

TTR - Jeux Olym'tut

PHARMACOCINETIQUE partie ½



Plan

I – Introduction

II – Les étapes ADME

- 1) L'absorption
- 2) La distribution



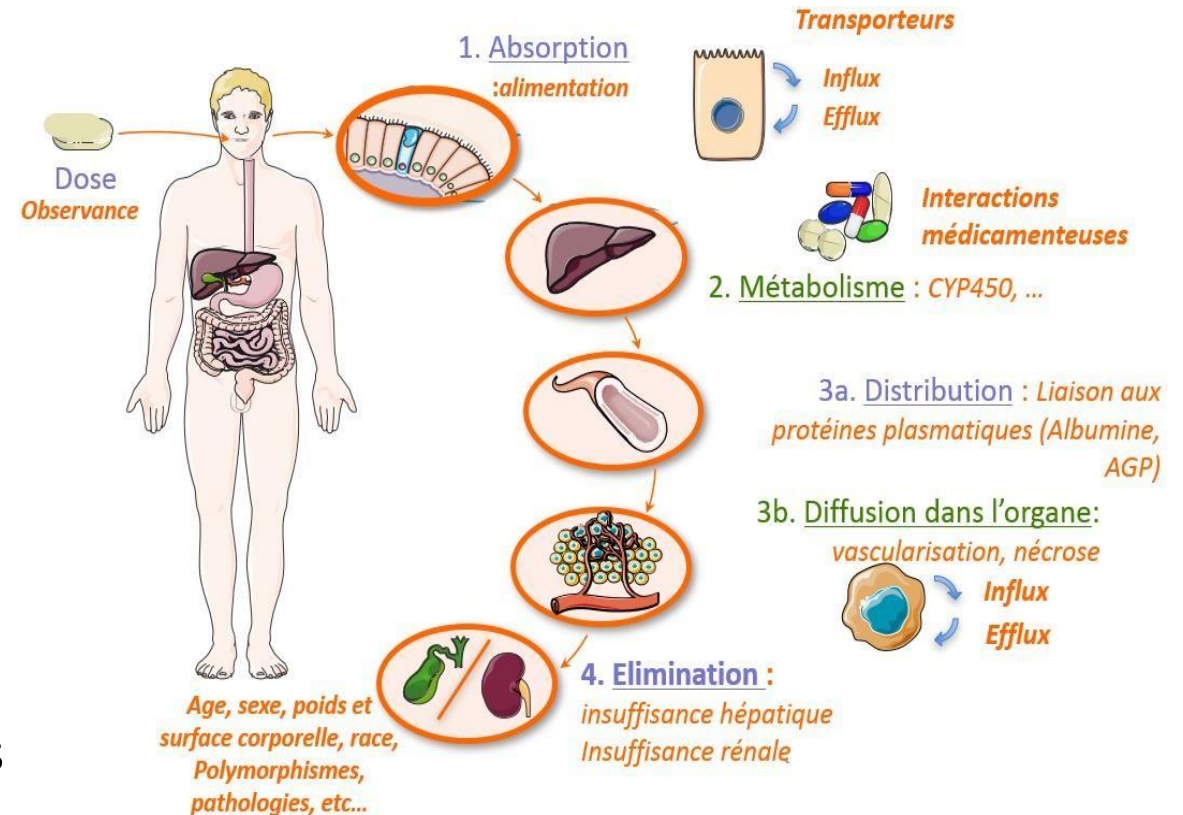
I - Introduction

- **Finalité de la pharmacologie** = découvrir, développer, bien utiliser des médicaments chez l'Homme, avec l'objectif de traiter des situations pathologiques, en tenant compte des sources de **variabilité individuelle** de la réponse, et avec l'objectif final d'obtenir un **rapport bénéfice/risque favorable**.
- **Pharmacocinétique** = impact du corps sur le médicament → précise la relation dose-concentration
≠ **Pharmacodynamie** = effets du médicament sur le corps → précise la relation dose-concentration-effet thérapeutique ou indésirable



I - Introduction

- Pharmacocinétique → 4 étapes ADME = **Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion**
- Ces 4 phases peuvent être influencées par plusieurs facteurs :
 - L'observance
 - L'alimentation → absorption
 - Les interactions médicamenteuses → métabolisme, élimination
 - Une modification de liaison aux protéines plasmatiques → distribution
- Pathologies



II - Les étapes ADME

1) L'absorption

- A. Aspects qualitatifs : notions préalables
- B. Les différentes voies d'administration
- C. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments
- D. Absorption entérale
- E. Voies parentérales



A. Aspects qualitatifs : notions préalables

- L'administration d'un médicament par voie **IV** est réservée aux situations particulières où :
 - Un effet rapide est recherché
 - Pour les médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire car peu ou mal absorbés, ...
- Les étapes **ADME COEXISTENT DANS LE TEMPS = CONCOMMITANTES** = elles peuvent avoir lieu **SIMULTANEMENT**
- **Absorption** = existe pour **toutes** les voies d'administration **extravasculaires**
 - → elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, être limitante, ...
- Les étapes **A, D, et E nécessitent le franchissement des barrières physiologiques**

B. Les différentes voies d'administration

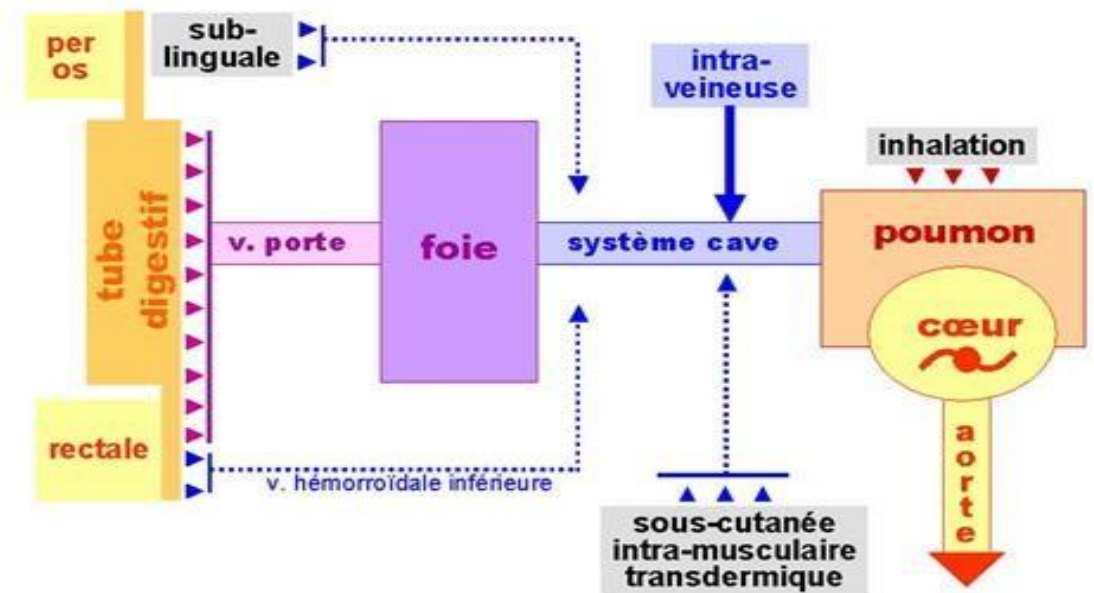
Par voie générale = systémique	Par voie locale = in situ
<ul style="list-style-type: none">✓ Intra-veineuse (IV) et intra-artérielle✓ Sous-cutanée et intra-musculaire✓ Nasale✓ Sublinguale✓ Orale (per os)✓ Rectale	<ul style="list-style-type: none">✓ Inhalée (<i>ex : pour l'asthme</i>)✓ Oculaire et intra-oculaire✓ Cutanée = transdermique✓ Intra-articulaire et intrathécale (sous l'arachnoïde)

B. Les différentes voies d'administration

Le choix dépend :

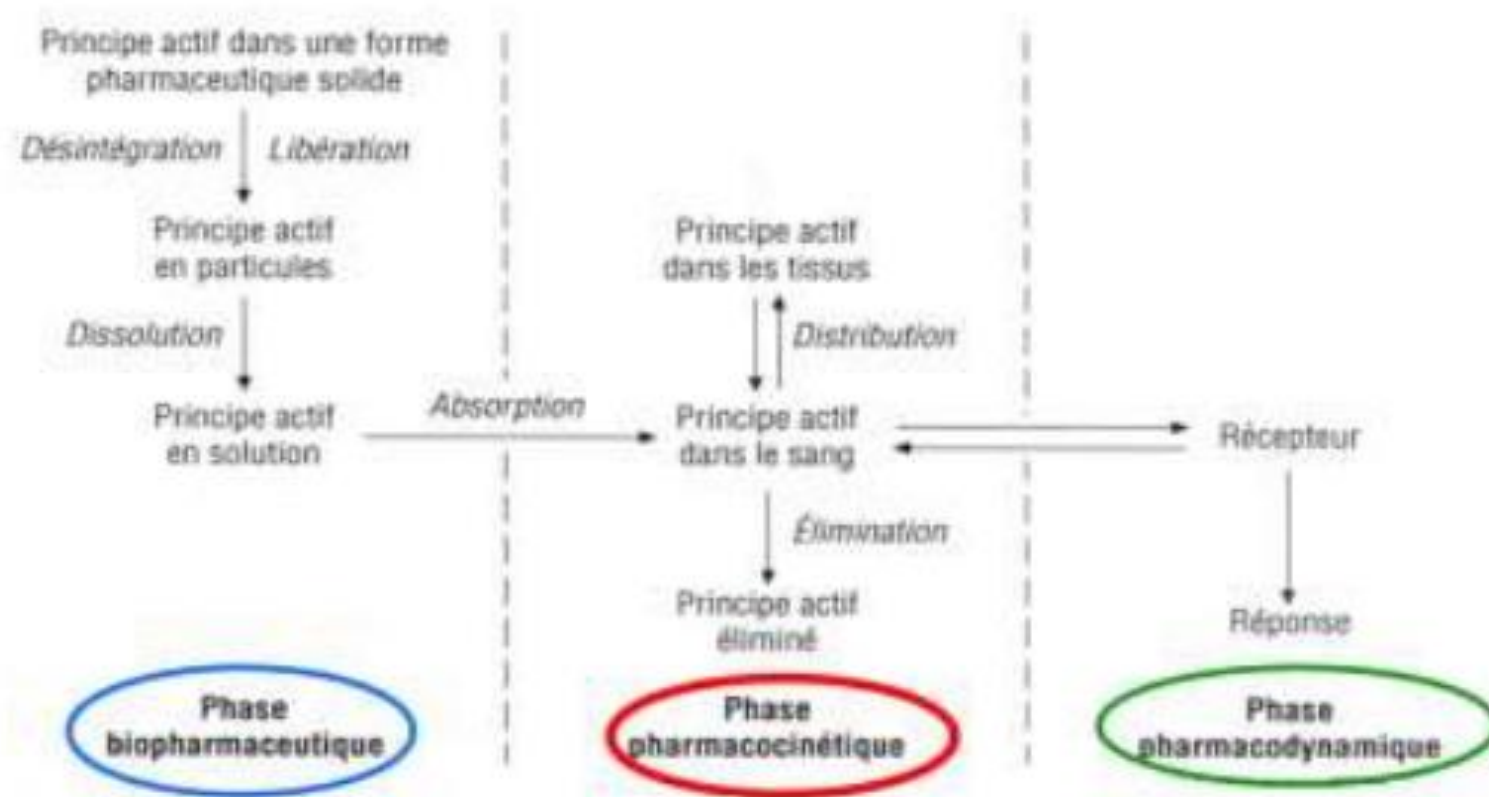
- L'**objectif thérapeutique** (rapidité d'action, limitation des effets systémiques)
- **Possibilités du malade**
- **Propriétés physico-chimiques et taille des molécules**
- **Processus d'élimination** de ces médicaments (sites des biotransformations)

différentes voies d'administration des médicaments



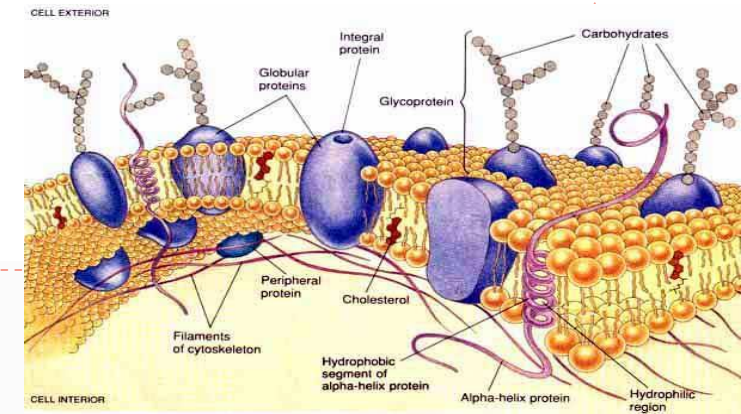
B. Les différentes voies d'administration

Schéma des étapes à franchir par un principe actif entre son administration et l'obtention d'un effet thérapeutique



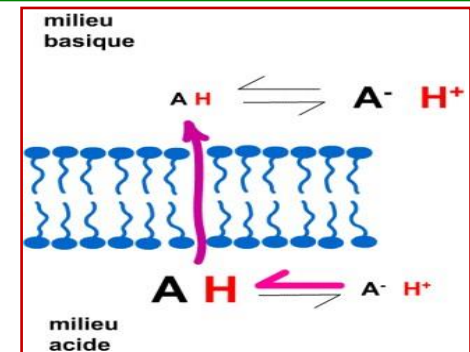
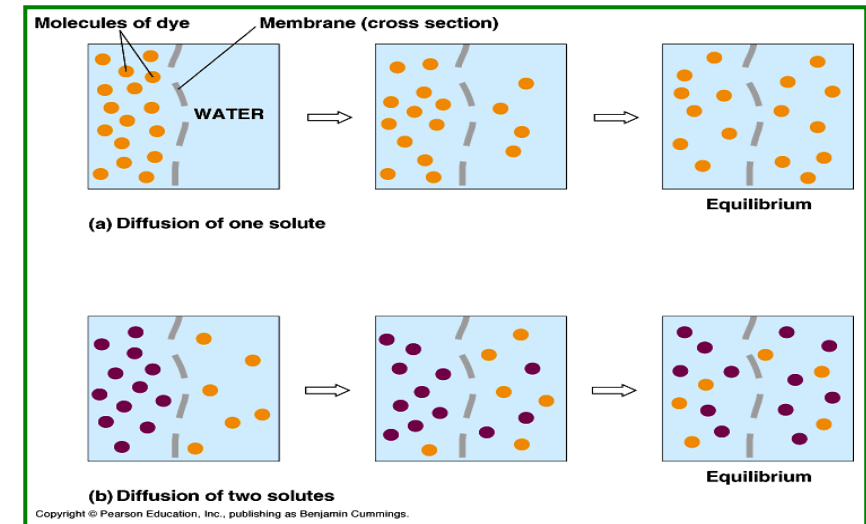
C. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

- Un médicament doit traverser des membranes cellulaires, afin d'atteindre sa cible moléculaire
- Membrane biologique = **grande lipophilie** → favorise le **passage des molécules liposolubles**
- Le franchissement de ces membranes/barrières dépend :
 - Des **modalités de transfert membranaire** (actif / passif)
 - De l'**irrigation des tissus concernés**
 - Des **propriétés physico-chimiques** du médicament (PM, degré d'ionisation, pKa, ...)
- Il existe différents types de passage (à connaître +++):



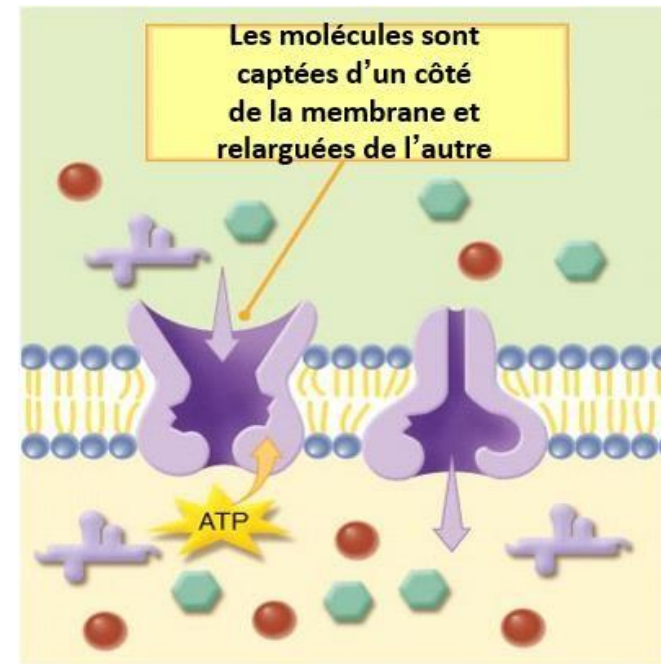
Diffusion passive

- **LA + FREQUENTE**
- Se fait selon un gradient de concentration
- Suit 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



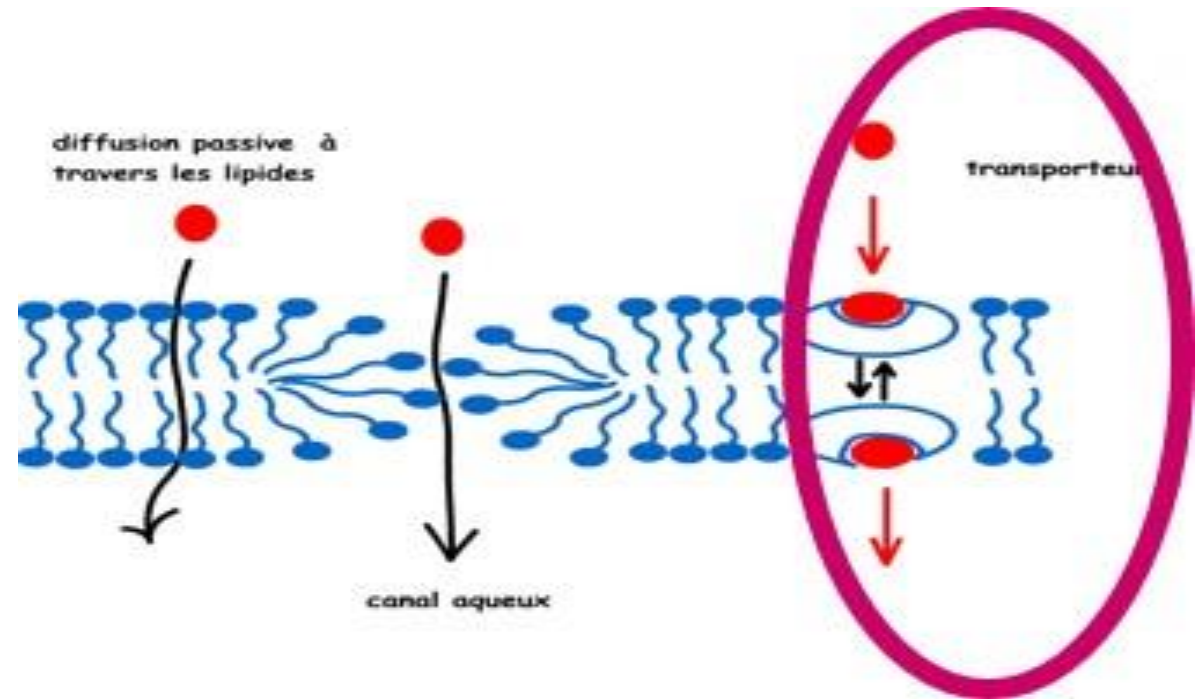
Transport actif

- Fait appel à un transporteur membranaire
- Se fait **INDEPENDAMMENT** du gradient de concentration
 - Spécifique
 - Saturable
 - Utilise de l'**ENERGIE**
 - Compétition entre molécules
 - Inhibable



Diffusion/transport facilité(e)

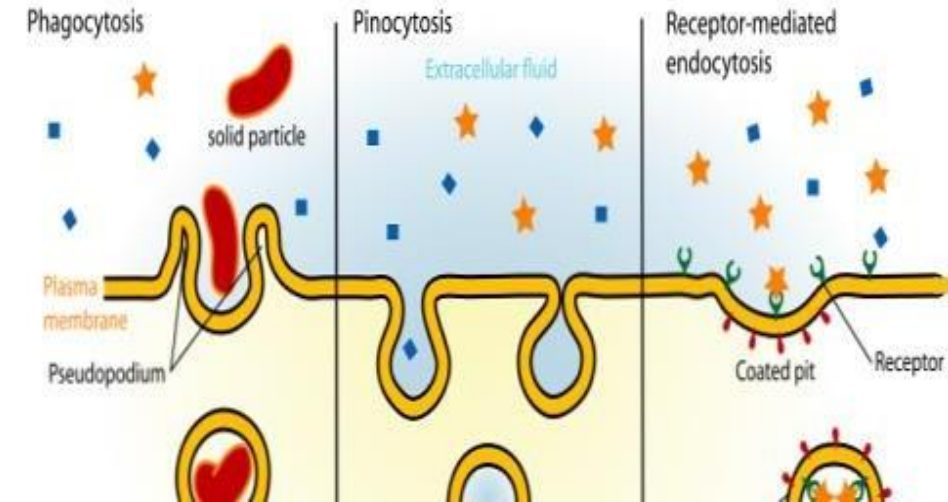
- Diffusion facilitée par des **transporteurs membranaires**
- Passage **spontané** de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport
- **NE CONSOMME PAS d'énergie**



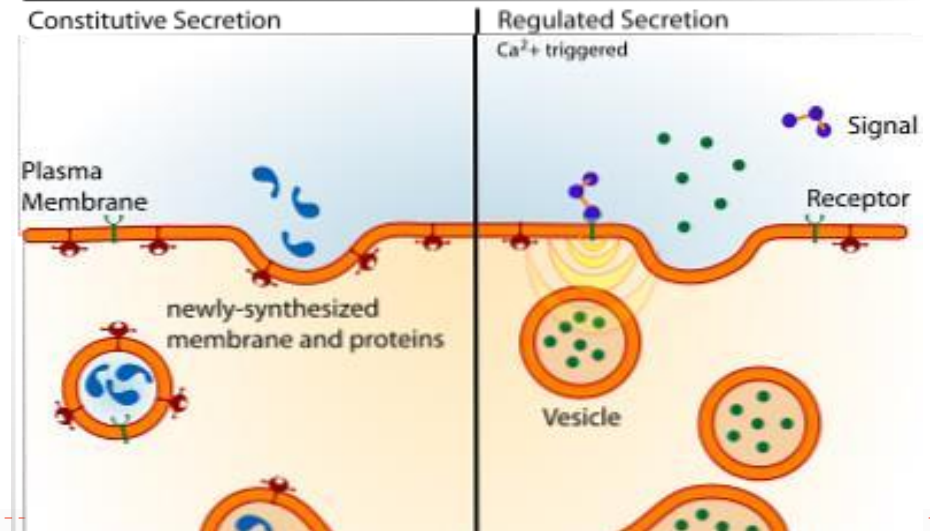
Autres mécanismes possibles

- Excessivement rares
- **Endocytose**
 - Survient par phagocytose / pinocytose
 - = prise de matière de l'environnement externe par la cellule
- **Exocytose**
 - = exportation de matériel de la cellule vers l'environnement externe via des vésicules de sécrétion

Endocytosis



Exocytosis



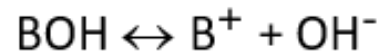
C. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

Notions de physico-chimie (pH, pKa, ...), forme 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 bases faibles**
- L'équilibre entre les 2 formes (non ionisée et ionisée) est régi par la **loi d'HENDERSON-HASSELBACH**.



$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{sel})}{(\text{acide})}$$



$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{base})}{(\text{sel})}$$

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**

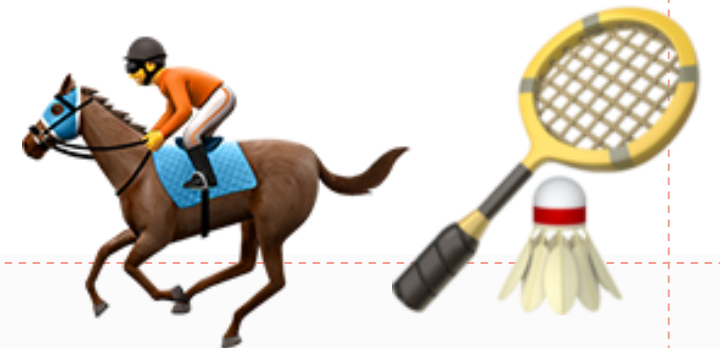
C. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

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

A retenir : +++

♥ FORME **NON IONISEE** = moléculaire = **lipophile** → **diffusible**

♥ FORME **IONISEE** = **hydrophile** → **peu ou pas diffusible**



C. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

Liposolubilité des acides et bases faibles : exemples d'applications en thérapeutique

- **Aspirine = acide faible** avec un pKa à 4,5
 - Dans l'**estomac**, le pH (≈ 2) est inférieur à son pKa \rightarrow elle est sous forme non ionisée, donc diffusible \rightarrow **absorbée**
- **Strychnine = base faible** avec un pKa à 6,5
 - Dans l'**estomac**, elle est sous forme ionisée, donc non diffusible \rightarrow **non absorbée**
 - Le pH va s'alcaliniser dans l'**intestin**, et devient supérieur au pKa de la strychnine \rightarrow elle devient non ionisée, donc diffusible \rightarrow **absorbée**

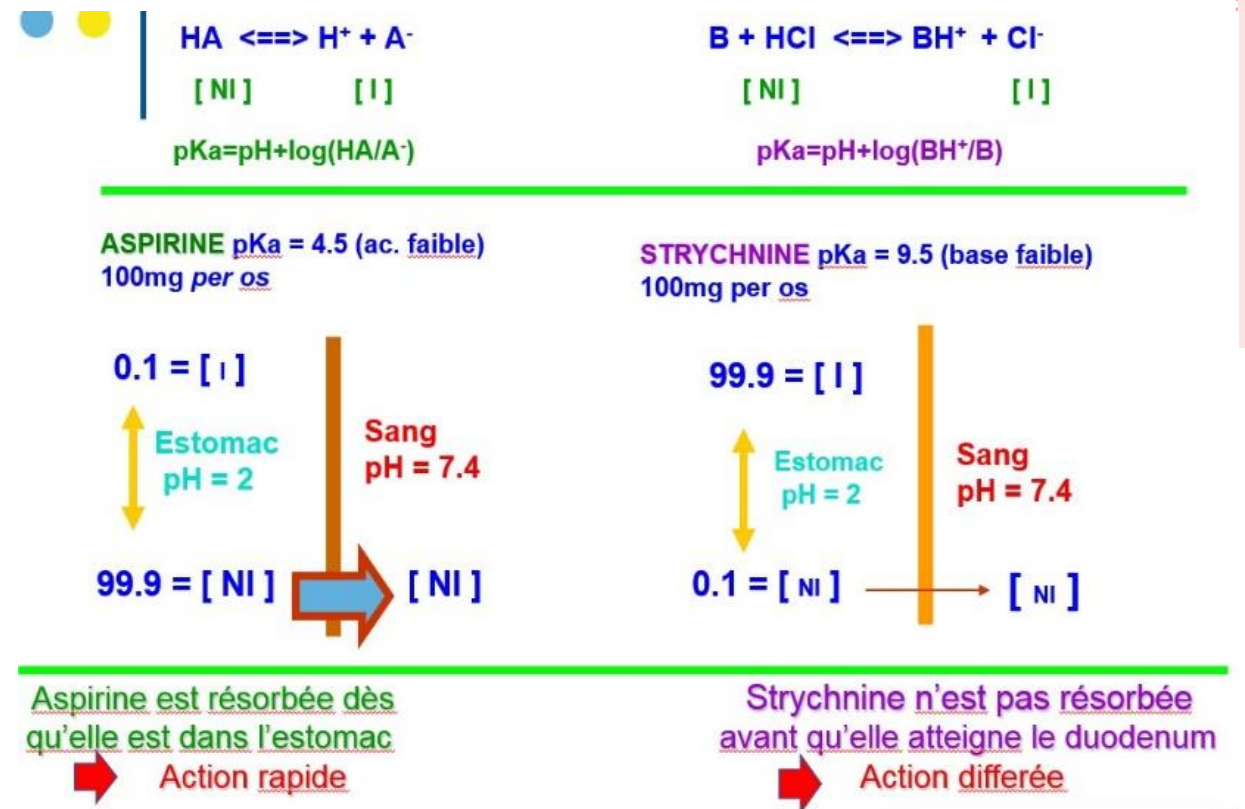
C. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

Liposolubilité des acides et bases faibles :
exemples d'applications en thérapeutique

A retenir : +++

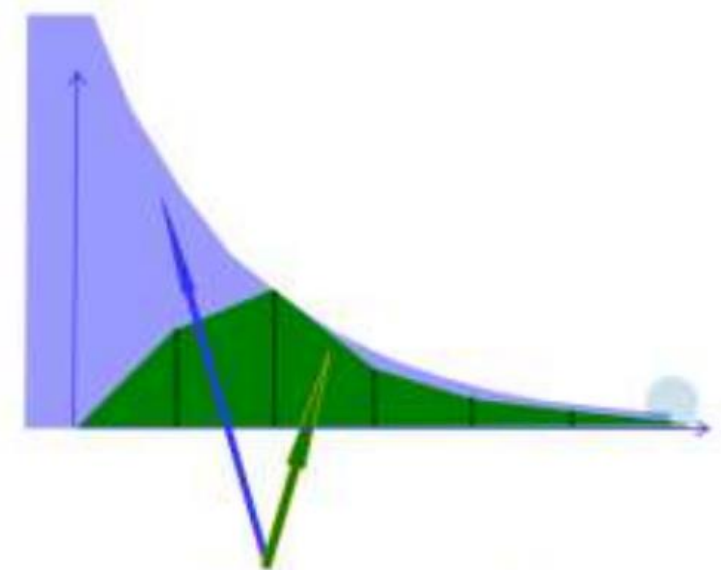
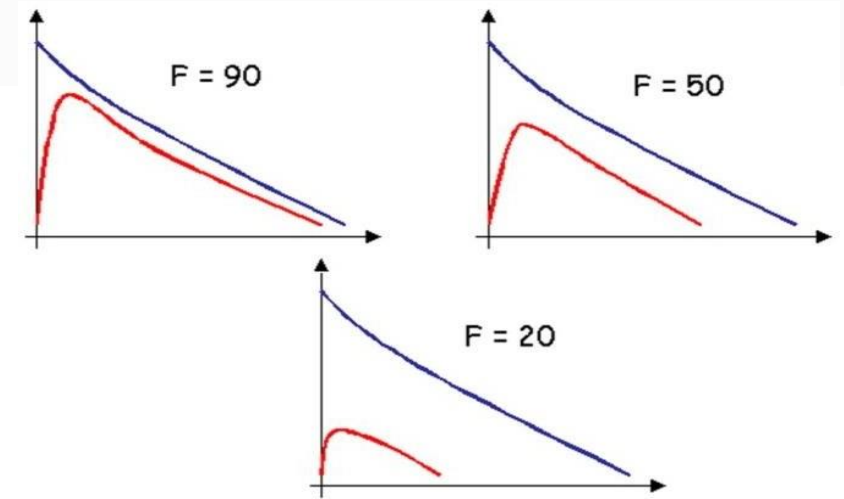
♥ **Aspirine = acide faible = absorbée dans l'estomac** (milieu acide) → action **rapide**

♥ **Strychnine = base faible = non absorbée dans l'estomac = absorbée dans l'intestin** (milieu basique) → action **différée**



D. Absorption entérale

- Absorption = caractérisée par la **biodisponibilité** :
- Biodisponibilité = **fraction de la dose administrée** du médicament qui va être **absorbée** et **atteindre la circulation sanguine générale**, pour une voie d'administration donnée, et la **vitesse** à laquelle elle l'atteint
 - Elle peut varier de **0 à 100%**
- Pour calculer la biodisponibilité : 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 la courbe** (= **AUC = ASC**) de la voie qu'on teste et de la référence qui est l'IV.



AUC : aires sous la courbe

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

D. Absorption entérale

Biodisponibilité Absolue = on compare la voie d'administration avec la **voie IV** = référence

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

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

Biodisponibilité Relative = permet de comparer 2 formes galéniques **non intraveineuse** entre elles. On peut ainsi déterminer la **fraction absorbée relative FR** :

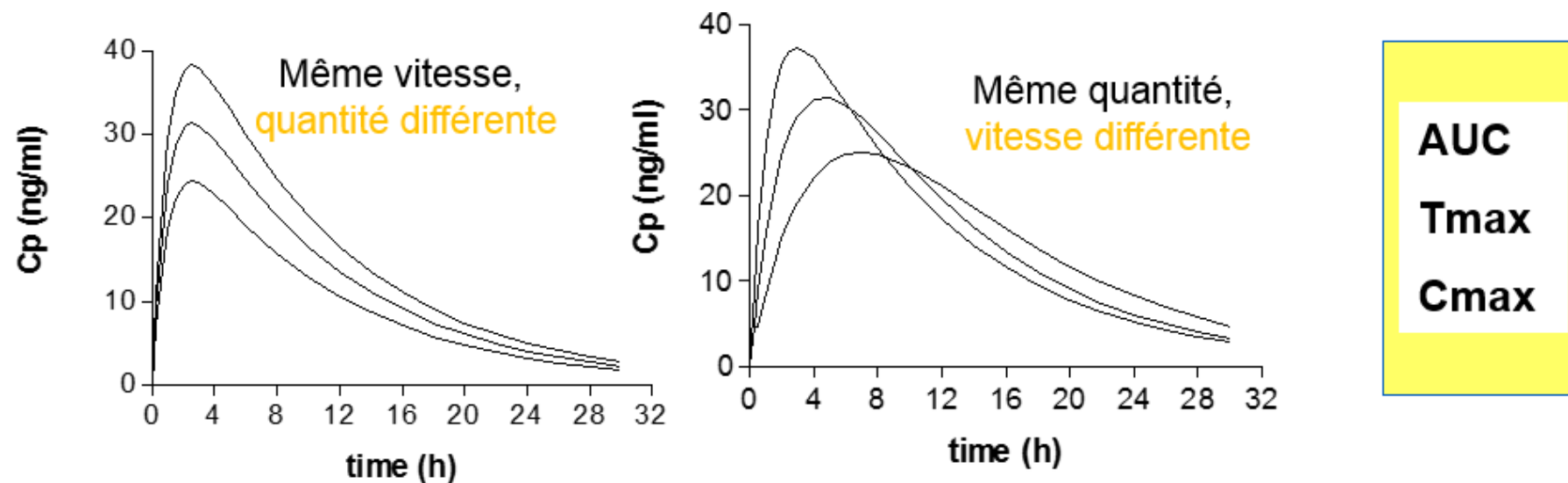
$$= \frac{\text{Dose forme de référence}^* \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}^*} \times 100$$

* forme du médicament princeps

D. Absorption entérale

Bioéquivalence = lorsque 2 formes pharmaceutiques ont une biodisponibilité équivalente = bioéquivalence, cela veut dire que **AUC, Tmax** (= temps où la concentration est maximale), et **Cmax** de leurs PA sont très similaires.

Le but est que le **générique** soit de **même biodisponibilité** que le **princeps**.

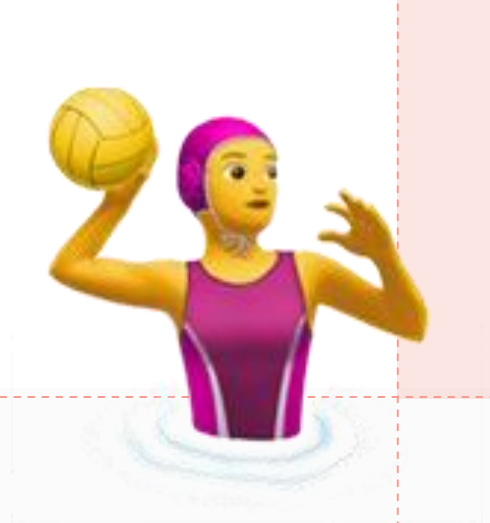


D. Absorption entérale

Effet de premier passage hépatique = perte de médicament avant son arrivée dans la circulation sanguine générale, dès son premier contact avec l'organe responsable (*foie*) de la biotransformation.

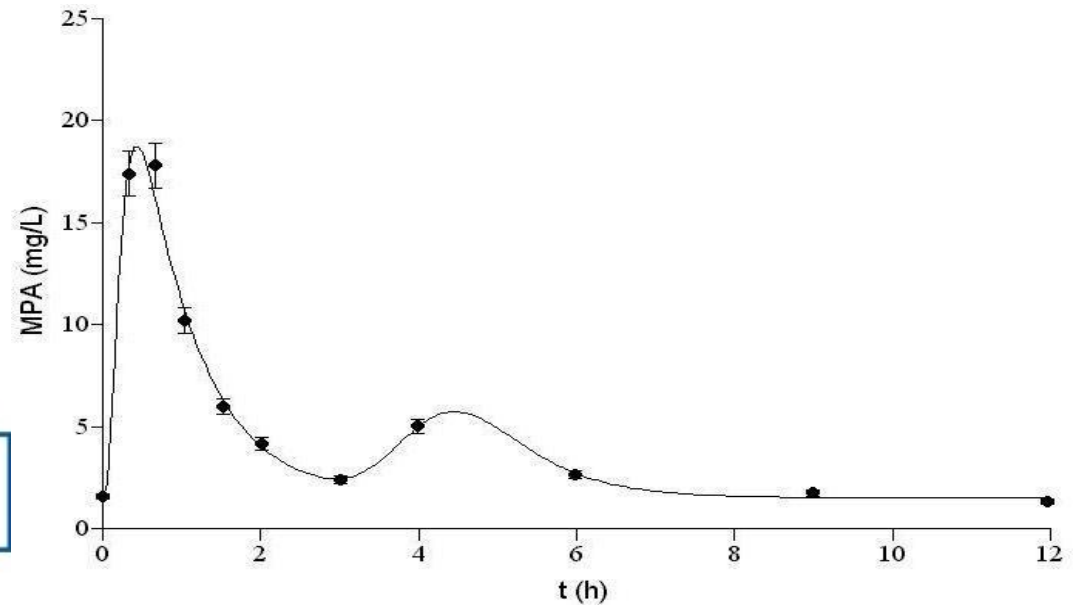
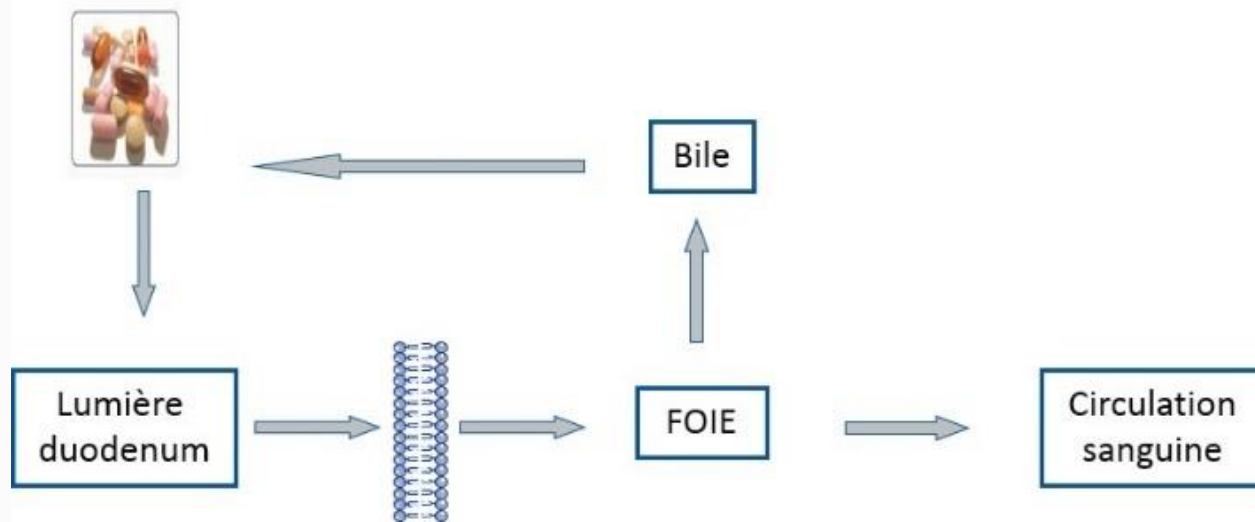
Caractéristiques :

- Système enzymatique
- Variable
- Déterminé génétiquement
- Sensible aux facteurs environnementaux



D. Absorption entérale

Cycle entéro-hépatique = boucle de réabsorption du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile.



E. Voies parentérales

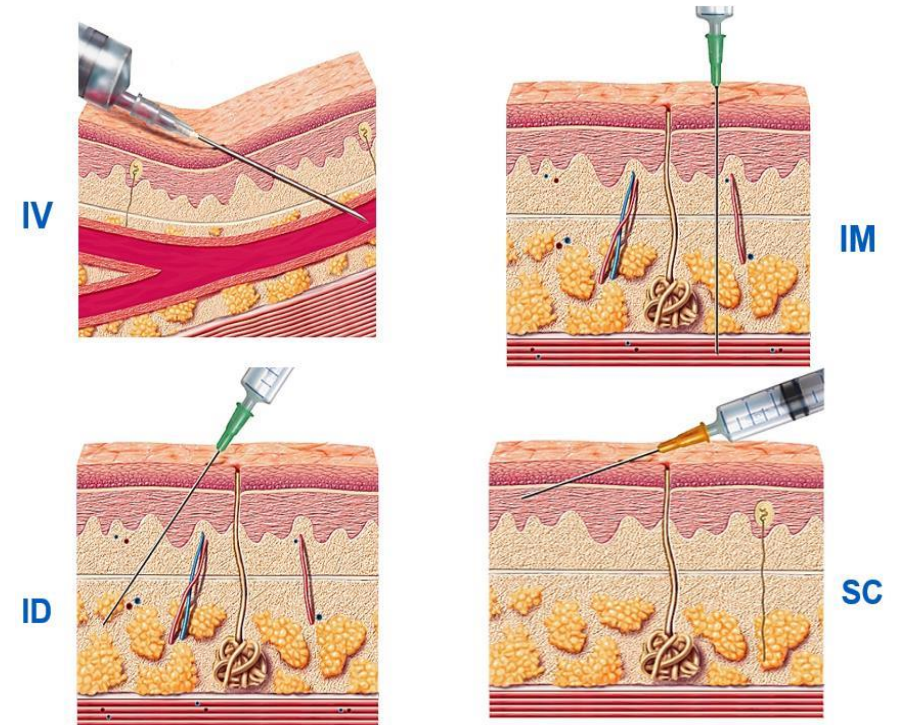
- **Obligatoire** pour les médicaments **non absorbés** et/ou **inactivés** dans le **tube digestif**
- Situations où l'administration orale n'est pas possible ou fiable
- **Inconvénients** : risque septique, intolérance locale, douleur
- Problème des personnes alitées, des petits enfants, des sujets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



E. Voies parentérales

Voies parentérales disponibles **en injectable** :

- Voie intraveineuse (= IV → situation d'urgence)
- Voie intramusculaire (IM)
- Voie sous-cutanée (SC)
- Voie intra-artérielle
- Voie sous-arachnoïdienne
- Voie intra-péritonéale
- Voie péridurale



La **durée d'action de la voie parentérale** dépend de la **forme galénique** :

Solution aqueuse < suspension aqueuse < solution huileuse < suspension huileuse < implants

E. Voies parentérales

Voie **cutanée** (crèmes) :

- Administration **topique** ou systémique
- Absorption très dépendante de l'état normal ou pathologique de la peau

Voie des **muqueuses/transmuqueuses** :

- Voie sublinguale / perlinguale
- Voie rectale
- Voie vaginale et utérine
- Voie oculaire et conjonctivale
- Voie auriculaire
- Voie nasale

Administration par **inhalation** : voie bronchique, voie pulmonaire (alvéolaire), voie nasale



II - Les étapes ADME

2) La distribution

- A. Définition
- B. Volume de distribution
- C. Distribution sanguine
- D. Distribution tissulaire



A. Définition

- Distribution = **transfert réversible** du principe actif, à partir de la **circulation sanguine**, vers l'ensemble des **tissus et organes**
- = est déterminée par la dissolution dans les graisses et la liaison aux protéines plasmatiques
- La distribution est impactée par :
 - Les caractéristiques d'un médicament à passer les barrières transmembranaires (diffusion simple/transport facilité/actif)
 - La perfusion tissulaire
 - La fixation réversible du principe actif aux macromolécules sanguines et tissulaires
- = Caractérisée par le **volume apparent de distribution VD/F** → décrit la vitesse et l'importance de la distribution tissulaire

B) Volume (apparent) de distribution

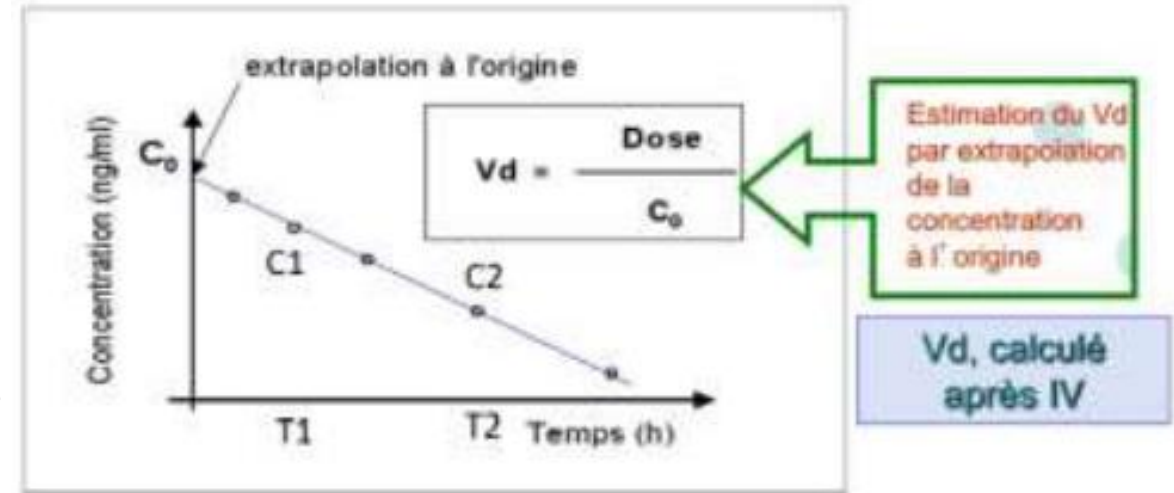
- Intérêts de la détermination du VD/F ?
 - ✓ Comprendre les **différences dans la rapidité d'action**
 - ✓ Explique la **rémanence** (et la **toxicité**) de certains médicaments
 - ✓ Oriente le **choix** d'une molécule
 - ✓ **Influence la demi-vie d'élimination**
- Le **VD/F** peut être considérablement **plus grand que les volumes physiques** → dû à la distribution de la substance en dehors du compartiment central (dans les tissus)
→ volume **théorique**



B. Volume (apparent) de distribution

- VD peut être obtenu :

1) Graphiquement : avec **$V_d = \text{Dose} / C_0$**
 → avec **C_0** = concentration à l'origine



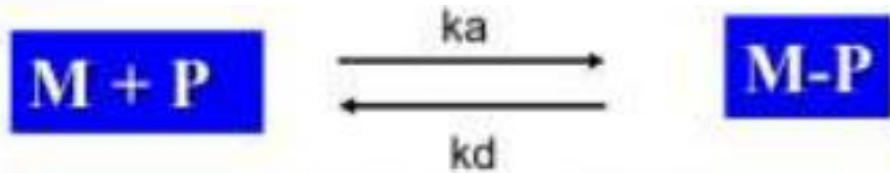
2) Par résolution d'équation, avec **$V_d = CL / k_e$**
 → avec **k_e** = pente d'élimination = $(C_1 - C_2) / (T_1 - T_2)$ et
CL = clairance

C. Distribution sanguine

- Dans le sang, le médicament peut exister sous 2 formes :
 - **Liée** (aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques)
 - **Non liée = libre**
- La **liaison aux protéines plasmatiques** :
 - Ne concerne **pas tous** les médicaments
 - Lorsqu'elle existe, est **réversible** : +++
 - **Equilibre dynamique** régit par la loi d'action de masse :
$$[\text{Médicament libre}] + [\text{Protéine}] \rightleftharpoons [\text{Médicament-Protéine}]$$
 - La forme **liée** peut **se dissocier** dès que la forme **libre** a gagné les tissus ou a été éliminée

C. Distribution sanguine

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est caractérisée par la relation suivante :



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

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

+ K ↑ + liaison stable
ou $f_u = 1 - f$

+ K est important + la liaison à la protéine sera dite stable et donc difficile à casser.

k_a = constante d'association

k_d = constante de dissociation

[] = « concentration »

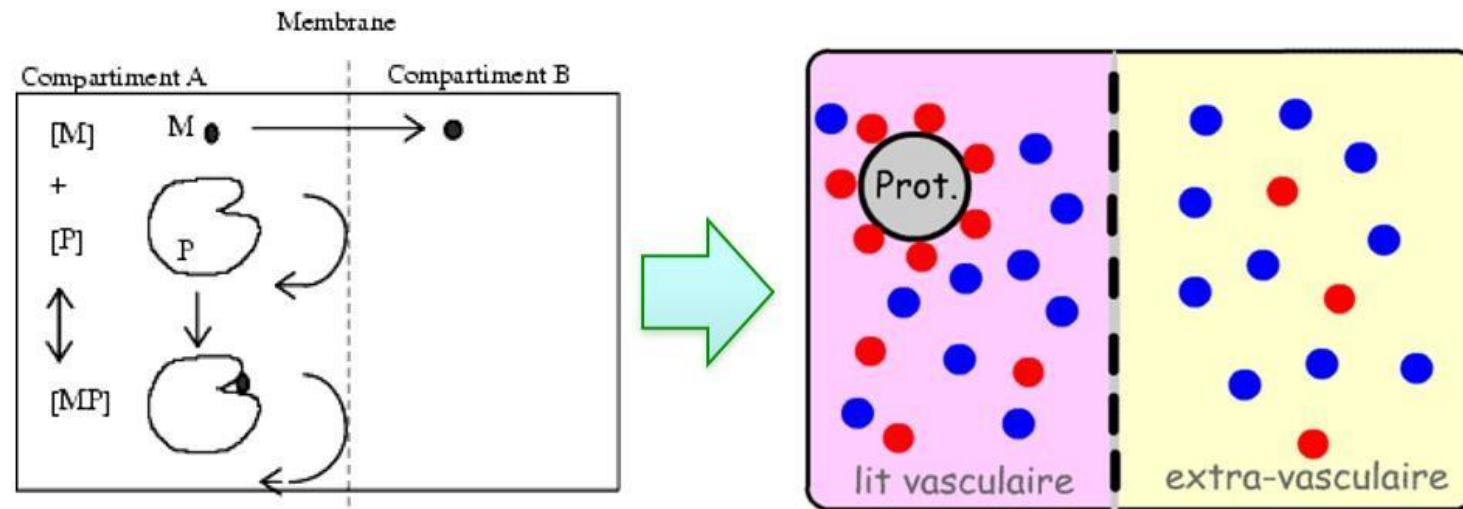
f = fraction liée

f_u = fraction libre/non liée

K = constante d'équilibre de la liaison entre un médicament et une protéine

C. Distribution sanguine

- A l'état **libre** (= non fixés aux protéines plasmatiques) : → Les médicaments **liposolubles**, s'il existe un gradient de concentration favorable, **traversent** les membranes biologiques
- Alors que les médicaments **liés** aux protéines plasmatiques (comme l'**albumine**) (ou aux protéines tissulaires) ne les **traversent pas**.



C. Distribution sanguine

Caractéristiques de la liaison aux protéines :

- **Rapide**
- **Réversible**
- **Plus ou moins spécifique**
- Parfois **saturable** et soumise à **compétition**
- Les liaisons aux protéines plasmatiques dépendent du **pH sanguin**
- Taux de liaison aux protéines plasmatiques très variable → la fraction **libre** peut varier de **0,1 à 100%**



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



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

Schéma très important et à bien connaître ++++

C. Distribution sanguine

- Conséquences de la fixation aux protéines :
 - **Diffusion tissulaire retardée, ~~moins~~ lente, moins importante**
 - **Prolongation du temps de présence** du médicament dans l'organisme
- Intérêts en pratique :
 - Des **variations** physiologiques ou pathologiques **des protéines plasmatiques** auront des conséquences sur le temps d'exposition au médicament, sur son efficacité, ...
 - Risque d'**interactions médicamenteuses**



D. Distribution tissulaire

- Le médicament doit atteindre son site d'action pour produire l'effet pharmacologique
- La forme **libre** peut diffuser dans les tissus selon :
 - **Affinité respective tissu – protéines plasmatiques**
 - Affinité particulière : accumulation tissulaire
 - **Caractéristiques du PA** : poids moléculaire, ionisation, ...
 - **Irrigation** des organes
 - **Structure de la barrière tissulaire**



D. Distribution tissulaire

- Certains tissus sont mieux « protégés » que d'autres. On distingue :

- **Protection efficace :**

- Le **SNC**
- **Testicules**
- Administration in situ parfois nécessaire



- **Protection relative :**

- Le **placenta**



Bravo d'être restés
jusqu'à la fin ! 😊



Jeux Olym'tut

