{organe} = \frac{\text{vitesse élimination}}{C_{\text{site d'élimination}}} = \frac{Q_{organe} \times (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}})}{C_{\text{entrée}}} = E_{organe}$$



Métabolisme (=Biotransformation)

Définition :

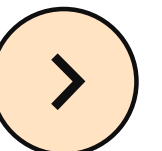
C'est l'ensemble des biotransformations que va subir le médicament

NE CONCERNE PAS TOUS LES MÉDICAMENTS

Transforme le PA en métabolites plus hydrosolubles, éliminé dans les urines

Implique des réactions enzymatiques

Dans le foie principalement



Métabolisme (=Biotransformation)

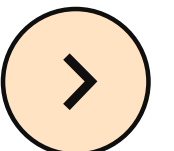
Le métabolisme se fait en deux étapes:

1) Chimique: transforme la structure du PA en métabolites plus hydrosoluble donc plus éliminable

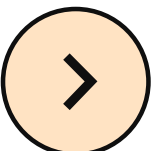
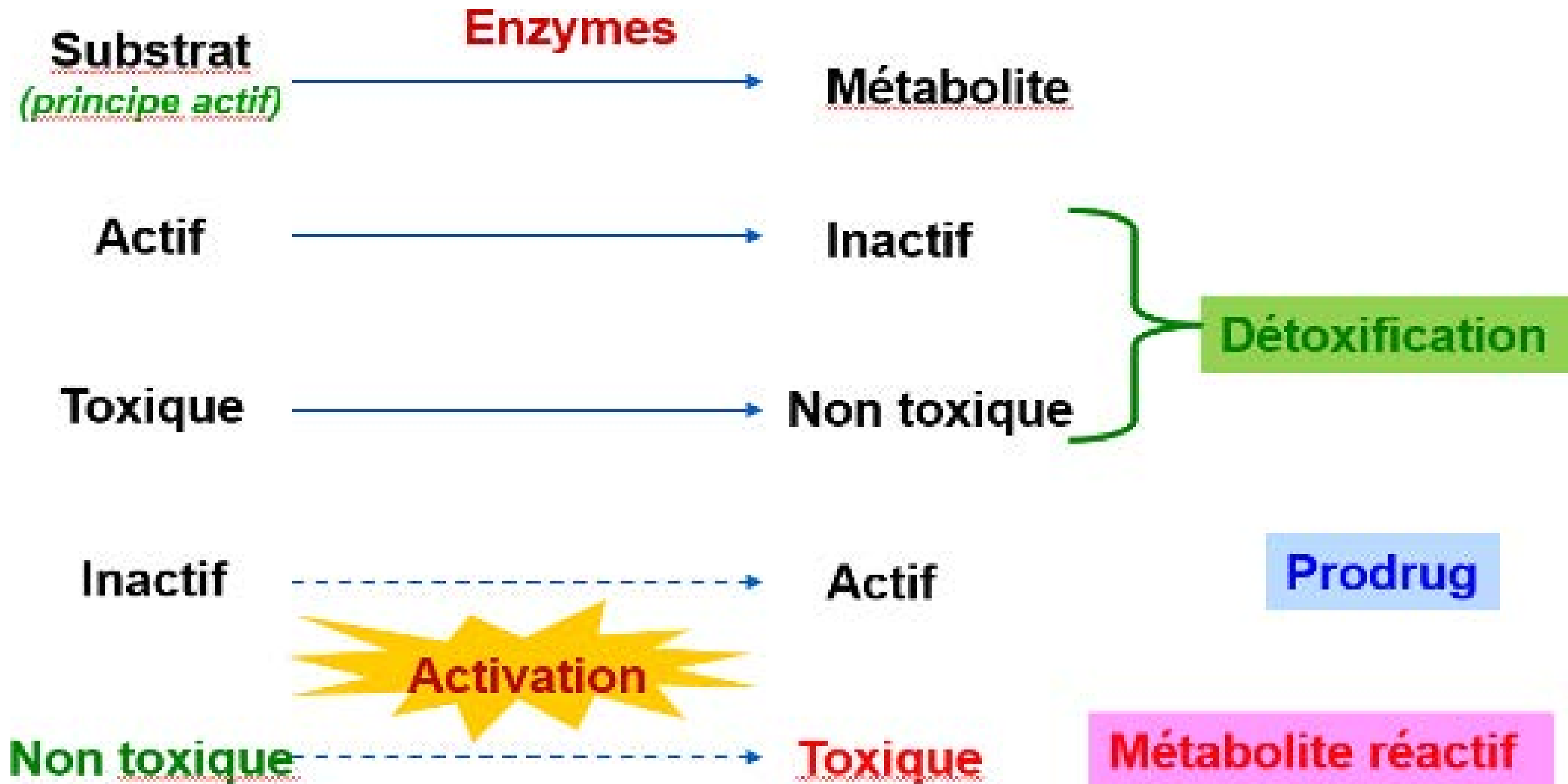
2) Conjugaison: NE MODIFIE PAS la structure mais on va ajouter une substance endogène qui va solubiliser et INACTIVER le PA

La Clairance hépatique se divise en deux :

- **Clairance métabolique: nécessite une biotransformation du PA par les hépatocytes**
- **Clairance billiaire**



Métabolisme (=Biotransformation)



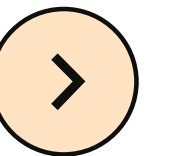
Métabolisme (=Biotransformation)

Paramètre influençant la clairance hépatique :

Débit sanguin hépatique (QH)

activité enzymatique: clairance intrinsèque

fraction libre (fu)



Métabolisme (=Biotransformation)

$$\text{Clin.} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

La clairance intrinsèque dépend :

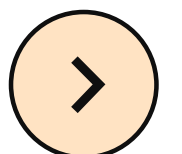
- Du coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang
- De la taille du foie
- De la somme des activités enzymatiques

Si on a un débit sanguin relativement faible mais une forte capacité de clairance intrinsèque, la clairance hépatique sera donc significative.

Si on a un débit sanguin très important mais une clairance intrinsèque très faible, la clairance hépatique n'augmentera pas.

Notion de coefficient d'extraction:

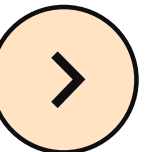
- ❖ Si $E > 0,7$: extraction hépatique importante, Q est limitant car Clin est déjà to
- ❖ Si $0,3 < E < 0,7$: extraction hépatique modérée
- ❖ Si $0,3 < E$: extraction hépatique faible → La clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque



Métabolisme (=Biotransformation)

Facteurs influençant la clairance hépatique

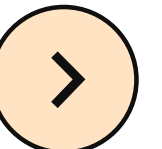
- ❖ **Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque, shunt porto-cave, repas, médicaments (bétabloquants, vérapamil)**
- ❖ **Modification de la clairance intrinsèque : Induction et Inhibition enzymatique (Exemple : le pamplemousse), polymorphismes génétiques ; insuffisance hépatocellulaire ; hypoxie ; âge**
- ❖ **Modification de la fraction libre : distribution**
- ❖ **Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extra-hépatique (blocage de la clairance biliaire, et donc de l'élimination du médicament).**



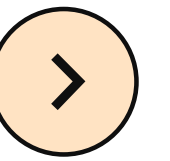
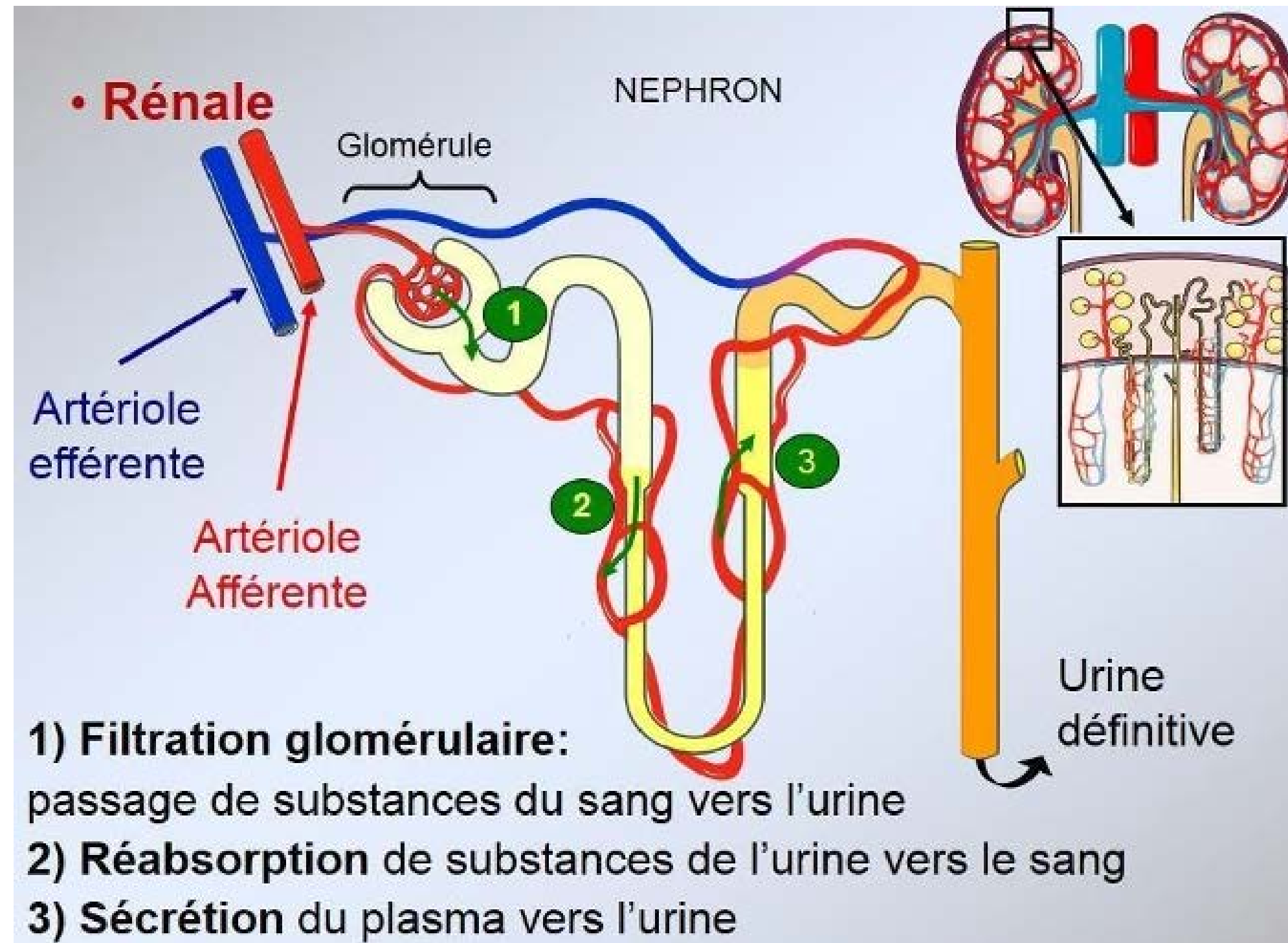
Métabolisme (=Biotransformation)

Excrétion biliaire

- ❖ **Concerne surtout les molécules de haut poids moléculaire**
- ❖ **Touche aussi bien la molécule mère que le(s) métabolite(s)**
- ❖ **Polarité, ionisation favorisent cette voie**
- ❖ **Transport actif possible (saturable, induit ou inhibé)**
- ❖ **Interactions médicamenteuses possibles**
- ❖ **Participation éventuelle à un cycle entéro-hépatique (favorise la réabsorption au niveau de l'intestin)**



Elimination



Elimination

Filtration glomérulaire

■ Débits

- Débit sanguin rénal : 1200 mL/min pour les 2 reins (20-25 % débit cardiaque)
- Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : 125 mL/min

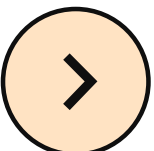
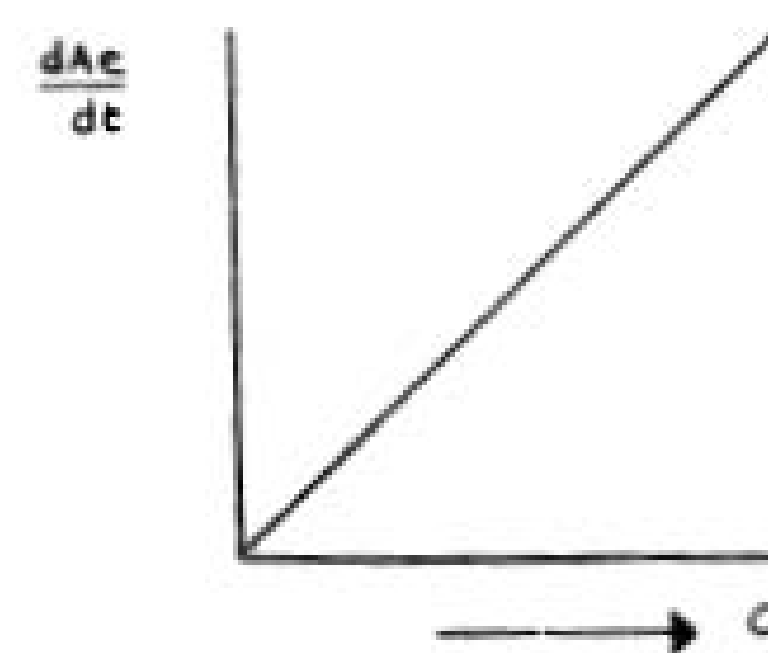
■ Ultrafiltration

- Mécanisme passif
- Molécules de PM < 68000
- Seule la **fraction libre** est filtrée

$$CL_{R \text{ filtration}} = f_u \times DGF$$

Note: Créatinine $f_u=1$ et $CL=CL_R \equiv DGF$

glomerular filtration



Elimination

Réabsorption tubulaire

Processus non obligatoire pour un médicament

Concerne les molécules qui ont été filtrées

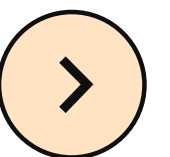
Retour dans la circulation sanguine

Diffusion passive

Sensible au pH urinaire (degré ionisation)

Ralentit/retarde l'élimination

Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines



Elimination

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**



Elimination

Clairance rénale

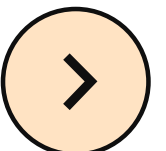
Facteurs influençant la clairance rénale:

Débit du FG (insuffisances rénale, cardiaque, âge)

ST (insuffisances rénale, cardiaque, âge, interactions médicamenteuses)

RT (pH, débit fraction filtrée, âge),

Variation de fraction libre



Elimination

Clairance rénale

La clairance systémique après IV se calcule selon:

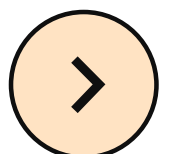
$$Cl = \text{dose}_{IV} / ASC_{IV}$$

Si le médicament est administré per os:

$$Cl = F \times \text{dose}_{\text{orale}} / ASC_{\text{orale}}$$

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

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



Elimination

Demie-vie d'élimination

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

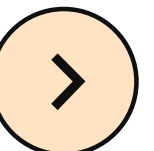
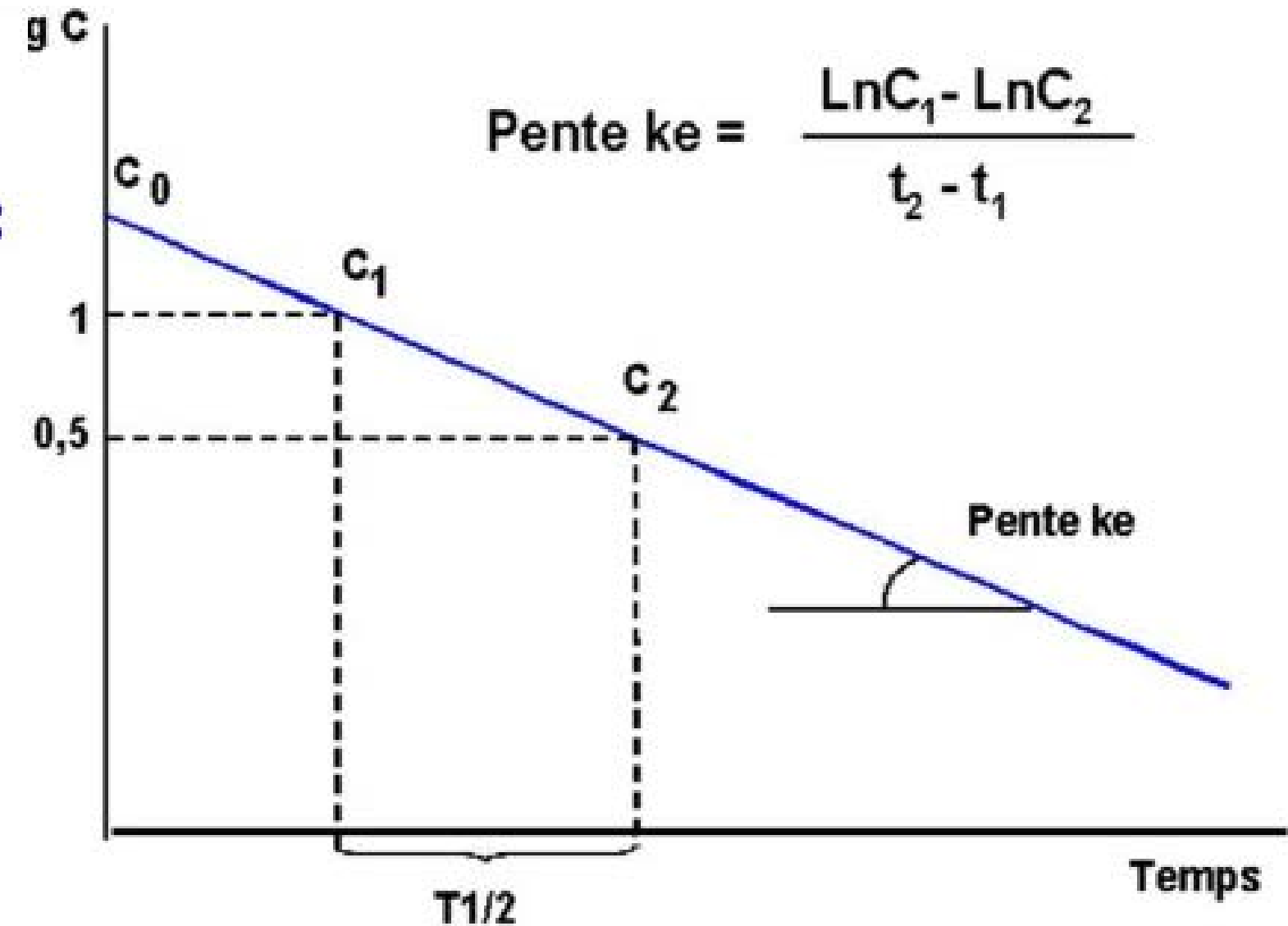
Pour $t = T_{1/2}$ et en passant en logarithme népérien:

$$\ln C_0/2 = \ln C_0 - (k_e \times T_{1/2})$$

$$k_e \times T_{1/2} = \ln 2$$

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

$$T_{1/2} = 0,693 / k_e$$



QCM TIME

QCM 1 : Concernant la phase de pharmacocinétique, donnez-la ou les proposition(s) vraie(s) :

- A) L'absorption intervient après la phase biopharmaceutique mais avant l'élimination
- B) C'est l'étude des étapes absorption, distribution, métabolisme et élimination du médicament dans l'organisme
- C) Pour assurer un effet thérapeutique optimal du médicament, les étapes absorption, distribution, métabolisme et élimination doivent se dérouler dans cet ordre
- D) Elle vise à établir la posologie, à savoir la dose et le rythme d'administration
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

QCM TIME

QCM 1 : BD

A) Faux : CONCOMITTANT

B) Vrai

C) Faux : Les étapes ADME sont concomitantes et elles ne sont pas toutes obligatoires. Si une de ces étapes se fait avant l'autre ou voire ne se fait pas du tout, ça ne veut pas forcément dire que l'effet du médicament sera moins optimal

D) Vrai

E) Faux

QCM TIME

QCM 2: A propos des médicaments acides/bases et de leur ionisation en fonction du pH du milieu :

- A) Un médicament acide avec un pKa supérieur à 7,5 se retrouve surtout sous forme non-ionisée dans l'organisme et est absorbé
- B) Un médicament basique avec un pKa supérieur à 11,5 se retrouve surtout sous forme ionisée dans l'organisme et n'est pas absorbé
- C) Un médicament acide avec un pKa compris entre 2,5 et 7,5 se retrouve majoritairement sous forme ionisée ou non en fonction du pH
- D) Un médicament basique avec un pKa compris entre 6,5 et 11,5 se retrouve majoritairement sous forme ionisée ou non
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

QCM TIME

QCM 2: A propos des médicaments acides/bases et de leur ionisation en fonction du pH du milieu :

A) Vrai : un médicament acide avec un pKa supérieur à 7,5 est un acide très faible et se retrouvera essentiellement sous forme non-ionisée dans l'organisme (donc absorbé)

B) Vrai : un médicament basique avec un pKa supérieur à 11,5 est une base très forte et se retrouvera essentiellement sous forme ionisée (don non absorbée)

C) Vrai : un médicament acide avec pKa entre 2,5 et 7,5 sera ionisé ou non sous l'influence du pH

D) Vrai : un médicament basique avec un pKa entre 6,5 et 11,5 sera ionisé ou non sous l'influence du pH

QCM TIME

QCM 3: A propos des différentes étapes ADME de pharmacocinétique, donnez-la ou les proposition(s) vraie(s) :

A) La biodisponibilité (paramètre de l'absorption) rend compte des différents obstacles que le PA a rencontré le long de son parcours avant d'arriver dans le sang

B) La Biostat c'est horrible

C) Un médicament très lipophile sera éliminé plus lentement qu'un médicament hydrophile

D) La liaison d'un médicament aux protéines est le plus souvent réversible et est dite dynamique

E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

QCM TIME

QCM 3: A propos des différentes étapes ADME de pharmacocinétique, donnez-la ou les proposition(s) vraie(s) : ABCD

A) Vrai

B) VRAIII c'est texto

C) Vrai

D) Vrai

E) Faux

QCM TIME

QCM 3: A propos des différentes étapes ADME de pharmacocinétique, donnez-la ou les proposition(s) vraie(s) : ABCD

A) Vrai

B) VRAIII c'est texto

C) Vrai

D) Vrai

E) Faux

"VIVE LA PHARMACO"



Quand tu vois
ta cours de bioch

*"On a envie
d'aller pleurer.
C'est ce que
je vais faire"*

Jean-Michel Aulas (OL)



Quand ta cours avec une
autre matière
que la pharmaco

