

Pharmacocinétique (2)

Voies entérales (passage par le tube digestif++)

Voie orale (per os)	<ul style="list-style-type: none"> - Obstacles à l'absorption (phénomènes intra-luminaux) : dégradation dans le tube digestif (utilisation de formes <i>gastro-résistantes</i> ou <i>formes retard</i>), barrières, foie, phénomènes d'efflux et de métabolisation. - Contre-indications : PATHOS : intestinales, résidus gastriques, nausées et vomissements, syndrome de malabsorption, nutrition entérale - PHARMA : interactions (<i>pansements gastriques</i>), cations bi ou trivalents. - Processus complexe impliquant le franchissement des membranes (++) <i>passif</i>, une dégradation ou une activation par les enzymes. La biodisponibilité orale permet de déterminer la proportion de médicament qui passe dans le sang → effet de premier passage (EPP). - Supprime les risques liés à la voie IV, sortie plus rapide des unités de soins intensifs, intestin grêle meilleur site, réduit le coût. - Latence entre l'ingestion et l'effet, peu répandu en pédiatrie, adhésion.
Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> - Soustrait aux effets des sucs gastriques - surtout chez l'enfant - Passage partiel ≈ 30% dans le système porte par les veines hémorroïdaires inf - Soumis à l'EPP, résorption erratique, utile car absorption rapide. - Pas d'assurance sur la quantité de médicament qui arrive dans le sang

Voies locales (in situ) : **Augmentent l'efficacité** du médicament → voie inhalée, oculaire, cutanée (*topique ou systémique, peau imperméable aux sb hydrosolubles polaires chargées*) ou transdermique (*longue durée d'action, pas d'EPP*), voie intra-articulaire/intra-thécale, cas particulier de la voie intra-artérielle (*favorise l'action des anti-cancéreux au contact de la tumeur*).

Autres voies (parentérales locales ou systémiques)

Voie nasale	Topique pour la muqueuse nasale, action surtout locale (<i>vasoconstricteur</i>) ou systémique (<i>migraines et insuline</i>). Problème de variabilité.
Voie transdermique	Apport percutané du mdt au contact de la peau → effets majorés chez le nourrisson, patient brûlé. Pas d'EPP, longue durée d'action .

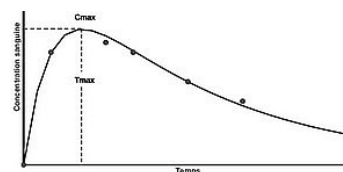
Pulmonaire bronchique	alvéolaire, grande surface, absorption rapide (<i>asthmatique, mucoviscidose, trt antibiotique</i>) avec : <i>aérosols, topiques</i>
Conjonctivale	Utilisation locale mais passage dans le sang possible
Vaginale	Sterilis (contraceptif), ovules, voie de trt local

2- Phénomènes intra-luminaux :

Solubilisation du médicament + Dégradation du PA + Propriétés physico-chimiques

3- Paramètres reflétant l'absorption :

Des paramètres peuvent être déterminés par **lecture graphique** :

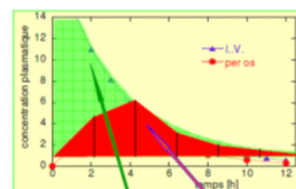


- ✓ **Cmax** : concentration maximale, point le plus haut de la courbe.
- ✓ **Tmax** : temps nécessaire pour atteindre la Cmax.

Biodisponibilité (F) : **Fraction de la dose administrée (quantité)** qui va être absorbée par une voie d'administration et atteindre la circulation générale + **vitesse** à laquelle cette fraction arrive dans le sang. Elle peut varier de 0 (*non absorbé*) à 100% permettant d'obtenir le même résultat que par **voie IV**.

Limité surtout par : le **métabolisme** (CYP et EPP) et les **transporteurs d'efflux**

Pour le calcul : on utilise la **Surface Sous Courbe (SSC = AUC)**, témoin de l'exposition du patient au médicament. La biodisponibilité pour une voie se calcule en comparaison (*rapport*) avec la **voie IV** à la biodisponibilité **absolue**, ou avec une **autre voie** pour une biodisponibilité **relative**. Si les doses sont différentes, il faut multiplier la SSC d'une voie par la dose de l'autre.



$$F = \frac{\text{AUC orale} \times \text{Dose IV}}{\text{AUC IV} \times \text{Dose orale}}$$

Plus la **biodisponibilité est basse**, moins la quantité qui passe dans le sang est importante et plus la **variabilité des concentrations est importante**. (**LIMITE** si **F < 30%** on change de voie!)

Bioéquivalence (*biodisponibilité équivalente*) : **Compare** deux formes différentes du même médicament ou deux formes identiques. Elle est déterminée par les **3 paramètres C_{max}, T_{max}** (*donne la vitesse*) et **SSC**. Pour qu'un générique soit valable, il faut qu'il soit **bioéquivalent au princeps** → le rapport entre les paramètres des 2 mds doivent être dans l'intervalle de confiance [**0,8-1,25**]
→ Sous-entend forcément biodisponibilité (*mais réciproque fausse !*).

4- Caractéristiques de l'absorption digestive :

A partir de l'intestin, le mdt passe dans le sang pour rejoindre le foie. L'absorption digestive est influencée par :

- les caractéristiques du **médicament** (pKa, poids, taille, liposolubilité)
- les caractéristiques de la **membrane biologique** (*surface, perméabilité vasculaire*)
- la **galénique** du médicament (polypeptides, forme gastro-résistante)
- les caractéristiques du **patient** (pH, alimentation)

- ✓ **Effet de premier passage (EPP)** : *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.*
→ EPP hépatique implique des **enzymes** (*cytochromes*), est variable suivant les mds (*devant être non liés à une protéine plasmatique*), est **déterminé génétiquement** et sensible aux facteurs environnementaux.
→ Il permet la **transformation des prodrogues** en médicaments actifs.
→ Il est **maximal** pour la **voie orale** et **réduit** pour la **voie sublinguale** (VCS).
→ Si EPP important, une **dose de charge** peut être administrée au début.

- ✓ **Cycle entéro-hépatique** : Concerne les grosses molécules, les métabolites conjugués, les transporteurs. **Boucle de réabsorption du médicament** après captation hépatique et sécrétion par la bile.

3 - Distribution

Def = le processus de **transfert réversible** du principe actif à partir de la circulation sanguine ou du liquide interstitiel **vers l'ensemble des tissus et organes**. Elle est déterminée essentiellement par la dissolution dans les graisses et la liaison aux protéines.

Intérêt :

- Compréhension des **différences** dans la **rapidité d'action**
- Décrit la **rémanence** (*durée de présence dans l'organisme*)
- Oriente le **choix d'une molécule** en fonction de sa cible
- Influence la **demi-vie d'élimination**.

2 niveaux : distribution sanguine/plasmatique et diffusion dans les tissus.

Différents paramètres seront étudiés :

- ✓ **Passage trans-membranaire** : fait intervenir ses propriétés **lipophile** ou **hydrophile** ainsi que les modalités de **diffusion** (*passive ou active*).
- ✓ **Débit sanguin tissulaire** : + c'est irrigué, + le mdc arrive facilement.
- ✓ **Fixation du PA** : aux macromolécules sanguines et tissulaires, ± réversible.
- ✓ **L'affinité** ou non pour des transporteurs

1- Distribution sanguine :

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

- **lié** aux protéines plasmatiques comme l'albumine (*la + fréquente, moins spécifiques stockage, Vd grand*) et les α -1-glycoprotéines acides (*spécifiques*).
Liaison : rapide, réversible, ± spécifique, saturable et soumise à compétition
- **libre** correspondant à la forme **hydrosoluble** qui est la seule à être distribuée.

Il existe un **équilibre dynamique** de liaison aux protéines plasmatiques selon la **loi d'action des masses** :

- ✓ Médicament libre + Protéine libre : Liaison non saturable, **diffusible**, éliminable, **biotransformable**, porte l'**effet pharmacologique**.
- ✓ Médicament-Protéine : Liaison rapide, **saturable**, non diffusible, **non éliminable**, libéré progressivement, sans effet pharmacologique, plus ou moins spécifique et **réversible** (*irréversibilité rare, il faut attendre la dégradation de la protéine pour que le médicament soit libéré*).

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

Paramètres quantitatifs caractérisant la liaison :

- ✓ **Niveau d'affinité** : **constante K** avec K_a (K_{on}) constante d'association de la liaison et K_d (K_{off} , *irréversible si = 0*) constante de dissociation de liaison. **Plus K est élevé plus la liaison est stable**. Si $K_d > K_a$, la fixation est précaire, le médicament est relargué plus facilement par la protéine.

- ✓ **Pourcentage de liaison aux protéines** : donnée brute, à compléter notamment par l'affinité de cette liaison, à la fois pour les protéines plasmatiques et tissulaires. Ce pourcentage se calcule de deux façons :
 - Fraction liée : $f = [\text{médicament fixé}] / [\text{médicament total}]$.
 - Fraction utile (libre) : $f_u = 1 - f$.
- ✓ **Rapport des concentrations tissus/sang** : du principe actif
- ✓ **Volume apparent de distribution (Vd)** : donne juste une orientation, en relation directe avec la demi-vie d'élimination.

$$K = \frac{[fraction\ libre]}{[fraction\ libre] \times [protéine\ libre]} = \frac{K_a}{K_d}$$

Cette liaison médicament-protéine **retarde la diffusion tissulaire** qui est donc plus lente, elle augmente la rémanence (*forme liée non éliminable*).

Si le % de liaison est grand et l'affinité faible, la fraction liée pourra se dissocier. Alors que si le % de liaison est faible et l'affinité grande, ce % ne diffusera pas. Des compétitions entre les substances qui se lient aux mêmes sites sont possibles avec déplacement de substance par une autre qui a une affinité plus forte pour le même site, pouvant entraîner un **surdosage**. Mais pour qu'il y est interaction, il est préférable que les deux médicaments aient un **fort % de liaison** aux protéines et une **forte affinité** sur le même site d'action (*rare*).

2- Distribution tissulaire :

Les facteurs influençant la diffusion de la forme libre sont :

- l'**affinité** (tissus-protéine plasmatiques) -l'**irrigation** des organes
- les **caractéristiques** du PA - la structure des **barrières** tissulaire.

Cas particuliers pour le placenta et le lait maternel qui sont peu sélectifs et permettent un passage facile.

En cas de liaison aux protéines tissulaires, la distribution est :

- **non restrictive** (*propanolol*) si l'affinité pour la **cible tissulaire** est **supérieure** à l'affinité pour les **protéines plasmatiques**,
- **restrictive** (*acide valproïque*) dans le cas contraire (*le mdc reste dans le sang*).

Volume apparent de distribution (Vd) : en L ou L/Kg, **volume hypothétique** dans lequel **devrait être dissous le mdt pour être partout à la même concentration que dans le plasma**. Il définit la distribution dans les tissus et permet de déterminer la **dose**. Modifié par l'obésité ou l'hydratation.

Le Vd est un **facteur de proportionnalité** : la **quantité de médicament** présente dans l'organisme au temps t (*At*) et la **concentration** C(t) → **Vd = At/Ct**.

Le Vd renseigne uniquement sur la **quantité de médicament sortie du sang**, et n'indique pas si le médicament est réparti de manière homogène dans les tissus. Il n'indique pas non plus avec précision le(s) lieu(x) de distribution préférentiel(s) → pour cela un **dosage in situ** est nécessaire. Le Vd dépend de :

- ✓ **Concentration du principe actif** : Dans le **compartiment central**, elle sera estimée dans le cas d'une administration **non IV** où il faudra tenir compte de la **biodisponibilité F** → Vd exacte calculé par rapport à la voie IV, biodisponibilité inutile dans ce cas.
- ✓ **Quantité de principe actif dans l'organisme** : **Q = dose**.

La **détermination graphique** du Vd pour un système monocompartimental se calcule de la manière suivante : **Vd = Dose/Co**, tandis que la résolution d'équation se fait par **Vd = CL/ke** avec ke pente d'élimination et CL clairance.

Si le **Vd est immense**, le médicament est allé dans un **endroit précis**. Le Vd n'est pas le volume où le mdt se distribue mais un **volume relatif**.

Le **volume de distribution réel (Vapp)** a des correspondances **physiologiques** par la répartition de l'eau, alors que le Vd est un volume hypothétique.
Vd de 15 L : mdt dans les vaisseaux (*histamine*). Vd de 50 L : mdt dans les tissus (*thiopentane*).

$$V_d = (F) \times \frac{Q}{C}$$

4 - Métabolisme

Le métabolisme est l'ensemble des **bio-transformations** que va subir le médicament dans l'organisme.

→ Le PA est transformé en **métabolite(s) plus hydrosoluble(s) et éliminable(s)** dans les urines → **concours à l'élimination** car le médicament disparaît de la circulation.

→ Le métabolisme, réalisé principalement dans le **foie** (90%) mais aussi dans le rein/poumon/TD, ne concerne **pas tous** les médicaments et implique des **réactions enzymatiques**.

Il existe deux types de réactions de biotransformation :

- ✓ **Fonctionnalisation** (*phase I*): **Modification de la structure chimique** de la molécule par création ou modification d'un groupe fonctionnel → **oxydation, réduction, hydrolyse**.

Rôle essentiel des enzymes cytochromes (*hémoprotéines*) **CYP450** dont il existe plusieurs iso-enzymes, comme les **CYP3A4** qui métabolisent **50%** des médicaments (*inhibées par l'hème, 2D6 inhibée par la quinidine*). (M-OH)

- ✓ **Conjugaison (phase II) : Liaison du principe actif** à une molécule **endogène**. Plusieurs types d'enzymes sont impliqués dont les **UDP-glucuronyl-transférases**. Molécules de **détoxication**, les molécules glucuronidées ne sont plus toxiques et facilement éliminables. (M-OR)

La 1ère phase peut aboutir à des **métabolite actifs** ou **toxiques**, tandis que la 2ème phase rend un produit **non toxique** et **inactif**. Les molécules les plus métabolisées sont **apolaires** et **liposolubles** (*élimination difficile*).

Ces deux types de réactions peuvent être **indépendantes** ou **couplées**. Si elles sont **couplées**, la phase de **fonctionnalisation** interviendra en **premier**, puis les métabolites obtenus subiront les réactions de conjugaison.

Le passage par les deux phases aboutit à la production d'un **dérivé conjugué hautement soluble** qui rend l'élimination rénale possible → on obtient toujours un métabolite plus hydrosoluble que la molécule mère.

Les métabolites produits (*profil PK propre*) peuvent être nombreux, inactifs, plus actifs ... Ces transformations modifient l'activité du médicament, facilite son élimination et peut neutraliser des substances toxiques. Mais elles peuvent aussi produire des substances toxiques et modifier le principe actif.

Les conséquences dépendent des **caractéristiques du médicament de départ** et du **métabolite**. Chaque iso-enzyme responsable de bio-transformation peut être soumis à des inducteurs ou inhibiteurs spécifiques. Ces enzymes sont soumises à un **polymorphisme génétique** (*sensibilité à la codéine comme anti-douleur*).

Pharmacogénétique : Source de **variation de la réponse** aux médicaments liée à des modifications de **séquence de l'ADN**, s'intéresse à tous les gènes cibles impliqués dans la réponse aux médicaments.

Certains sujets sont déficients **en une enzyme** spécifique du métabolisme des médicaments. (ex : pas de CYO 2D6 pas de transformation : codéine → morphine)

Les sujets peuvent être **métaboliseurs** :

- ✓ **Lents** : homozygotes mutés, faible pouvoir de métabolisation, nécessité de **diminuer la posologie**.
- ✓ **Intermédiaires** : hétérozygotes, baisse de posologie un peu moindre.
- ✓ **Rapides** : homozygotes sauvages, majoritaire (*référence*).
- ✓ **Ultra-rapides** : % d'enzymes normales trop important. Gène CYP2D6, nécessite des **posologies supérieures** car élimination plus rapide (*pas de perte d'efficacité du médicament, mais risque de toxicité accru*)

Ex de l'oméprazole différentes réponses au traitement on peut passer de :
100%(lent) à → 60% (intermédiaire) et à 40% (rapide)

Induction enzymatique	Inhibition enzymatique
Interaction avec un médicament B qui augmente la quantité d'enzyme disponible pour le métabolisme du médicament A : - <u>Médicament A</u> : davantage consommé pour produire un métabolite. La concentration en médicament diminue et celle du métabolite augmente. - <u>Risque</u> : accélération de l'élimination du médicament induisant une perte d'efficacité . - <u>Induction enzymatique</u> : provoquée pour permettre la biotrans-formation de promédicament en forme active .	Interaction avec un médicament B qui entre en compétition ou inactive l' isoenzyme responsable de la bio-transformation du médicament A : - <u>Médicament A</u> : moins consommé et forme moins de métabolite. - <u>Risque</u> : diminution de l'élimination du médicament → augmentation des concentrations plasmatiques + survenue d'effets indésirables (surdosage) . - <u>Inhibition du métabolisme</u> : possible par le Ritonavir → améliore l'effet pharmacocinétique d'autres médicaments dans le traitement du SIDA.

La pharmacogénétique agit aussi bien sur la **pharmacocinétique** (*modification des concentrations*) qu'au niveau des **récepteurs**. Pour moduler la posologie on peut faire un phénotypage (*mesure de l'activité enzymatique in-vitro*) ou un génotypage.