

Pharmacocinétique



Pharmacocinétique (PK) + Pharmacodynamie (PD) ⇒ Pharmacologie ♥

Paramètres utilisés en clinique, obligatoire et indispensable pour dev d'un new principe actif/mdc.

➤ Définitions :

Administration : But = faire bénéficier le patient de l'effet thérapeutique du mdc

Mdc = donné sous forme pharmaceutique dépendant de sa **galénique** : comprimé, pommade, injection, produit inhalé ⇒ à **adapter** selon le traitement et le patient.

Médicament = substance exogène (**xénobiotique**) que l'organisme ne reconnaîtra pas comme étant la sienne
⇒ il va donc essayer de **s'en débarrasser**.

RMQ : Médicaments produits par génie génétique sont en tous points similaires à ce que l'organisme pourrait produire lui-même ⇒ ex : insuline pour le diabète

Un médicament est en général composé :

- d'une **substance active** = le **Principe Actif** (PA) ⇒ effets pharmacologiques
- d'**excipients** = autres composés pour forme, goût, propriétés, protection du PA

3 phases : Biopharmaceutique, Pharmacocinétique, Pharmacodynamie.

I/ PHASE BIOPHARMACEUTIQUE :

Mise en forme du médicament pour l'amener jusqu'au patient.

Objectif ppal = **solubilisation** du médicament ⇒ **faciliter** son passage dans le sang et sa distribution

A) Libération :

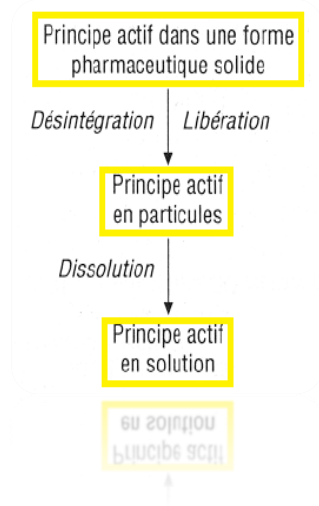
Libération du PA à partir du médicament qui peut se faire à **vitesse** :

- **rapide** (forme pharmaceutique qui se dissout rapidement)
- **lente** (involontairement à cause des caractéristiques biochimiques du mdc ou volontairement pour ↗ durée de vie ⇒ exemple : formes "retard" de la Théophylline pour l'asthme, libération prolongée donc espace les prises)

B) Dissolution :

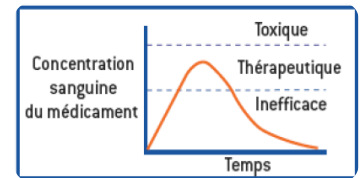
Pour agir, le mdc doit être **dispersé** à l'état de molécule (**forme liquide**, en solution).
Facilite le **franchissement des barrières** biologiques

⇒ indispensable pour que le PA puisse passer la barrière cellulaire.



II/ PHARMACOCINETIQUE :

- ☺ Science qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme
- ☺ Effets de **l'individu sur le mdc**
- ☺ Définir la **relation dose-concentration**
 - ⇒ On étudie l'évolution des C° sanguines du médicament en fonction du temps



Posologie = **dose + rythme** d'administration du médicament.

But ⇒ calculer au mieux la posologie efficace et la moins toxique possible.

Index/Intervalle thérapeutique = intervalle entre la **concentration inefficace** et la **concentration toxique**.

Plus l'écart est faible, plus on doit **surveiller** l'évolution des C° et adapter la posologie (ex : antiépileptiques).

Il faut connaître les **processus physiopathologiques** auxquels on pourra être confrontés, qui **modifient la physiologie** de l'organisme ⇒ un organe qui ne fonctionne pas = incidence sur la pharmacocinétique.

A) Devenir du médicament :

4 phases ADME qui sont **concomitantes**, coexistent une fois la première franchie :

- 1) **Absorption** : possibilités de **pénétration** des médicaments dans le **sang** (pas dans la voie IV)
- 2) **Distribution** : passage du mdc dans les **tissus**, il pourra diffuser + ou - dans ≠ sites de l'organisme.
- 3) **Métabolisation** : l'organisme biotransforme les molécules étrangères pour les rendre plus facilement **éliminables** (donc le + hydrosoluble possible). On s'intéresse aux différents sites de métabolisme.
- 4) **Élimination** : foie et reins = voies d'**élimination** principales.

Toutes les étapes ne sont pas **obligatoires**.

A, D et E mettent en jeu processus de **franchissement de barrières** biologiques, opposant une résistance au passage des molécules (ex : cellules du tractus digestif pour l'absorption).

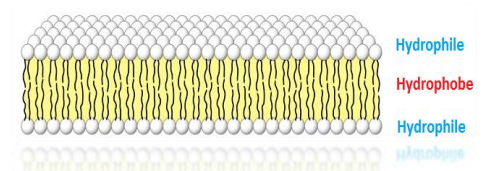
➤ Paramètres Pharmacocinétiques :

- **Biodisponibilité** (absorption) = fraction de mdc qui atteint la circulation générale, mis à disposition du patient, elle peut varier de 0 (mdc non absorbé) à 100% (mdc totalement absorbé)
- **Volume de Distribution** (distribution) = représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme. Un médicament qui ne diffuse pas, aura un volume restreint. Volume Patients maigres < obèses.
- **Clairance** (élimination) = correspond à la capacité à épurer le médicament ⇒ connaître la **dose** à administrer
- La **Demi-vie** (élimination) = temps nécessaire pour que la C° à un moment donné soit diminuée de moitié :
 - ⇒ **rythme** de l'administration.

B) Processus de franchissement de barrières biologiques :

Mb biologique est composée :

- d'une partie **externe** composée de protéines **hydrophiles/polaires**
- et d'une partie **interne** (épaisseur + importante = phospholipides **lipophiles**), favorise molécules liposolubles



Médicament = généralement **un peu hydrophile + beaucoup lipophile** pour pouvoir passer les barrières.

$$\text{Flux net} = K_p * S (C_2 - C_1)$$

- $C_2 - C_1$ = Gradient de part et d'autre de la mb
- K_p = coefficient de perméabilité
- S = surface d'absorption

➤ Passage Passif = Largement Majoritaire :

<p><u>DIFFUSION PASSIVE</u> <u>TRANSCELLULAIRE</u></p> <p>= la + courante</p>	<p>Le mdc traverse la mb biologique grâce à ses propriétés intrinsèques ⇒ lipophilie +++</p> <p>Processus selon la loi de Fick :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids moléculaire ▪ Sens du gradient de C° (du + concentré vers le - concentré) ⇒ S'arrête à l'équilibre des C° ⇒ Peut changer de sens si le gradient s'inverse ▪ Non spécifique, Non saturable ▪ Passive ⇒ pas besoin d'énergie ▪ Pas de compétition ▪ Cinétique d'ordre 1 = linéaire
<p><u>DIFFUSION PASSIVE</u> <u>PARACELLULAIRE</u></p>	<p>Passage au travers des interstices entre 2 cellules (différents tissus de l'organisme). Nécessite des propriétés spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ taille de la molécule pas trop importante ▪ molécules suffisamment hydrosolubles (milieu extracellulaire ≈ eau) ▪ Cellules assez disjointes, gap junctions
<p><u>CANAL AQUEUX</u> <u>TRANSMEMBRANAIRE =</u> <u>FILTRE POREUX</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pore aqueux transmembranaire = communication entre int et ext de la C ▪ Phénomène passif concernant surtout la filtration glomérulaire ▪ Mécanisme Plutôt Rare ▪ Possibilité d'un passage libre au travers des pores de membranes ⇒ Molécules hydrophiles

➤ Mécanismes Actifs :

<p><u>TRANSPORTEURS ACTIFS</u> <u>= POMPES</u></p>	<p>Pour les mdcs qui ne peuvent pas franchir la barrière à cause de leurs paramètres (poids moléculaire trop important, liposolubilité insuffisante).</p> <p>Transporteurs des deux côtés de la mb ⇒ trajet entre les deux faces S'oppose en tous points au transport passif :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ indépendance vis à vis du gradient de C° (même sens ou contre) ▪ spécifique = uniquement certaines molécules compatibles ▪ saturable = même en cas d'augmenta° significatif de la C° du PA, on arrive à une saturation du transport ⇒ doses élevées inutiles ▪ besoin d'énergie via hydrolyse de l'ATP ▪ compétition (plsrs molécules ⇒ même transporteur)
<p><u>DIFFUSION PASSIVE</u> <u>FACILITEE</u> <u>= TRANSPORT ACTIF</u> <u>INDIRECT</u></p>	<p>Concerne peu de molécules.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ peut se faire de manière passive ⇒ mais alors très inefficace ▪ pour qu'elle devienne efficace ⇒ énergie fournie par les gradients ioniques de part et d'autres de la membrane (≠ ATP) <p>Diffusion ≠ à travers la bicouche mais au niveau des structures protéiques. <i>NDLR : C'est extrêmement rare. Apparemment, le prof s'en fout cette année.</i></p>

➤ Autres = Endocytose et Exocytose :

Exocytose : sortie hors de la cellule de molécules contenues ds vésicules qui se fondent à la mb et libèrent leur contenu à l'extérieur (exemple des neuromédiateurs).

Endocytose : absorption par une cellule d'une molécule extracellulaire : invagination de la mb, inclusion dans vésicule, pénétration ds cytoplasme (ex : l'hépatocyte l'utilise pour capter les lipoprotéines et la transferrine)

C) Diffusion et Ionisation des principes actifs :

Pour passer la barrière biologique, le médicament doit être sous forme **non-ionisée**.

L'ionisation de la molécule dépend de **2 paramètres** : le **pKa** de la molécule et le **pH** du milieu.

En les faisant varier, on peut rencontrer :

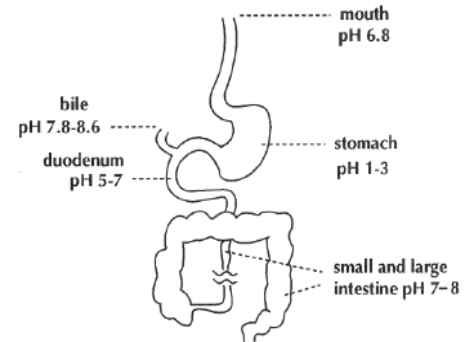
- Molécules **toujours ionisées** : \neq diffusion \Rightarrow ce ne seront **jamais des médicaments**
- Molécules **toujours neutres** : non ionisées qqsoit le pH, elles diffuseront tjrs et facilement
- Molécules dont l'**ionisation dépend du pH** = une grande partie des médicaments.
Les médicaments utilisés seront soit des acides faibles ou des bases faibles. **JAMAIS forts** (+++).

Acides faibles : plus le pH est bas, plus ils seront sous forme non ionisée et résorbés facilement.

Bases faibles, c'est l'inverse. Le pH dans le tractus digestif varie :

Exemples :

- Aspirine (acide faible de $pK_a = 4.5$), dans l'estomac, $pH \approx 2-3$ donc l'aspirine sous forme non ionisée \Rightarrow traverse = action rapide.
- Strychnine (base faible de $pK_a = 9.5$), ionisé dans l'estomac, ne traverse pas, dans l'intestin le pH est moins acide, mdc alors non ionisé et traverse = action plus lente.



🧠 **RMQ** : Absorption + fréquente dans l'intestin grêle car surface bcp + importante (microvillosités) que dans l'estomac et grand débit sanguin \Rightarrow l'intestin grêle est le principal site d'absorption

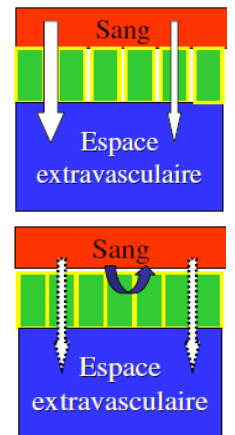
D) Influence de la nature de l'endothélium vasculaire :

- **Sites ordinaires** : cellules **disjointes** \Rightarrow permettent de passer entre (voie paracellulaire) ou à travers (transcellulaire) = endothélium **fenestré** = (majorité des endothélium)
- **Sites spécialisés** :

Jonctions cellulaires **très serrées**, sites "**protégés**", quasi inatteignables par mdc.

Cette barrière s'applique également aux autres xénobiotique (toxiques, virus etc...).

On y retrouve de nombreux **transporteurs** dont la fonction ppale est de **rejeter** vers l'extérieur de la cellule la molécule qui a réussi à y entrer (pompe d'efflux).



- **Prostate**
- **Œil** (logique car dérive embryologiquement du cerveau)
- **Testicules** (Cellules de Sertoli = barrière)
- **SNC** (cerveau et moelle épinière) \Rightarrow barrière Hematomeningée
 \Rightarrow bcp de difficultés à traiter les maladies à ce niveau (ex : méningites).

L'inflammation permet au mdc de pénétrer dans un 1er tps grâce à altération de la barrière, mais qqs jours après, il y en a de moins en moins qui pénètre.

Pour les tumeurs au sein du SNC \Rightarrow injections intra-técales ou directement dans le LCR.

E) Rôle des transporteurs dans les différentes étapes d'A-D-M-E :

- ✓ barrières à l'**Absorption**, rôle dans l'efficacité thérapeutique
- ✓ déterminants de la **Distribution** tissulaire
 \Rightarrow la répartition de ces transporteurs conditionne ainsi la distribution tissulaire des médicaments.
- ✓ modulateurs du **Métabolisme** des médicaments
- ✓ rôle dans l'**Elimination** (foie, rein) \Rightarrow transporteurs qui facilitent (glomérules rénaux) ou dans le sens inverse, pompes qui prélèvent substances du rein pour les ramener dans le sang.

➤ Localisation anatomique de ces transporteurs :

Assez **ubiquitaires** :

- Intestin, entérocytes ⇒ **modulent la biodisponibilité** (paramètre pour savoir si mdc passe bien ds le sang)
- Foie ⇒ sécrétion biliaire, hépatotoxicité
- Rein, tubules rénaux ⇒ sécrétion rénale, néphrotoxicité
- SNC, barrière hémato-méningée ⇒ favorisent pénétration ou augmentent toxicité, plutôt efflux
- Lymphocytes ⇒ dans le cadre du SIDA qui entre dans la cellule. TTT = besoin d'un mdc qui entre dans la cellule
- Adipocytes ⇒ liens entre certaines lipodystrophies et séropositivité VIH de certains patients ?
- Placenta

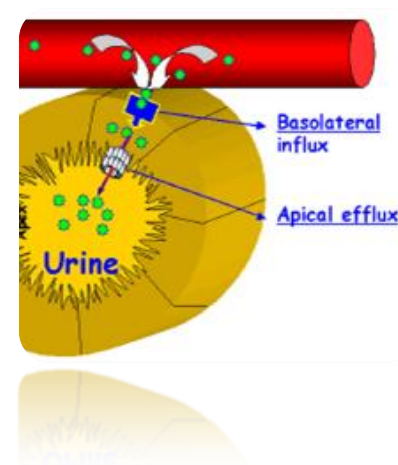
➤ Localisation cellulaire de ces transporteurs :

Différents mécanismes selon le but recherché (élimination du médicament ou favoriser effet pharmaco).

Localisation au niveau de la cellule une incidence :

Pôle basal = tendance à récupérer le médicament dans le sang pour le faire entrer dans la C = CAPTATION ⇒ **INFLUX**

Pôle apical = tendance à favoriser la sortie du médicament
⇒ **EFFLUX**



➤ Nature des transporteurs :

Famille des SLC (Solute Carrier, ne pas retenir) = pompes d' INFLUX	<ul style="list-style-type: none"> * OAT (Organic Anion Transporter) * OCT (Organic Cation Transporter)
Famille des ABC (ATP Binding Cassettes) = pompes d' EFFLUX	<ul style="list-style-type: none"> * P-gP * MRP (Multidrug Resistance Related Protein) * MDR

➤ La P-gp = Glycoprotéine P :

- Famille des ABC, codée par le gène MDR 1
- Hydrolyse de l'ATP
- Transporteur d'efflux des tissus protégés (SNC, testicules, ovaires, placenta)
- Très largement répandue au niveau de l'organisme = ubiquitaires

⇒ Nombreux cas de **résistance aux traitements** (++) leucémies) : le TTT fonctionnait bien pendant qqs semaines puis la cellule cancéreuse développait des P-gP ⇒ résistance. + on administrait du médoc, + on avait de PgP.

💡 Certaines bactéries développent beaucoup de pompes d'efflux, dont la Pgp, en présence d'antibiotiques.

On utilise les propriétés inhibitrices de la P-gP pour favoriser l'activité pharmacologique de certains TTTs :

➤ Ritonavir® = anti VIH = inhibition de la P-gP et enzymes CYP 450 du métabolisme

- Double inhibition qui permet au médoc pris par voie orale de passer + facilement de l'intestin au sang.
- Utilisé en association avec des anti-protéases mais pas directement pour son activité anti-VIH.
⇒ Agit comme Booster pharmaceutique ⇒ +20% à +70%

Inducteurs de la P-gP	Inhibiteurs de la P-gP
<ul style="list-style-type: none"> ○ Rifampine ○ Millepertuis ○ Phénobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verapamil, Amiodarone ○ Jus de Pamplemousse ○ Ritonavir ○ Quinidine, Clarythromycine

III/ ABSORPTION :

Déf : **Pénétration** du Mdc dans l'organisme. Passage du PA du site d'administration au **compartiment sanguin**. Cette phase peut-être **limitante** pour le traitement.

Processus divers (actifs, passifs ...), s'accompagnent d'une perte d'une partie de la dose administrée (biodisponibilité).
⇒ Très rare qu'on obtienne 100% du médicament dans le sang.

ATTENTION ! → De nombreux états pathologiques modifient la biodisponibilité

A) Voies générales :

⇒ amènent le médicament **dans le sang** et lui permettent de se distribuer dans **tout l'organisme**.
ex : IV, intra-artérielle, sous cutanée, nasale, sublinguale, orale, rectale, intramusculaire

B) Voies locales = in situ :

But premier ≠ le passage du médicament dans la circulation systémique ⇒ **effet local**

- voie inhalée : majorité de la dose reste dans compartiment d'administration, possibilité de passage systémique
- voie oculaire (gouttes, injections dans l'oeil)
- cutanée transdermique

NB : déconseillée chez nouveaux-nés car peau fine ; pommade ⇒ risque d'intoxication (trop grande quantité ds sang).

- intra articulaire (pour les inflammations au genou par exemple)
- intra thécale (injection à la base du crâne ⇒ directement dans le SNC)
- cas particulier de la voie intra artérielle (injection d'anti cancéreux dans l'artère hépatique, couplés à des microbilles qui vont boucher l'artère en aval ⇒ favoriser action locale, médoc en contact avec la tumeur).

C) Voies entérales :

Passent par le **tractus digestif**.

Il existe des **phénomènes intra-luminaux** :

- **Solubilisation** du mdc
- **Dégradation du PA** (insuline, pénicilline G)
→ les formes gastro-résistantes vont l'empêcher
- **Propriétés physico-chimiques** (pH, pKa) → mdc non absorbé ..

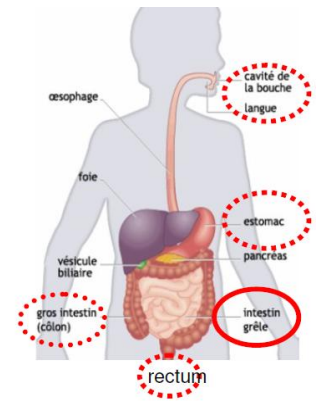
1) Voie Orale = per-os :

La plus **courante**. Prise du médicament par la **bouche** sous qq forme que ce soit ⇒ tractus digestif

Avantages	Inconvénients :
<ul style="list-style-type: none">- Supprime les risques des voies IV (infections, phlébites)- Facile, surtout si résorption correcte et assez rapide- Contribue à une sortie plus rapide des unités de soins intensifs- Réduction significative du coût des traitements	<ul style="list-style-type: none">- EPP hépatique (destruction d'une partie du mdc par le foie avant son action)- Latence entre moment de l'ingestion et l'effet- Destruction par les sucs digestifs- Irritation du TD- Impossible à utiliser si coma, difficilement si vomissements, diarrhées- Goût désagréable, manque de formulations pédiatriques- Interférences possibles avec l'alimentation, les boissons

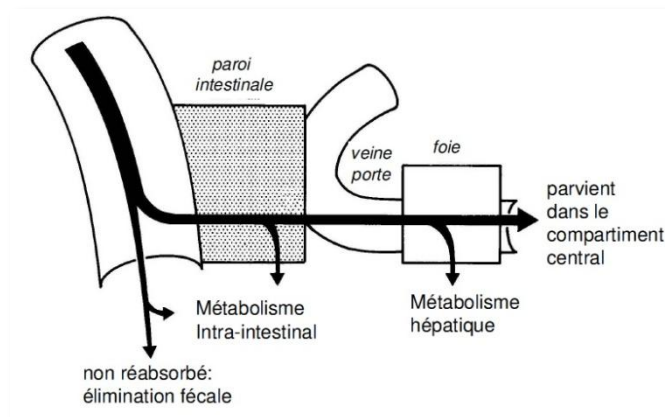
➤ Contre-indications (absolues ou relatives) :

- D'ordre pathologique :
 - **Pathologies intestinales**
 - **Résidus gastriques**
 - **Nausées et vomissements**
 - Syndrome de malabsorption
 - Nutrition entérale (nourris avec des solutés, pas par la bouche)
- D'ordre pharmacologique :
 - **Interactions** avec certains mdc : *pansements gastriques, modifications du pH gastrique.. (interactions d'ordre PK)*
 - **Cations bi ou trivalents** (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec les *quinolones*, les *tétracyclines*...



Processus **majoritairement passif** (parfois transporteurs).

• **Phénomènes limitant la biodisponibilité pour l'administration par voie orale :**

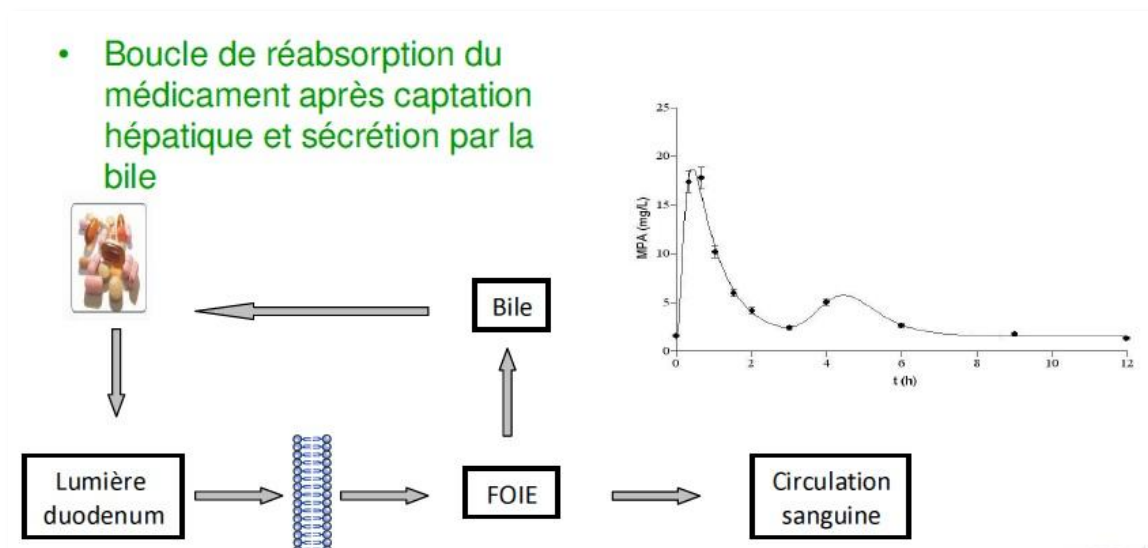


Certains mdc (très rares) qui ne peuvent pas se dissoudre vont être directement éliminés par voie rectale.

➤ Cycle Entéro-Hépatique :

Le mdc est administré, il va subir des hydrolyses au niveau du foie, il va retourner dans l'intestin et revenir dans le foie par la circulation portale → mécanisme qui maintient le mdc un peu plus longtemps dans le sang

Boucle de **Réabsorption** du Mdc après captation par le foie et sécrétion par la bile.



➤ Effet de Premier Passage (EPP) : ⇒ Mécanisme volontaire pour les prodrugs

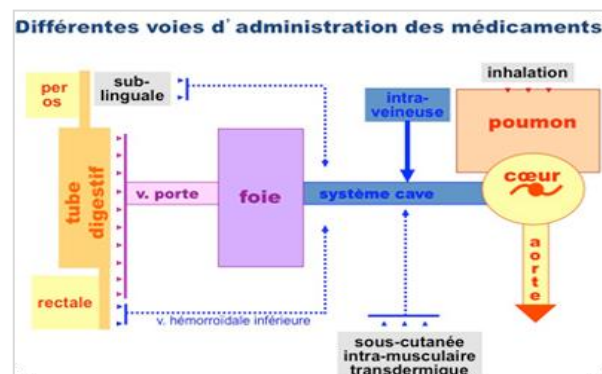
Perte de médicament **avant son arrivée** dans la circulation générale, dès son **premier contact** avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile).

Le médicament pénètre dans la **veine porte** au niveau du tube digestif ⇒ foie = inactivation d'une partie par **métabolisme** ⇒ perte d'efficacité

- Maximal pour les voies **entérales** (orale ++)
- Réduit par voie sublinguale
⇒ Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPP

Caractéristiques :

- **système enzymatique**
- **variable**
- déterminé **génétiquement**
- *sensible aux facteurs enzymatiques*



2) Voie Rectale :

- contourner les effets des sucs gastriques
- passage **très partiel** (≈ 30% de la dose administrée qui passe dans le sang via les veines hémorroïdaires)
- on ne peut jamais prédire avec exactitude la quantité qui passe dans le sang
- chez les **enfants**, voie intéressante (anti-convulsif), action rapide sans besoin de coopération du patient

💡 *Contourne partiellement (petite partie) l'EPP car une partie va directement dans le système cave.*

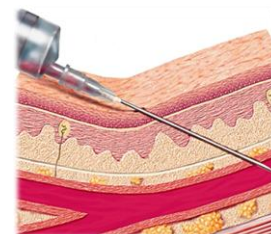
D) Voies parentérales :

Elles ne passent **pas par le tractus digestif**. Obligatoire pour les produits non absorbés par ce tractus :

- **Hormones** Polypeptidiques détruites par les sucs gastriques
⇒ TTT du diabète de type 1 avec insuline ; troubles de la coagulation ⇒ héparine
- Situations **pathologiques** (patient qui vomit sans arrêt)
- Utilisées si la voie orale est impossible ou peu fiable

Inconvénients :

- * risque septique important
- * intolérance (réaction inflammatoire)
- * douleur



1) Intra-Veineuse :

Il n'y a pas de nécessité de franchissement de barrière pour arriver dans le sang ⇒ **pas d'absorption** (++)

- Directement dans le compartiment central, on est sûr de la dose administrée ⇒ **100% dans le sang**.
- Le médicament arrive rapidement aux sites d'intérêt ⇒ Bien adapté à **l'urgence**

NB : Pour les petits enfants, on ne peut leur administrer un volume trop conséquent car veines trop fragiles.

2) Intra-musculaire ou sous cutané :

Avantages : possibilités d'**auto-injections** de solutions concentrée (stylo injecteur pour diabétiques)

Inconvénients : volume injectable limité

vitesse d'absorption dépendant des propriétés du médicament, du débit sanguin, de la perfusion de l'organe (un muscle qui travaille ⇒ débit sanguin augmenté ⇒ favoriser pénétration)

RMQ : Injections en intramusculaire déconseillées pour les personnes alitées et âgées car on compte sur l'activité du muscle pour répartir le médoc, or cette activité est diminuée dans ce cas là.

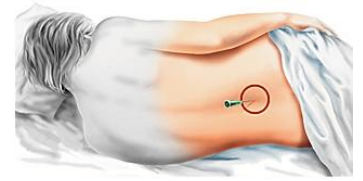
3) Intra-artérielle :

➤ Cas particuliers :

- médicaments toxiques ou agressifs (**cancérologie**, artériographie)
- **radiographie** (produits de contraste ⇒ opacification du réseau sanguin)

4) Péridurale :

⇒ diminution de la douleur chez la femme lors de l'**accouchement**
(anesthésie du petit bassin et des membres inférieurs)



5) Sous-arachnoïdienne :

- **Rachianesthésie** complète
- **Cancérologie**
- **Antibiothérapies** (barrière Hematomeningée) ⇒ augmenter pénétration de certains médicaments

6) Intra-péritonéale :

- Voie parfois utilisée en infectiologie et en cancérologie ⇒ **grande surface** d'échange
- **alternative** aux injections **IV** pour les ascites (épanchement liquidien de la cavité péritonéale ⇒ faire pénétrer le médicament dans compartiment, voie intra péritonéale est + efficace qualitativement).

E) Autres voies d'administration (parentérales aussi, mais pas forcément systémiques)

1) Voie Nasale :

- vasoconstricteurs topiques de la muqueuse nasale (activité purement locale).
- traitements flash de la migraine (car proche du cerveau ⇒ diffusion)

RMQ : On travaille actuellement sur l'administration de certains peptides, mais problèmes si patient enrhumé.

2) Voie transdermique :

- anti-inflammatoires (pas d'EPP)
- hormones ⇒ TTT de la ménopause, œstrogènes sous forme de patchs dermiques délivrant le mdc progressivement
- la couche cornée normale est hautement perméable aux substances hydrosolubles
⇒ *effet majoré chez le nourrisson !*

3) Voie Conjonctivale : Surtout en ophtalmologie => peut avoir répercussions systémiques.

4) Voie Utérine : stérilets à activité hormonale placés dans l'utérus

5) Voie Vaginale

6) Voie Pulmonaire (alvéolaire) :

- **très grande surface et perfusion sanguine très importante** → absorption potentiellement **très rapide** des gaz ou substances volatiles (*utilisation clinique : surtout gaz anesthésiques mais aussi important pour toxiques gazeux*)

Possibilité d'utilisation **locale** (antibios, mucovisidose)

7) Voie bronchique :

- **aérosols** ou **micro-particules** qui se déposent sur les muqueuses bronchiques
- **topiques** pour *bronchodilatateurs* et *vasoconstricteurs*
- peut être **systémique** → nicotine !

8) Voie cutanée :

- Application des médicaments sur la **peau**
- **Action locale topique** : *traitements dermatologiques*
- **ou systémique** (*on parle alors de voie percutanée*) : concerne des substances à **fort coeff. de pénétration** (petit poids moléculaire, liposoluble). Par ex : nitroglycérine, œstrogènes, nicotine
- Absorption très **dépendante de l'état normal ou pathologique de la peau**. La peau lésée ou malade peut augmenter fortement la résorption de certains PA et favoriser l'apparition d'EI

Petit tableau récap : (je cite le prof : « s'ils savent ça, c'est déjà pas mal du tout »)

Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence Limites: volume injectable, pas de soluté huileux
Orale	variable < 100% et parfois très faible	Voie la plus courante et la moins chère Limites: Adhésion du patient, effet variable entre autre fonction de la résorption digestive et de l'effet de premier passage hépatique
Intra Musculaire	variable selon nature de la prép ≤ 100 %	Voie de l'urgence,, peu utilisée sauf pour les formes retard. Limites: douloureuse, contre-indiquée chez personnes âgées, allités, anticoagulants, faible volumes.
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100 %	Utile pour suspensions. Facilité d'utilisation, intérêt également en pédiatrie. Libération prolongée Limites: petits volumes, intolérance locale
Intra Rectale	< 100 %	Voie de l'urgence en pédiatrie ou voie alternative Limites: résorption erratique
Transdermique	≤ 100 %	Longue durée d'action, absence d'effet de premier passage

IV/ DISTRIBUTION :

A) Définitions :

Distribution = processus de transfert réversible du PA de la **circulation sanguine** vers l'ensemble des **tissus**.

Le transport de ces substances vers leurs sites d'action est généralement effectué via **le sang** ou le **liquide interstitiel**

- Phénomène à 2 niveaux :
 - diffusion à l'extérieur du système vasculaire (conditionné par degré de lipophilie)
 - parfois, affinité pour certains transporteurs => aide au franchissement de la barrière endothéliale

Explique :

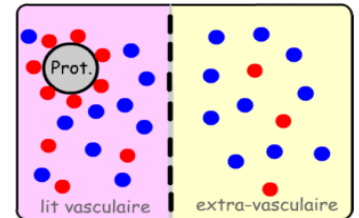
- Rapidité d'action (+ un médoc diffuse rapidement vers ses sites d'action, + il agit rapidement)
- Rémanence (longue durée de vie dans l'organisme ou concentration dans un compartiment spécifique => potentiellement toxique)
- Oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de ses cibles
- Demi-vie du médicament (relation directe entre demi-vie et V apparent de distribu°)

Plusieurs molécules équivalentes in vitro n'auront pas forcément les mêmes résultats in vivo.

B) Distribution sanguine :

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous **2 formes** :

- **Liée** aux éléments figurés du sang (généralement hématies) ou aux prots plasmatiques
- **Non liée** ⇨ forme libre hydrosoluble



NB : La liaison a la protéine n'est pas obligatoire, elle est réversible sauf exceptions.

Les caractéristiques de la liaison vont rendre compte d'un **équilibre dynamique** (tout est simultané).

⇨ équilibre permanent entre fraction libre et fraction fixée = Loi d'action de masse.



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

C) Liaison aux protéines :

Le médicament doit être **sous forme libre** pour diffuser (non accompagné de sa protéine).

PA a un encombrement spatial normalement relativement **petit** par rapport à une protéine, donc s'il est fixé sur la protéine il ne pourra pas passer.

Liaison aux protéines = empêche diffusion ⇨ **seule la fraction libre** du Mdc **peut passer** la barrière biologique
A l'état libre, les médicaments liposolubles peuvent traverser la membrane lipidique si gradient de C° favorable.

La fixation dépend du Mdc et des protéines plasmatiques concernées. Il existe des liaisons ≈ 100% ou <10%.

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

1) Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur :

On retrouve des liaisons différentes, régies par les lois physico-chimiques avec tous les types de forces différentes (Van Der Waals, ioniques ⇨ voir pH, covalentes = rares et irréversibles). Constante **K élevée** = **liaison stable**.

RMQ : Les visiteurs médicaux présentent souvent le « pourcentage de liaison aux protéines ».

Le mdc est présenté comme plus efficace car se liant en moins aux protéines, ce qui n'est pas totalement vrai.

⇒ Tjrs connaître la constante d'affinité et de dissociation du principe actif.

Si $K_d > K_a$, même si le médicament se fixe à 90%, la fixation est dite « **précative** », facilement relargable.

Comme cet équilibre est dynamique, moins on aura de fraction libre, + la protéine va libérer le PA.

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

$$\text{ou } f_u = 1 - f$$

f_u = quantité de fraction libre

f = quantité de fraction liée

2) Liaison aux protéines plasmatiques et interactions :

Il faut tenir compte des **interactions médicamenteuses**.

Si jamais deux substances se fixent sur la même protéine ⇒ **compétition**

Les médicaments ont les **mêmes sites de fixation** sur la protéine donc celui qui a la + **forte affinité l'emporte**.

⇒ phénomène de déplacement d'une première substance par une autre

Fixation = forme de stockage du médicament (tant qu'il est fixé, le médicament est inactif).

Problème car si ajout d'une molécule à l'affinité plus forte, **relargage massif** du 1^{er} médicament

⇒ surdosage et effets indésirables graves.

Ex : Les AVK et les anti inflammatoires non stéroïdiens ou les antidiabétiques oraux ⇒ risque d'interaction

Conséquences de la fixation :

- **Diffusion** tissulaire/extra vasculaire **retardée** (d'autant + lente que la fixation est importante).

NB : Cas particulier ou le médicament a une + forte affinité pour ses récepteurs tissulaires ⇒ dans ce cas arrivé au tissu concerné, les protéines relarguent massivement le M, fraction libre ⇒ tissu en question

- Augmentation du **temps de présence** dans l'organisme (si liaison importante, élimination difficile)

➤ Intérêt en pratique :

- **Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques** (syndrome néphrotique, cirrhose, dysgammaglobulinémies...)
- **Risque d'interactions médicamenteuses** (très rare en pratique) :
 - Peu d'impact si c'est le seul processus concerné
 - Pertinence clinique si processus d'élimination altéré également (par le médicament interfèrent lui-même ou altération physiopathologique)
 - Si 2 médicaments avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation

Différences **qualitatives** : albumine de nouveau-né = immature (pas les mêmes propriétés fixatrices)

⇒ variation physiologique qui se traduira par des différences de concentration sanguine

Différences **quantitatives** : syndrome néphrotique ⇒ perte d'une grande quantité de prots ⇒ $\searrow C^o$

3) Protéines concernées et liaison :

- Albumine
- Autres protéines (α -1 glycoprotéine acide, γ globulines, lipoprotéines) et ttes les prots circulant dans le sang.

Liaison = rapide (qq s), réversible (99%), plus ou moins spécifique, parfois saturables, parfois soumise à compétition

Médicament libre	Médicament lié à une protéine
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non saturable ▪ diffusible ▪ bio transformable ▪ éliminable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ saturable ▪ non diffusible ▪ libéré progressivement ▪ non éliminable
Supporte l'effet pharmacologique	Pas d'effet pharmacologique

4) Paramètres quantitatifs :

- **Pourcentage de liaison** aux protéines
- **Affinité** (rarement communiqué par les labos)
- **Coeff de pénétration** (C° tissu / C° sang)
- **Volume apparent de distribution**

Liaison réversible $\Rightarrow K_{on}$ = constante cinétique d'association / K_{off} = dissociation \Rightarrow en équilibre

Liaison irréversible (exceptionnel) $\Rightarrow K_{off} = 0$ donc pas de dissociation, le médicament reste sur la protéine jusqu'à qu'elle soit détruite \Rightarrow libéra° du PA

D) Distribution Tissulaire :

C'est dans la **cible tissulaire** que le médicament exerce son **effet** pharmaco et son éventuelle toxicité.

La forme libre se répartit dans les tissus en fonction :

- Du **différentiel d'affinité** qu'elle a pour les récepteurs (si grande affinité tissulaire, le médicament aura du mal à revenir ds le sang \Rightarrow accumulation tissulaire \Rightarrow toxicité et élimination ralentie).
- Des **caractéristiques du PA**
- De **l'irrigation des organes** (organe + vascularisé pourra recevoir + de médicaments)
 - \Rightarrow Poumons bien vascularisés
 - \Rightarrow Os peu vascularisé, peu exposé sauf Mdc aux particularités tropiques (fluor = os, iode = thyroïde)
- La **structure** de la barrière tissulaire

➤ Conditions de passage au niveau tissulaire :

Élimination/distribution :

- **non restrictive** : affinité + forte pour les récepteurs **tissulaires** (forte liaison protéique non restrictive car n'empêche pas la diffusion) \Rightarrow *propanolol*
- **restrictive** : affinité + forte pour les **protéines vasculaires** donc peu diffusion/élimination \Rightarrow *acide valproïque*

➤ Tissus protégés :

Le **SNC** = **pénétration réduite** voire impossible, la diffusion passive s'y fait très très difficilement, on a donc utilisation de certains transporteurs.

\Rightarrow Problème des virus qui y pénètrent, difficilement atteignables donc traitables par manque de passage de la barrière Hémato-méningée par le médicament (+pompes d'efflux).

RMQ : Le Fentanyl est 100 fois + liposoluble que la Morphine, il passera donc bcp + dans le SNC pour se fixer sur les récepteurs de la douleur \Rightarrow durées d'actions différentes

- Testicules
- Placenta = protection moins efficace, fœtus protégé contre M et xénobiotiques de manière peu efficace (éventuelles contre indications)

E) Volume apparent de distribution :

Def = Volume hypothétique dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même C^o que dans le plasma.

C'est aussi le **facteur de proportionnalité** entre la **quantité de médicament** présent dans l'organisme et la **concentration** au même moment.

- Paramètre **pharmacocinétique** => décrit la **distribution**.
- Donne une idée de la possibilité du médicament à sortir du sang.

On injecte une dose Q de médicament et on mesure la C^o dans les minutes qui suivent \Rightarrow On obtient alors Vd.

$$C = Q / Vd$$
$$Vd = Q / C$$

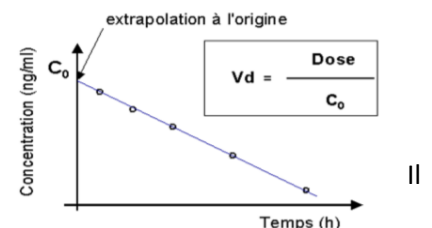
C = C^o ds compartiment central (sanguin)
Q = quantité dans l'organisme
Vd = volume apparent de distribution

Problème (+++) : certains médicaments peuvent avoir une affinité plus grande pour certains tissus, il se concentrent dans des lieux privilégiés. (graisse si le médicament hyper liposoluble).

- \Rightarrow Le Vd en tant que tel **ne peut pas renseigner sur la localisation** du médicament.
- \Rightarrow La concentration sera alors plus faible donc le volume de distribution plus grand.

Méthodes de calcul :

- Méthode graphique (dosage directement après injection en IV ou extrapolation graphique à partir de points de la courbe).
- Equation : **Vd = Clearance / pente d'élimination**



existe différents volumes de distribution selon le médicament : parfois on peut trouver de valeurs complètement **aberrantes** par rapport au volume du corps, qui ne correspondent pas à la réalité physiologiques, d'où le terme de « apparent ».

La seule méthode pour déterminer la **localisation** du Mdc = **dosage in situ** (fait lors du développement des M)

\Rightarrow hiérarchiser les tissus où le médicament est allé se distribuer

On peut **comparer** le Vd aux différents volumes physiologiques de l'organisme, en particulier l'eau :

Eau totale	0,6 L/kg	Ethanol (petites molécules)
Eau extracellulaire	0,2 L/kg	Mannitol
Sang	0,08 L/kg	Héparine
Plasma	0,04 L/kg	
Graisse	0,2 – 0,35 L/kg	Thiopental
Os	0,07 L/kg	Fluor, Plomb

\Rightarrow savoir si un **Mdc** va pénétrer dans les cellules ou rester dans le milieu interstitiel, utile en développement clinique

V/ METABOLISATION :

A) Définitions :

= ensemble des **biotransformations** que peut subir le Mdc dans l'organisme. Non-obligatoire

Deux grandes étapes :

- **Modification** de la structure de médoc (phase 1)
- Réactions enzymatiques via les **molécules endogènes** ⇒ transformation en métabolites hydrosolubles éliminables

Réactions à plusieurs endroits de l'organisme (**foie** = organe de métabolisation par excellence, mais aussi rein, TD, poumons, peau, enzymes plasmatiques etc.).

Rôle des **cytochromes P450** (foie et intestin).

RMQ : La métabolisation concourt à l'élimination car elle agit sur l'hydro solubilisation des M.

B) Réactions de Biotransformations :

Les cytochromes P450 (hémoprotéines) = impliqués dans la plupart des réactions de biotransformations de substrats :

- **Endogènes** (cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires)
- **Exogènes** (xénobiotiques, médicaments => réactions de phase I)

Il en existe un grand nombre, dont le **CYP 3A4 (50%** des biotransformations).

⇒ Grande homologie de structure avec qqs différences

RMQ : Un même médicament peut être métabolisé par plusieurs CYP.

Il existe un code permettant de les **classifier** en familles, plus on avance dans nom => sous famille.

Nom = codé selon classification de Nebert

2 grands types de biotransformations :

PHASE 1 : OXYDOREDUCTIONS / HYDROLYSES	PHASE 2 : CONJUGAISON
⇒ Création ou modification d'un groupement fonctionnel = Fonctionnalisation	⇒ Le Mdc se lie à une molécule endogène de détoxification (acide glucuronique) ⇒ Ne modifie pas la structure de la molécule en tant que tel
Médicament + hydrosoluble (rajout de OH par exemple)	Médicament + hydrosoluble et detoxifié

hydrosolubilité

NB : Ces mécanismes peuvent être indépendants ou couplés (médicaments non métabolisés, phase 1 sans phase 2 ou inversement.. etc..). Si couplés, phase 1 en premier.

Objectif ppal = **HYDROSOLUBILITE** qui facilite l'élimination du produit de l'organisme (sauf Mdc obtenus par génie génétique, copies de molécules endogènes).

- ⇒ Elimination rénale (⇒ urines, le M doit être + hydrophile)
- ⇒ Elimination hépatique (via l'élimination biliaire ou la molécule est glucuronidée)

💡 **Les molécules glucuronidées ne sont plus toxiques et facilement éliminables.**

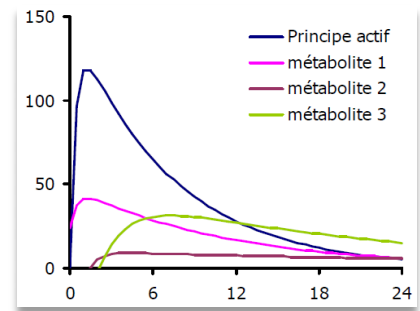
C) Réactions de fonctionnalisation (phase 1) :

Plusieurs types de réactions :

- **oxydation** aliphatique = permettant de rendre certains PA plutôt hydrophobes \Rightarrow hydrophiles
- oxydation sur structures aromatiques
- azote, soufre...

Organisme = capable de faire ces mécanismes naturellement.

\Rightarrow Ce n'est pas l'ajout de Mdc qui permet ça.



Quoique la molécule que l'on administre, l'organisme tente de trouver solution pour biotransformer, détoxifier et favoriser son élimination.

Si plusieurs espèces, chaque métabolite vit sa vie indépendamment des autres. Chaque métabolite a :

- son propre profil PK \Rightarrow **Pas de profil PK superposable à celui de la molécule mère. (++)**
- En partie dépendant de la mol mère car prend naissance à partir de la biotransformation de la molécule mère.

Les **métabolites** peuvent être :

- nombreux ou pas (réactions enzymatiques en cascade)
- inactifs / moins actifs / aussi actifs / plus actifs que le médicament initial
- toxiques (ex du paracétamol \Rightarrow métabolites toxiques en trop grande quantité).

Promédicaments = médicaments nécessitant une biotransformation pour être actifs (PA = un des métabolites).

Métabolite réactif = transformation d'une substance non-toxique en métabolite toxique.

D) Réactions de conjugaison (phase 2) :

Différentes enzymes :

- Bcp de **transférases** qui, via des substances endogènes qui se fixent, détoxifient et rendent hydrosolubles.
- Les étapes 1 et 2 ont pour points communs les risques d'induction.

Autres enzymes : UDP-glucuronyl-transférases, Sulfo-transférases, N-acetyl-transférase, Gluthation-S-transférases

E) Risques d'Induction et Modification d'une voie métabolique :

Cause de la variabilité du métabolisme des médicaments :

- Age
- Etat physiologique ou pathologique du foie (cirrhose)
- Polymorphisme génétique

Au niveau hépatique, les enzymes du métabolisme vont pouvoir être l'objet de :

➤ **Induction :**

Mdc A induit production de la part de l'organisme de **+ d'enzyme** responsable de la métabolisation du médoc B.

\Rightarrow \nearrow élimination et de la clairance orale

\Rightarrow \searrow de la C^o du mdc B.



\searrow de l'activité voir échec du TTT = C^o sous seuil thérapeutique



\nearrow de la toxicité

En fonction des cara du métabolite on aura :



\nearrow activité (prodrogues)

Dans le foie, induction du CYP 450 3A4 par un 1er médoc \Rightarrow induction métabolisme du médoc.

➤ Inhibition :

≠ un mécanisme de répression des gènes mais un **blocage du site de métabolisation** d'une enzyme.
La présence de l'inhibiteur au niveau du site actif de l'enzyme empêche la biotransformation du substrat.

Il y aura alors :

- perte d'activité (si pro médicament)
- augmentation de la toxicité

On étudie lors des études médicamenteuses, les différents effets inducteurs/inhibiteurs.

⇒ adapter la posologie lors de la prescription

Ex : Ritonavir inhibe PgP et CYP450, il augmente la biodisponibilité du Mdc sans avoir changé la posologie = mise à profit d'une inhibition.

F) Pharmacogénétique et Polymorphismes génétiques :

Pharmacogénétique : Source de variation de la réponse aux mdc's reliées à des modifs de séquence de notre **ADN**.
Ne s'intéresse pas que au métabolisme et au transport des mdc's mais à ts les gènes impliqués dans réponse aux mdc's

Polymorphisme génétique ⇒ allèles mutés, pas la même fonction que l'enzyme sauvage

Certains sujets sont déficients en une enzyme spécifique qui prend en charge le métabolisme des médicaments.
Des sujets auront des variants alléliques complètement ou partiellement muté, d'autres garderont la « séquence » fonctionnelle, sans modification.

Le **variant allélique** de part sa mutation n'a plus l'efficacité et **perd l'activité** de l'enzyme initial :

Homozygotes pour allèles mutés	métaboliseurs lents (non fonctionnel)
Hétérozygotes	métaboliseurs intermédiaires : moins efficace que l'enzyme initial mais restent pour autant capable de métaboliser le médicament.
Homozygotes pour l'allèle sauvage = majorité des cas	métaboliseurs rapides

Il existe même une petite partie de la population qui présente plus de copie du gène homozygote sauvage. Ces sujets sont dénommés **métaboliseurs ultra-rapides** Cela n'est pour l'instant décrit que pour une seul gène, le CYP2D6.

⇒ adapter la posologie en fonction de la vitesse de métabolisation

La pharmacocinétique a une action :

- pharmacocinétique pure : modification des concentrations
- sur les Rc = certains Rc ne réagissent pratiquement pas à la fixation du médicament et d'autres beaucoup

Ex = Thiopurine méthyltransférase (enzyme = TPMT) :

- impliquée dans le métabolisme purique pour les traitements immunosuppresseurs ainsi que contre le cancer
- Mdc concerné = Thiorutine (Pro-drogue)
 - ⇒ nécessite une métabolisation pour devenir la 6-mercaptopurine puis plusieurs réactions
 - ⇒ métabolite actif = Thioguanine (TGN)

Déficit en TPMT/TPMT mutée ⇒ métabolite en quantités trop importante ⇒ myélotoxicité sévère ⇒ ↘ la posologie.
Hyper activité de la TPMT ⇒ très peu de TGN → ≠ toxicité mais trop peu de métabolites actifs ⇒ résistance au TTT

Pour contrer ce problème, chaque patient est testé avant :

- un **phénotypage** avec des tests fonctionnels
- un **génotypage**

VI/ ELIMINATION :

A) Introduction :

Disparition du médicament de l'organisme (métabolisme en amont puis élimination proprement dite). concerne le médicament (la molécule mère) mais aussi ses métabolites éventuellement formés

Voies d'élimination :

- 👤 **Rénale** = élimination urinaire : la + courante (forme inchangée ou métabolites + hydrosolubles)
- 👤 **Foie** = excrétion biliaire (intervention de transporteurs, grosses molécules, métabolites conjugués)
⇒ ne passe pas par les reins ⇒ directement selles
- 👤 **Autres voies** : poumons (air exhalé) > salive > peau (sudation) > lait maternel

Défaillance d'un/plusieurs émonctoires ⇒ incapacité d'élimination du médicament
⇒ risque d'accumulation du médicament dans l'organisme ⇒ risque potentiel de toxicité dans beaucoup de cas.
⇒ indispensable d'adapter au mieux les posologies ++

B) Paramètres quantitatifs :

1) La Clairance : volume de sang totalement épuré d'une substance (M) par unité de temps. en mL/min ou L/h

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

💡 **NB :** Clairance élevée = capacité de l'organisme à éliminer importante. Ne renseigne pas sur sites d'élimination.

⇒ aire sous la courbe = AUC, voie IV = meilleure manière d'éviter erreurs

Si Mdc administré par **voie orale** ⇒ tenir compte de la **biodisponibilité F** :

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

Clairance systémique :

Calculée à partir du sang, résultante de **toutes les Cl de l'organisme** (parfois élimination pluri organique).

2) Clairance hépatique :

Chaque organe peut avoir clairance spécifique. Ex du foie :

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

$CL_{EXCRETION BILIAIRE}$: médicament éliminé par le foie, sécrété dans la bile => réabsorption dans l'intestin = le cycle entérohépatique

$CL_{METABOLISME}$: clairance métabolique hépatique correspondant à l'activité des enzymes de biotransfo hépatique.

On mesure la **C° d'entrée** Ca au niveau de l'artère hépatique puis la **C° de sortie** au niveau de la veine hépatique. Ce qui a disparu entre temps a été soit éliminé par métabolisme, soit excrété par la bile.

$$Cl = Q \times E$$

$$E = \frac{Ca - Cs}{Ca}$$

=> autre méthode sans pouvoir préjuger d'une prédominance biliaire ou métabolique

Cl = clairance
Q = débit sanguin
E = coeff d'extraction

A partir du coefficient d'extraction E, classification des médicaments en 3 catégories :

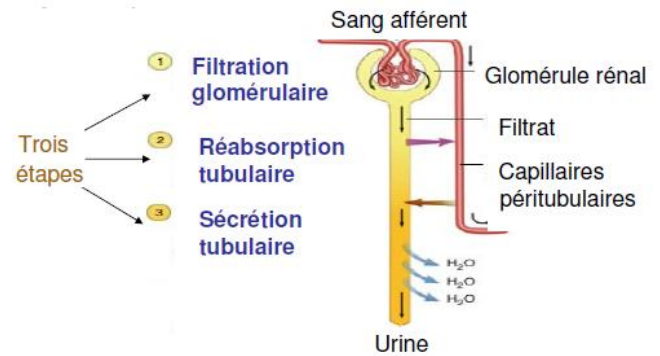
$E < 0.3$	$0.3 < E < 0.7$	$0.7 < E$
Faible capacité du foie à extraire Cl dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque hépatique.	Intermédiaire ⇒ pas de facteur limitant déterminé avec certitude	Grande capacité du foie à métaboliser Cl dépend UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique, Quantité de médicament = limite à la clairance

Pour les médicament à E faible : modif de la protidémie \Rightarrow modification de la clairance hépatique
 Pour les mdcs à E élevé : modification des débits sanguins régionaux hépatiques \Rightarrow modification de la clairance

3) Elimination rénale :

Elimination surtout au niveau du **néphron** :

Créatinine : substance subissant **uniquement** **filtration glomérulaire** \Rightarrow utilisée pour déterminer la capacité de filtration glomérulaire
 \Rightarrow adapter posologies car bonne idée de l'état du rein.



Filtration Glomérulaire	Réabsorption tubulaire	Sécrétion tubulaire
<p>Glomérule \neq site protégé car endothélium fenêtré.</p> <p>Liaison aux prots et poids moléculaire > 65 kDa = obstacles à l'élimination.</p> <p>Clairance de filtration moy ≈ 100 mL/min.</p> <p>Si Cl d'un Mdc > 120 mL/min, nécessité d'une voie d'élimination complémentaire.</p>	<p>Facultative \Rightarrow retour du Mdc dans le sang et \nearrow rémanence.</p> <p>Utilise transport actif</p> <p>Modifier degré d'ionisation : \Rightarrow modifier la réabsorption = utile pour les intoxications (++).</p> <p><i>NDLR : On sait que c'est pas logique, on va lui demander</i></p>	<p>Facultative</p> <p>\Rightarrow molécules qui n'ont pas été filtrées Ou les molécules réabsorbées</p> <p>Utilise transports actif</p> <p>(possibilités de saturations, compétitions et interactions)</p>

➤ Méthode de calcul :

- Semblable au foie, tenir compte de la filtration glomérulaire, sécrétion et absorption/réabsorption
= négatif car rémanence dans le sang.

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

➤ Clairance totale :

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

Parfois, la clairance rénale ou hépatique représente la totalité de la clairance.

Fonctions d'élimination perturbées \Rightarrow posologie à adapter

- ⊗ insuffisances fonctionnelles des émonctoires hépatiques ou rénales \Rightarrow moins bonne élimination et risque élevé de toxicité. (personnes âgées +++)
- ⊗ interactions médicamenteuses \Rightarrow risques (\nearrow avec âge car personnes âgées = poly médicamenteuses)
- ⊗ modification physiologique de la quantité de prots, d'albumine ou du rapport eau/graisse \Rightarrow modif du Vd

Clinique :

En cas d'intoxication, on peut accélérer l'élimination urinaire des acide en alcalinisant l'urine (forme ionisée) et accélérer l'élimination des bases en l'acidifiant.

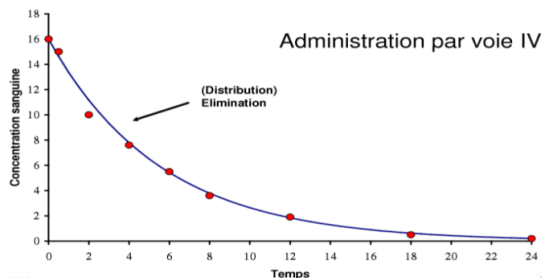
VII / ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE :

Les études de PK commencent **dés le dev** du médicament (Cellule, animal, Homme, patients).

Administration par IV :

Décroissance continue et régulière des C° jusqu'à la ré-administration.

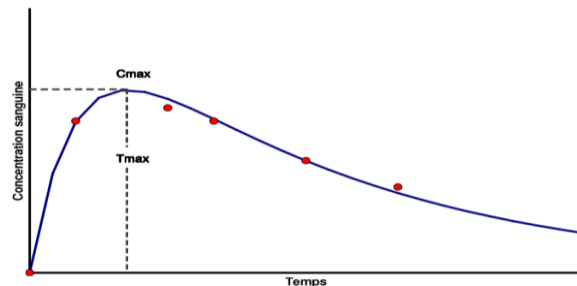
Courbe rendant compte d'élimination et de la distribu°.



Administration extravasculaire :

Absorption puis à partir du moment où médicament dans le sang, élimination.

Plus la biodisponibilité est élevée + la courbe est pentue.



A) Paramètres reflétant l'Absorption :

- **Cmax** = point le + haut de la courbe
- **Tmax** = temps nécessaire pour atteindre Tmax
- **AUC** = aire sous la courbe, calculée non graphiquement = meilleur témoin de l'exposition du patient au M.

1) Biodisponibilité :

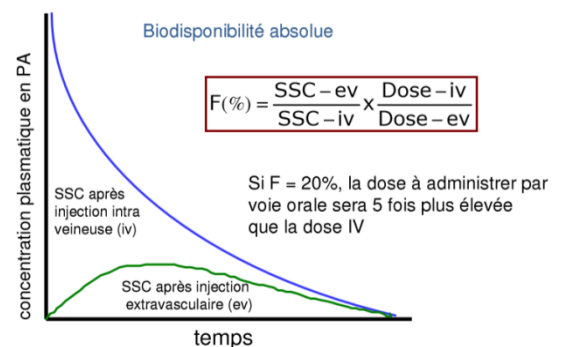
Comparaison de l'AUC de 2 différentes voies d'absorption.

Rapport entre les 2 surfaces.

Dans certains cas, impossible d'utiliser la même dose pour les 2 administrations, on corrige avec un facteur correctif tenant compte de la différence de dose utilisée.

Biodisponibilité absolue = **comparaison avec AUC de la voie IV.**

IV = voie de **référence** car biodisponibilité de 100%



⇒ Toujours tenir compte de la **biodisponibilité** (sinon Vd mesuré en excès et clairance surestimée).

2) Bioéquivalence :

Pour comparer 2 formes différentes du même médicament ou 2 formes identiques (princeps VS générique).

Générique valable doit être bioéquivalent au princeps càd 3 paramètres ci-dessus proches.

- ✓ Rapport paramètres Mdc/paramètres princeps dans l'intervalle **[0,8 ; 1,25]**.

B) Paramètres reflétant la Distribution :

⇒ **Volume de distribution**

Facteur de proportionnalité entre la quantité de médicament présente dans l'organisme au temps t (At) et la concentration (Ct).

Calcul est simple en cas d'injection IV unique, plus complexe dans les autres situations.

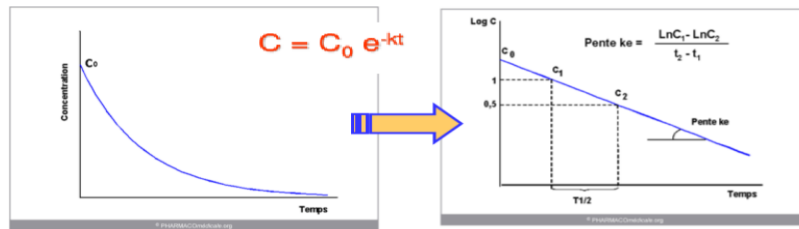
Modèle pharmacocinétique = représentation math d'une réalité bio ou physio.

(Données décimales transformées en semi-logarithmiques) ⇒ ADAPTATIONS POSOLOGIQUES.

C) Modalités de calcul :

1) Modèle ouvert à un compartiment :

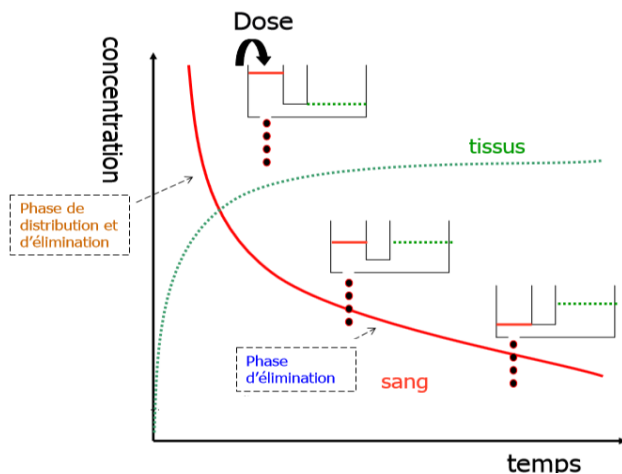
Décroissance mono exponentielle, totalité de la quantité injectée se dilue instantanément ds espace homogène Seul processus : élimination. Modéliser la courbe grâce à une équation simple :



$C_0 = C^{\circ}$ initiale ; t = temps donné ; k = pente = constante d'élimination.

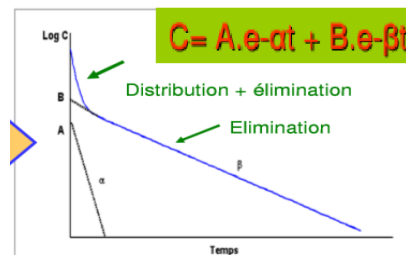
Courbes plus complexes composées de plusieurs droites \Rightarrow chaque droite supplémentaire correspond à une diffusion du Mdc dans un compartiment supplémentaire.

2) Modèle ouvert à 2 compartiments :



Phase initiale – α = élimination + distribution
 \Rightarrow courbe très pentue

Phase d'élimination pure – β \Rightarrow cassure
Courbe en pointillés = distribution (courbes en miroir)



Modèle ouvert bi-compartmental,
2 demi-vies :

$$t_{1/2} (\alpha) = 0,693 / \alpha \quad \text{et} \quad t_{1/2} (\beta) = 0,693 / \beta$$

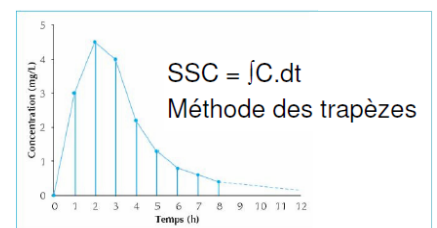
α = demi vie de distribution ; β = demi-vie d'élimination

D) Paramètres reflétant l'Elimination :

1) Clairance :

Donne l'image de la capacité globale de l'organisme à **épurer** le médicament.
2 méthodes pour calculer la surface sous la courbe :

On peut calculer la clairance rénale en mesurant le Mdc éliminé dans les urines.
Différence entre les deux = approximation de la clairance hépatique car
 $CL_{totale} = CL_{hep} + CL_{rénale}$.



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

Lien entre clairance et V_d : $CL = k_e * V_d$

2) Demi-vie :

Demi-vie = délai pour que les **C° diminuent de moitié.**

\Rightarrow déterminer temps nécessaire pour que le M soit complètement éliminé

avec k_e = constante d'élimination = pente

- ⌚ 5 demi-vies = 97 % de la dose éliminée
- ⌚ 7 demi-vies = 99%

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

Paramètre composite dépendant de :

- la clairance = + les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pour éliminer
- volume de distribution = + le Mdc est distribué, + il faut de temps pour éliminer

Demi-vie	Clairance
* paramètre temporel	* capacité d'épurer
* détermine <u>rythme d'administration</u>	* détermine <u>dose</u> du médicament

➤ Etat d'équilibre / Steady State :

Administrer de manière répétitive \Rightarrow vitesse d'apport = vitesse de sortie

\Rightarrow 5 demi-vies (donc 5h pour la péniciline car 1h de demi-vie).

E) Utilisation pratique en clinique :

L'objectif de la pharmacocinétique = équilibrer l'organisme par rapport au médicament (+ efficace et - toxique).
La cinétique doit surtout être connue après administrations chroniques afin:

- D'obtenir une efficacité thérapeutique rapidement;
- De maintenir en permanence une concentration plasmatique active;
- D'éviter les phénomènes d'accumulation.

Données de PK importantes après doses répétées. Toujours avoir les paramètres à l'état d'équilibre :
Permettent de **déterminer**:

➤ Importance de l'intervalle d'administration :

- trop large \Rightarrow C° trop faible à certaine période \Rightarrow risque de résistance (antibiotique) et d'échec du traitement.
- trop étroit \Rightarrow concentrations toxiques

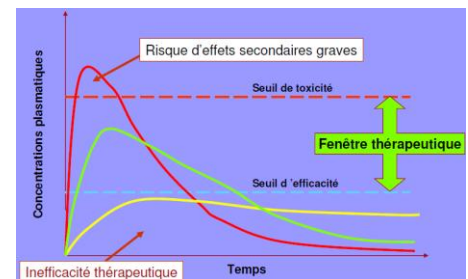
F) Zone thérapeutique :

Difficulté supplémentaire pour Mdc à faible index thérapeutique.

Zone entre seuil d'**efficacité** et **toxicité** :

Fenêtre thérapeutique (max efficacité / min toxicité)

Médicament vert a la bonne biodisponibilité \Rightarrow



On peut réadministrer le Mdc lorsque C° trop faible, en prenant en compte la pharmacodynamie.

G) Détermination de la posologie en doses répétées :

Délai pour arriver à l'équilibre = indépendant de la dose et du rythme d'administration. C° souhaitée à l'équilibre :

- dépendante de la dose
- inversement proportionnelle à T (plus on espace les administrations, + la dose à l'équilibre sera faible).

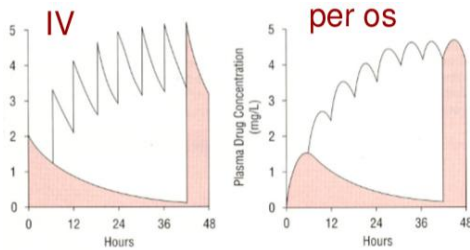
Concentration à l'équilibre : Administration orale (si administration IV, F = 1) :

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

τ = intervalle d'administration
F = Biodisponibilité (1 si IV)
CL = clairance systémique

- \Rightarrow Déterminer C° pour que le Mdc soit efficace (dépendantes de la PD)
Faible C° longue durée ou Forte C° courte durée.

Perfusion : C° à l'équilibre directement proportionnelle à vitesse de perf, demi-vie et Vd.



SCC au niveau de la 1^e administration doit être égale à SCC lors de l'état d'équilibre (surfaces roses doivent être égales).

Ci-contre, exemple de changement de posologie du ttt en cours de route
 ⇒ toujours 5 demi-vies pour atteindre équilibre

Calculer la fluctuation des concentrations entre C_{max} et C_{min} :

$$FC = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\max}}$$

*dépend des valeurs
relatives entre τ et $t_{1/2}$.*

$$\tau = t_{1/2} \quad FC = 50 \%$$

$$\tau < t_{1/2} \quad FC < 50 \%$$

$$\tau > t_{1/2} \quad FC > 50 \%$$

➤ Dose de charge :

Cela se déroule en 2 temps :

- **dose de charge** pour atteindre + rapidement la C° optimale
- puis **posologie normale** pour éviter l'apparition d'une toxicité (dose d'entretien)

Ds quel cas ? ⇒ éviter efficacité insuffisante en début de ttt (sous dosage si Vd ↗)

- demi-vie très longue (saturer liaison-protéine puis entretenir fraction libre avec la posologie normale).
- effet de premier passage hépatique important (contrecarrer)
- antibiotiques (éviter dev résistance)
- favoriser la rapidité de la diffusion

