

Pharmacocinétique



2ème partie

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

1) Voie Rectale :

- contourner les effets des sucs gastriques
- passage **très partiel** ($\approx 30\%$ 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 car voies orale et parentérale (petit volume) difficiles
- 💡 *Contourne partiellement (petite partie) l'EPP car une partie va directement dans le système cave.*

2) Voie Nasale :

- Gouttes dans le nez
- Action strictement **locale** : vasoconstricteurs nasaux (empêchent les écoulements en resserrant les vaisseaux)
- Action **systémique** (car muqueuse nasale très fine) : ttt de la migraine, insuline (plus récent)

3) Voie Pulmonaire :

- ATB
- Mucoviscidose
- Asthmatique

4) Voie transdermique = percutanée :

- Au travers de la peau
- Injection ou pommade
- Patch (autre modalité de délivrance) : ++ plan hormonal (méo/andropause : hormones délivrées continuellement)
- Vaccination : injection le plus souvent intradermique
- Effets majorés chez le nourrisson

5) Voie Conjonctivale :

- Collyre pour les yeux
- Action **locale**
- Action **systémique** : directement dans les vaisseaux irriguant l'œil ou par l'intermédiaire du nez

6) Voie Utérine / Vaginale :

- Stérilet (utérus) : souvent induit d'une hormone \rightarrow double contraception = mécanique + hormonale
- Ovules (vagin) : en cas d'infection vaginale bactérienne (ttt **local**)

E) Voies entérales :

Vient du grec « enter » = entéron = intestin = passage par le **tractus digestif** (intestin)

1) Voie Orale = per-os :

La plus **courante**. Plsr formes possibles : comprimés, cachets, poudres, comprimés effervescent

Nécessite que le M ne soit pas dégradé dans la lumière du TD, soit capable de franchir les barrières entérocytaires, soit protégé par l'activité des enzymes du foie lorsqu'il le traverse

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> - Facile, surtout si résorption correcte et assez rapide - Supprime les risques des voies IV (infections, phlébites, intolérance locale) - 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** (iléus, ischémie intestinale) modifiant les possibilités de résorption de M
 - **Résidus gastriques**
 - **Nausées et vomissements**
 - Syndrome de malabsorption
 - Nutrition entérale (nourris avec des solutés, pas par la bouche) : réduc° de la résorption jusqu'à 80%
- D'ordre pharmacologique :
 - **Interactions** (certains M) : *pansements gastriques, modificateurs du pH gastrique (interactions PK)*
 - **Cations bi ou trivalents** (sucralfate) : *magnésium ou calcium*, interfèrent avec les *quinolones*, les *tétracyclines* en formant des chélatons aboutissant à des formes précipitées (= solides dc pas de résorption)

2) Voie rectale : partiellement !

3) Voie perlinguale : très **partiellement** ! Normalement parentérale, mais tjs petite partie **déglutit** passant par le TD

➤ Avantages :

- Voies d'administration naturelles
- Pas besoin d'assistance (sauf sujet âgé et petit enfant)
- Administration de quantités importantes possible ≠ voie IV ou IM
- Ttt en ambulatoire possible → autonomie
- Pas de risques infectieux ≠ voie IV ou IM (effraction de la peau)

➤ Petit tableau récap :

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

➤ Résorption digestive :

Plusieurs abords possibles : dès la cavité buccale, au niveau de l'estomac, au niveau de l'intestin grêle ou du gros intestin, au niveau rectal

++ processus **passifs** alimentés par un gradient de concentration

❖ Phénomènes intra-luminaux :

- **Solubilisation** du mdc
- **Dégradation du PA** (insuline, pénicilline G) → formes gastro-résistantes
- **Propriétés physico-chimiques** (pH, pKa) : certains M jamais résorbés au niveau de l'intestin qq soit leur forme → voie orale uniquement lorsqu'on veut un ttt strictement local (ex : vancomycine)

Certains processus physiologiques vont **s'opposer** à la résorption :

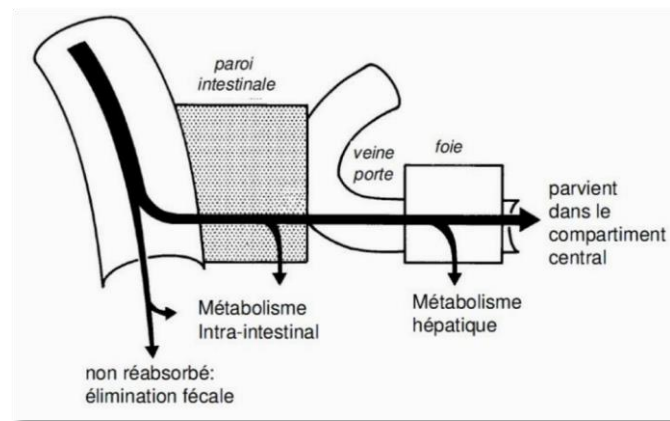
❖ Métabolisme intestinal et hépatique : par des enzymes (cytochromes CYP 450)

❖ Protéines d'efflux : P-glycoprotéine (=P-gp), font sortir le M de la cellule

❖ Effet de premier passage hépatique (cf après)

F) Biodisponibilité :

- Peut être calculée pour **toutes les formes d'administrations**
- Phénomènes limitant la biodisponibilité pour la voie orale :
 - En général, 100% du M administré arrive au niveau de l'estomac
 - CYP 450 et P-gp au niveau de l'IG : diminution à environ 70% arrivant dans le sang
 - Système porte au niveau du foie → métabolisation possible à nouveau. 30% du M ressort du foie
- Définition = **Fraction de la dose du M + Vitesse à laquelle cette fraction atteint la circulation générale**
- Limite : biodisponibilité < 30% → on n'utilise **pas** la modalité d'administration



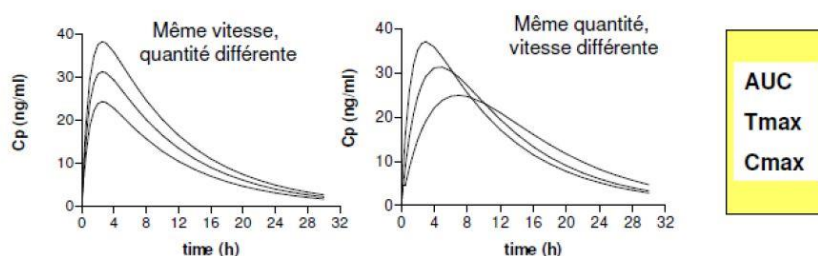
→ **Biodisponibilité absolue** = $F_{abs} = \frac{AUC_{per\ os\ (ou\ voie\ X)}}{AUC_{IV}}$

→ **Biodisponibilité avec des doses différentes** = $F = \frac{AUC_{per\ os} * Dose_{IV}}{AUC_{IV} * Dose_{per\ os}}$

→ **Biodisponibilité relative** = comparaison de **2 voies autre que la voie IV**, ou de **2 formes galéniques différentes d'un même médicament** (dans ce cas, la forme la plus ancienne est la référence)

G) Bioéquivalence :

- Définition = **Biodisponibilité équivalente** = 2 M sont bioéquivalents si leur biodisponibilité « biologique », après une même dose molaire, soient semblables au point qu'ils produisent en réalité les mêmes effets en terme d'efficacité et de tolérance. Veut dire que AUC, Tmax et Cmax sont très similaires (intervalle de confiance [0,8 - 1,25])
- Un générique doit être bioéquivalent au princeps pour être valable
- Ex de courbes de non bioéquivalence :



H) Absorption digestive :

Influencée par les propriétés :

- Du **médicament** : ppts physico chimiques (PM, ionisation/pH, hydro/liposolubilité...) + Cycle entéro-hépatique + EPP

Ex : *Aminosides* totalement ionisés au pH digestif = non absorbés

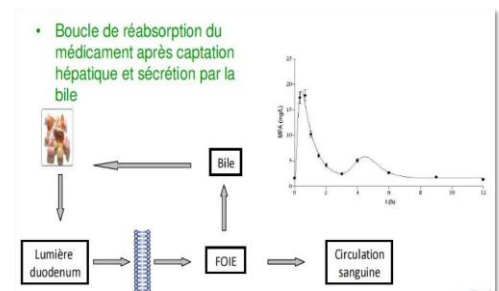
- De la **membrane biologique** : surface, perméabilité, vascularisation (grêle > duodénum > estomac)
- De la **forme galénique** : dégradation des polypeptides (insuline), formes gastro-résistantes ...
- Du **patient** : pH digestif, vitesse de vidange gastrique, motilité intestinale, alimentation, association à d'autres M (pansements digestifs), patho, situation physiopathologique

❖ Effet de premier passage

- **Définition** = Perte de M *avant* son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocyte, bile)
- Système enzymatique variable, déterminé génétiquement et sensible aux facteurs environnementaux
- Donne des métabolites actifs ou inactifs (utilisation d'une dose de charge = dose plus forte au début pour saturer les sites de métabolisation et donc avoir une quantité suffisante de médicament pour l'activité pharmaco)
- Intérêt pour les **pro-drug** = M inactif transformé en métabolite(s) actif(s) exerçant l'action pharmacologique

❖ Cycle entéro-hépatique :

- **Définition** = Recirculation du médicament après captation par le foie et sécrétion biliaire
- Accident sur la courbe = petit pic = sécrétion biliaire



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 :
 - Distribution sanguine : M dans le sg/plasma avec certaines affinités pour des protéines plasmatiques
 - Distribution tissulaire : du sang vers les tissus
- Dépend :
 - Passage transmembranaire : hydro/lipophilie et transporteurs
 - Débit de perfusion (ex : poumon/os)
 - Fixation ± réversible aux protéines (plasmatiques ou tissulaires)
- Explique :
 - Rapidité d'action (+ un médoc diffuse rapidement vers ses sites d'action, + il agit rapidement)
 - Rémanence (durée de vie dans l'organisme → intolérance et toxicité)
 - 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°)

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 à 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.

1) Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur :

Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliqués dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son récepteur (des moins vers les plus fortes) :

- Forces de van der Waals
- Forces ioniques : dépendent du pH sanguin / !\ modif fraction libre en cas alcalose ou acidose
- Liaisons hydrogènes
- Liaisons covalentes (en général irréversibles) : rares, catabolisme de la protéine pour libération du PA ds le sg

➤ Cinétique d'association et de dissociation :

Cste d'association : K_{on}

Cste de dissociation : K_{off} (= 0 : pas de dissociation, rare ++)

$K = K_{on}/K_{off}$: confirme (plupart des cas) la réversibilité
degré de réversibilité

Constante **K élevée** = **liaison stable**.

Le rapport entre ces deux constantes est aussi important à connaître que le pourcentage de liaison !

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

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

ou $f_u = 1 - f$

f_u = quantité de fraction libre

f = quantité de fraction liée

2) Liaison aux protéines plasmatiques et passage transmembranaire :

Liaison aux protéines = empêche diffusion \Rightarrow **seule la fraction libre** du Mdc peut diffuser, elle porte l'activité pharmaco/toxicologique

La fraction libre peut varier entre 0,1 et 100%

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

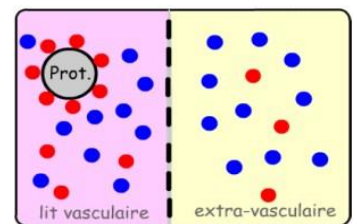
Si jamais deux substances se fixent sur la même protéine \Rightarrow **compétition**

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

\Rightarrow déplacement d'une première substance par une autre : risque de **surdosage sans changement de posologie !**

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

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



➤ Protéines plasmatiques les plus concernées :

- Albumine : la plus fréquente, très peu spécifique (« attrape-tout »)
- α -1-glycoprotéine acide (subst. basiques), gamma globulines, lipoprotéines (transcortine : cortisol) : moins fréquent mais plus spécifiques

➤ Caractéristiques de la liaison :

- Rapide
- Réversible
- \pm spécifique
- Parfois saturable et soumise à compétition et à saturation

Médicament libre	Médicament lié à une protéine
<ul style="list-style-type: none">• Non saturable• Diffusible• Biotransformable• Éliminable	<ul style="list-style-type: none">• Saturable• Non diffusible• Libéré progressivement• Non éliminable
Supporte l'effet pharmacologique	Pas d'effet pharmacologique

C) Distribution Tissulaire :

1) Liaison aux protéines tissulaires :

Une fois arrivée dans les tissus, la fraction libre peut :

- Se fixer aux prot tissulaires : Rc vecteurs de l'activité pharmacologique ou enz métabolisant le M
- Diffuse sans action mais possible effet toxique ou accumulation

➤ La distribution peut être :

- **non restrictive** : affinité + forte pour les récepteurs **tissulaires** ⇒ *propanolol*
- **restrictive** : affinité + forte pour les **protéines vasculaires** ⇒ *acide valproïque*

➤ Différents sites :

- Spécifiques : exerce son activité pharmacologique
- Non spécifiques : accumulation, effet délétère/toxique

➤ Conséquences de la fixation :

- **Diffusion** tissulaire/extra vasculaire **retardée** (d'autant + lente que la fixation est importante), sauf si affinité tissulaire supérieure
- Augmentation du **temps de présence** dans l'organisme (si liaison importante, élimination difficile)

➤ Intérêt en pratique :

- ✓ **Variations physiologiques ou pathologiques des protéines (plasmatiques et tissulaires)** : *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

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 => accumulation tissulaire => toxicité et élimination ralentie).
- Des **caractéristiques du PA** : PM, ionisation, coeff de partage
- De **l'irrigation des organes** (organe + vascularisé pourra recevoir + de médicaments)
 - Poumons bien vascularisés
 - Os peu vascularisé, peu exposé sauf Mdc aux particularités tropiques (fluor = os, iode = thyroïde)
- La **structure** de la barrière tissulaire

➤ Tissus protégés :

- Le **SNC** = **pénétration réduite** voire impossible, pénétration et sortie d'une drogue ds le SNC liées à sa lipophilie et à son affinité pour certains transporteurs, BHE difficilement franchissable + pompes d'efflux

Ex: 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 => durées d'actions différentes

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

D) Volume apparent de distribution :

- **Def** = Vol **hypothétique** ds lequel devrait être dissout le M pour être partout à la même cc que dans le plasma.
- + **facteur de proportionnalité** entre la **quantité de M** pste ds l'organisme et la **concentration** au même moment
- Calcul : égal à la quantité de M donné (ds le sg) divisé par la concentration à t=0, cad immédiatement après inject° (C0)
- En L ou L/kg

$$C = Q / V_d$$

$$V_d = Q / C$$

C = C° ds compartiment central (sanguin)

Q = quantité dans l'organisme

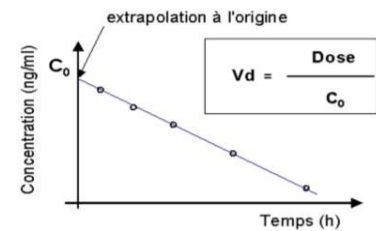
Vd = volume apparent de distribution

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

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

Méthodes de calcul :

- Méthode **graphique** ds un système **mono**-compartimental (dosage directement après injection en IV ou extrapolation graphique à partir de points de la courbe + biodisponibilité comme facteur de correction)
- Equation** : **Vd = Clairance / pente d'élimination**



Le Vd peut être considérablement plus grand que les volumes physiques, à cause de la distribution en dehors du compartiment central (sites réservoirs)

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

V/ METABOLISATION :

A) Définitions :

- Ensemble des **biotransformations** que peut subir le Mdc dans l'organisme. Non-obligatoire
 - Objectif = rendre le M moins toxique et plus éliminable (hydrosoluble)
 - Deux grandes étapes :
 - Phase 1 : Modification** de la structure de médoc
 - Phase 2 : ++ détoxification**, réac° enzymatiques via **moléc endogènes** → métabolites hydrosolubles
- 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** :

- metabolisent des substances exo (M) + endogènes (cholestérol, vitamines, hormones thyroïdiennes)
- existe un grand nombre, dont le CYP 3A4 (50% des biotransformations)
- grande homologie de structure avec qqs différences
- Il existe un code permettant de les **classifier** en familles
- Nom = codé selon classification de Nebert

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

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

B) Réactions de Biotransformations :

Objectif ppal = **HYDROSOLUBILITE** qui facilite l'élimination du produit de l'organisme

- Molécules **apolaires** = **liposolubles**
- Molécules **polaires** = **hydrosolubles**

➤ 2 grands types de biotransformations :

PHASE 1 : FONCTIONNALISATION	PHASE 2 : CONJUGAISON
<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Création ou modification d'un groupement fonctionnel ⇒ Réactions d'oxydo-réduction ⇒ Réactions d'hydrolyse : par hydrolases (pas CYP450) ⇒ Qq soit réactions : tjs forma° molécule différente 	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ Le Mdc se lie à une molécule endogène de détoxification (acide glucoronique) ⇒ Ne modifie pas la structure de la molécule en tant que tel
Médicament + hydrosoluble (rajout de OH par exemple)	Médicament + hydrosoluble et détoxifié

hydrosolubilité

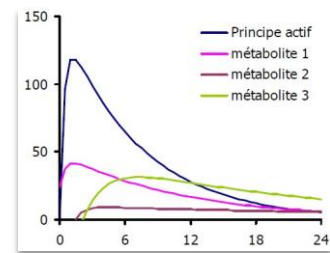
Ces mécanismes peuvent être indépendants ou couplés (médicaments non métabolisés, phase 1 sans phase 2 ou inversement.. etc.). Si couplés, phase 1 en premier.

Ex du paracétamol = doliprane :

- Doses **normales** : métabolisé par le foie. Métabolite ++ cytotoxique après phase I mais sans problème car foie capable de mettre en route phase II (neutralisation du métabolite réactif, détoxification et élimination)
- Doses **importantes** : capacités de l'organisme débordées. Fixation du métabolite réactif sur hépatocytes → destruction (= **hépatotoxique**) : antidote si PEC à temps

➤ Caractéristiques du métabolisme :

- Tous les profils de métabolites possibles : inactifs, actifs, ± actifs par rapport à la molécule mère, toxique, nombreux
- Processus modifiant l'activité des M, facilitant leur élimination, permettant la neutralisation de substances toxiques
- Mais peut produire des substances toxiques, peut être modifié par divers facteurs
- Chaque métabolite a un profil PK propre, non superposable à celui de la molécule mère
- PA = substrat transformé en métabolite pouvant subir des réactions différentes (détoxification, inactivation, activation (cas des pro-drug))
- Intensité varie (de 0 à 100%) en fc° des **M** et de l'état du foie (cirrhose / cytolysé hépatique → gros risque troubles du métabolisme)



➤ Facteurs de variation du métabolisme :

- Modification de l'activité enzymatique : interactions médicamenteuses → modif par certains M → induc°/inhibi°
 - **Induction** : activation des CYP450 (dérépression du gène P450) → ↓ du M, ↑ des métabolites → toxicité / perte d'efficacité (si métabolite inactif) / activation (pro-drug)

Ex : Rifampicine (puissant inducteur) → perte d'efficacité de la contraception orale (*assez embêtant tout de même ...*)

- **Inhibition** : fixation sur le site actif des CYP450 → ↑ du M, ↓ des métabolites → perte d'efficacité (pro-drug) / toxicité

Ex : Ritonavir inhibe P-gp et CYP450, il augmente la biodisponibilité du M sans avoir changé la posologie

RMQ : Les M peuvent être inducteurs, inhibiteurs, les deux, ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques

- Cytochromes et polymorphisme génétique :
 - **CYP 2D6** : transformation de la codéine en morphine, certains sujets déficients
 - **Oméprazole** (inhibiteur de l'acidité gastrique) : métaboliseurs rapides (sous expo au ttt) / lents (réponse au ttt de 100%) / intermédiaires (réponse au ttt de 60%)
 - **Ttt certaine leucémie** (cancéro) : enzyme entièrement fonctionnelle (pas de modif) / une seule mutation (pas de modif) / homozygotes mutés (diminution du ttt) (*diapo de l'année dernière pour mieux comprendre*)

Thiopurine méthyltransférase (TPMT) ➡ S méthylation

Médicaments concernés : thiopurines (immunosuppresseurs, antileucémiques)

Applications en cancérologie et transplantation d'organes

Pas de substrats endogènes connus

• Conséquences cliniques du polymorphisme de la TPMT

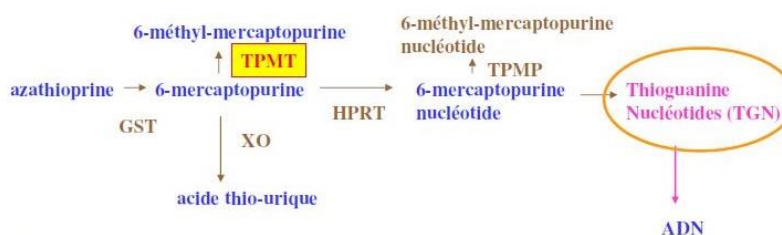
- déficit : TGN ↘ myélotoxicité +++ ⇒ posologie standard divisée par 15
- hyperactivité : TGN ↗ résistance au traitement

• Phénotypage

test fonctionnel sur globules rouges, mesure de l'activité enzymatique *in vitro*

• Génotypage

Métabolisme simplifié de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine (prodrugs → molécules actives : TGN)



→ test pharmacogénétique pour déterminer si métaboliseur rapide (posologie élevée) ou lent (posologie diminuée)