



All Wellcome
TO THE

BRAZIL

Carnival

TUTORAT NICOIS
PRESENTE

PHARMACOCINÉTIQUE

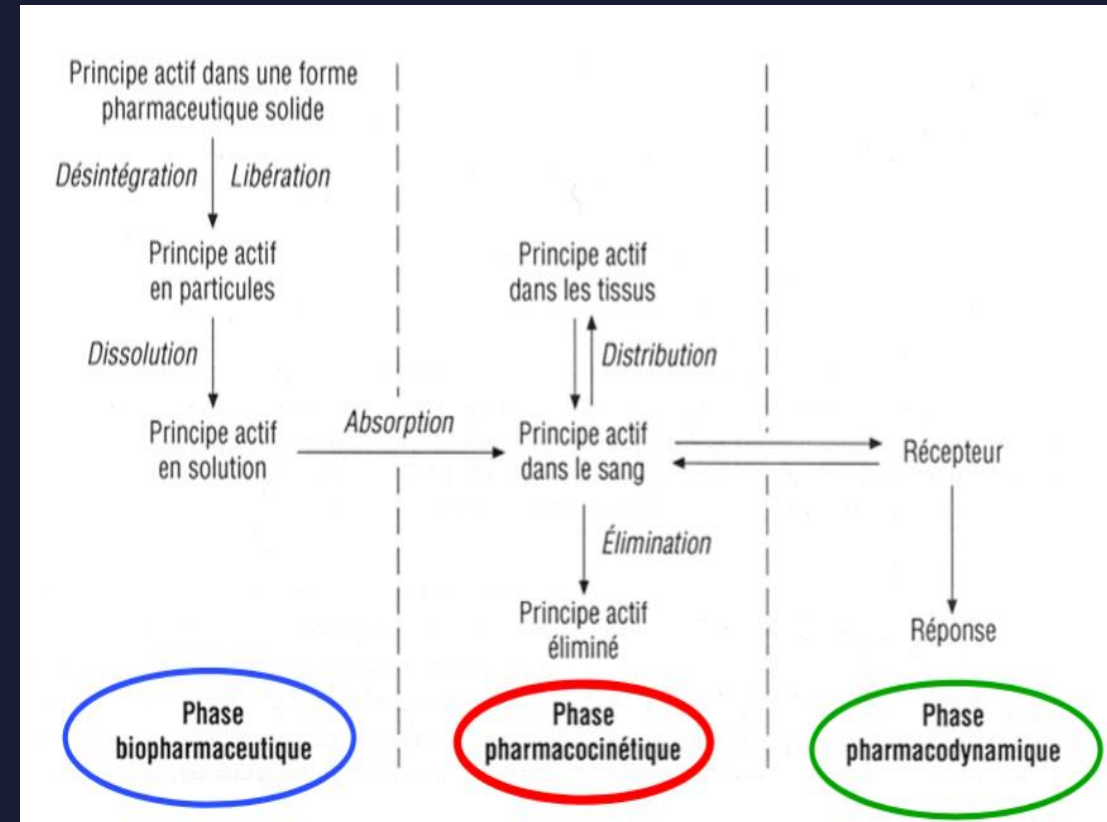
INTRODUCTION



❖ Médicament = principe actif + excipients

❖ Entre l'administration d'un médicament et ses effets thérapeutiques on distingue 3 grandes phases:

- Biopharmaceutique
- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamique



PHARMACOCINÉTIQUE



- Définition: Étude du devenir du médicament dans l'organisme, de son administration jusqu'à son élimination

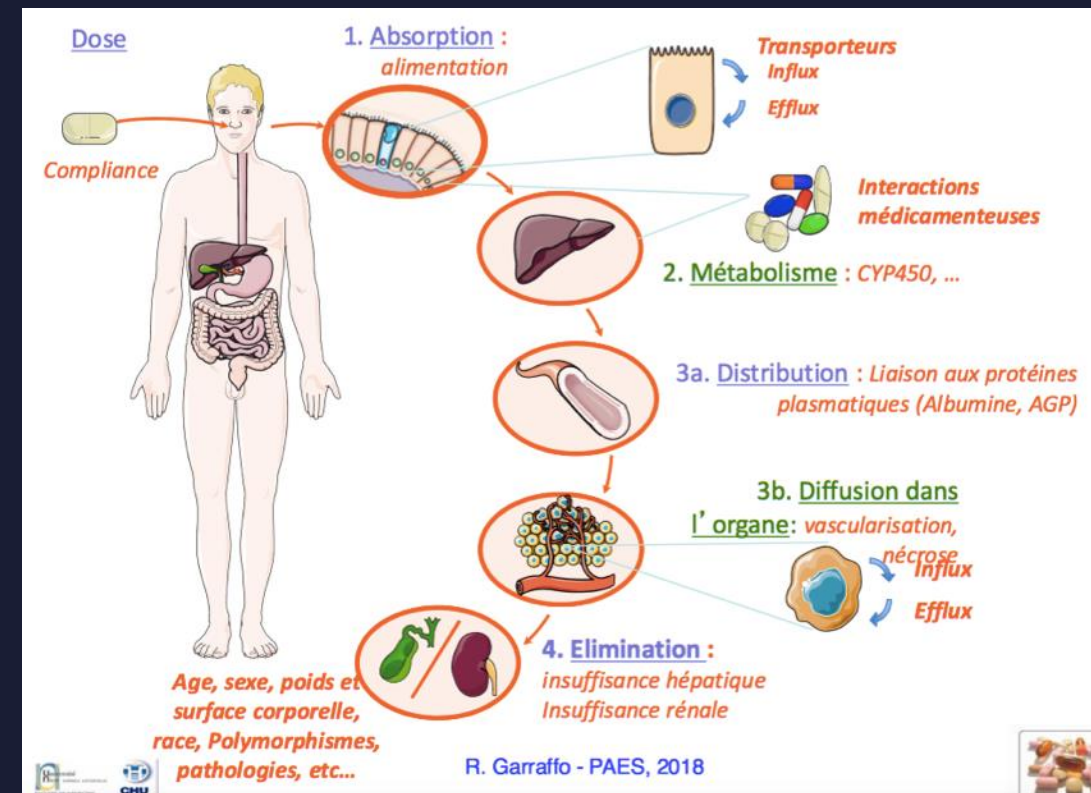
- Elle comprend les 4 grandes étapes :

→ Absorption

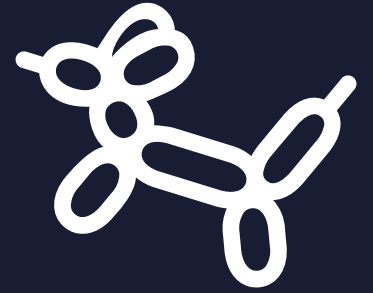
→ Distribution

→ Métabolisme

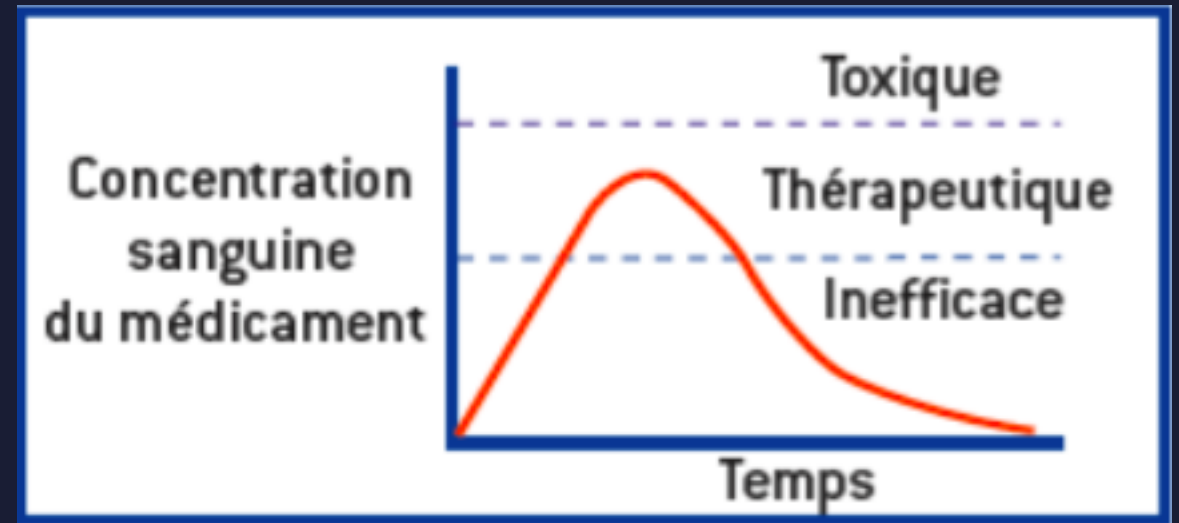
→ Élimination



OBJECTIF DE LA PC



- La posologie = Dose + rythme d'administration
- Relation dose-concentration
- L'index thérapeutique

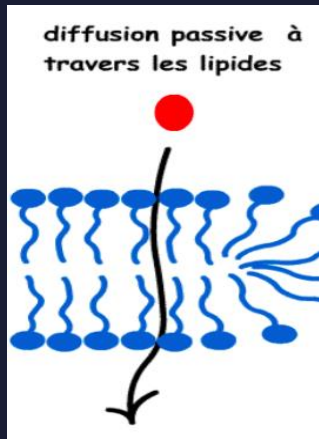


FRANCHISSEMENT DES BARRIÈRES BIOLOGIQUES

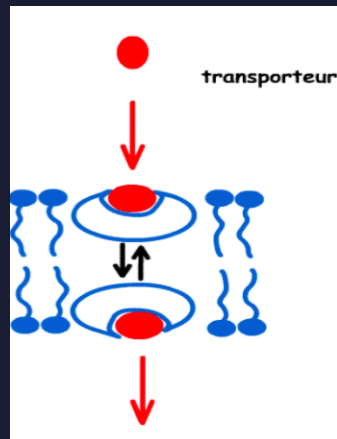


⚠ Pour les étapes A, D, E ⚠

Passage transmembranaire

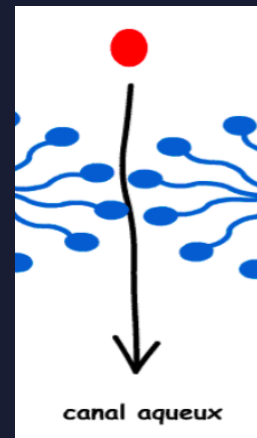


Passif



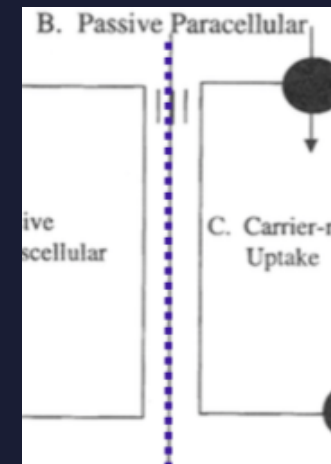
Actif

Passage à travers pores



Passif

Passage paracellulaire



Passif

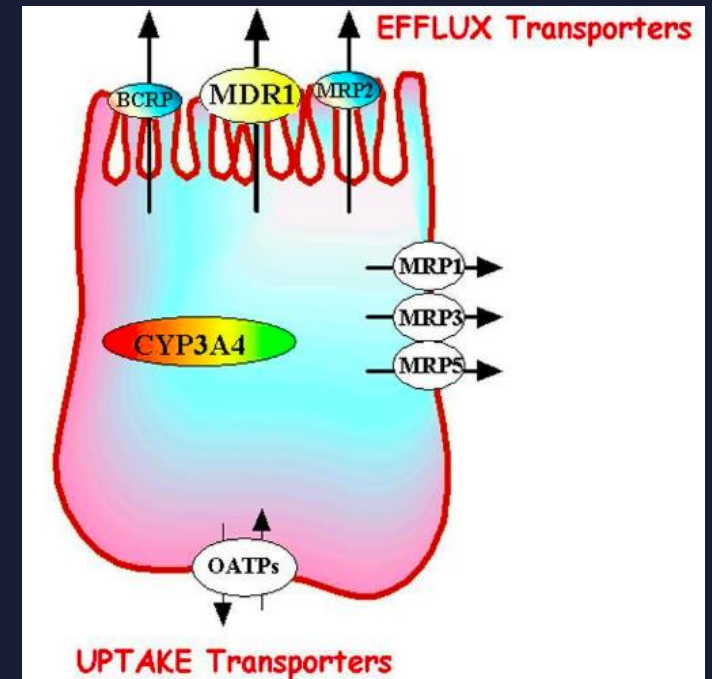
TRANSPORT ACTIF



- Suit la loi de Michaelis-Menten
- Transporteurs/ pompes avec ATP
- Indépendant du gradient de concentration
- Saturable, spécifique, compétition possible
- Concerne les molécules non liées

2 types de transporteurs à connaître:

- Transporteurs d'influx
- Transporteurs d'efflux
 - Influencés par les inducteurs/
inhibiteurs enzymatiques



TRANSPORT PASSIF



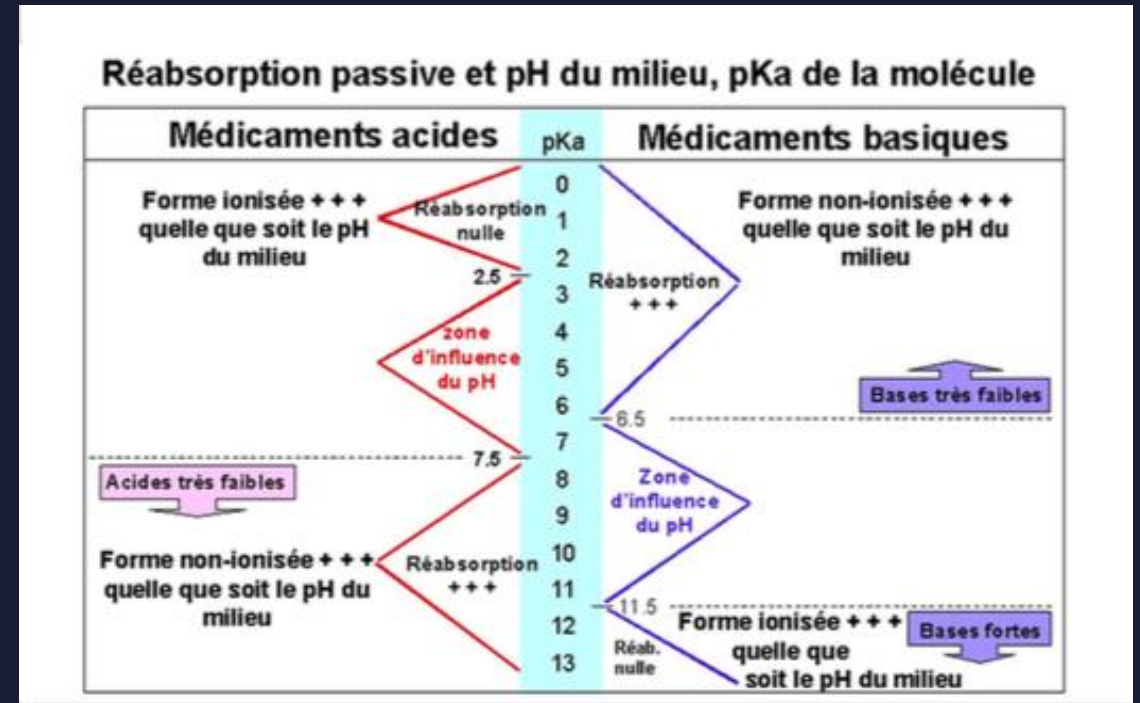
- Suit la loi de Fick (ou cinétique d'ordre 1)
- Pas d'énergie, pas d'ATP
- Dépend du gradient de concentration
- Non saturable, non spécifique, pas de compétition
- Concerne les molécules non liées, neutres/non ionisées, plutôt liposoluble, de petites tailles
- Plus fréquent que le transport actif

ROLE DU PH DU MILIEU ET PKA DU PA (TRANSPORT PASSIF)

Dans le cas d'un médicament dont l'ionisation dépend du pH → l'absorption va dépendre du pKa du PA et du pH du milieu:

- PA avec $pK_a = 2,5 - 7,5$: Absorbé en milieu acide
- PA avec $pK_a = 6,5 - 11,5$: Absorbé en milieu basique

Tout dépend de l'ionisation, si PA ionisé il ne traverse pas la membrane

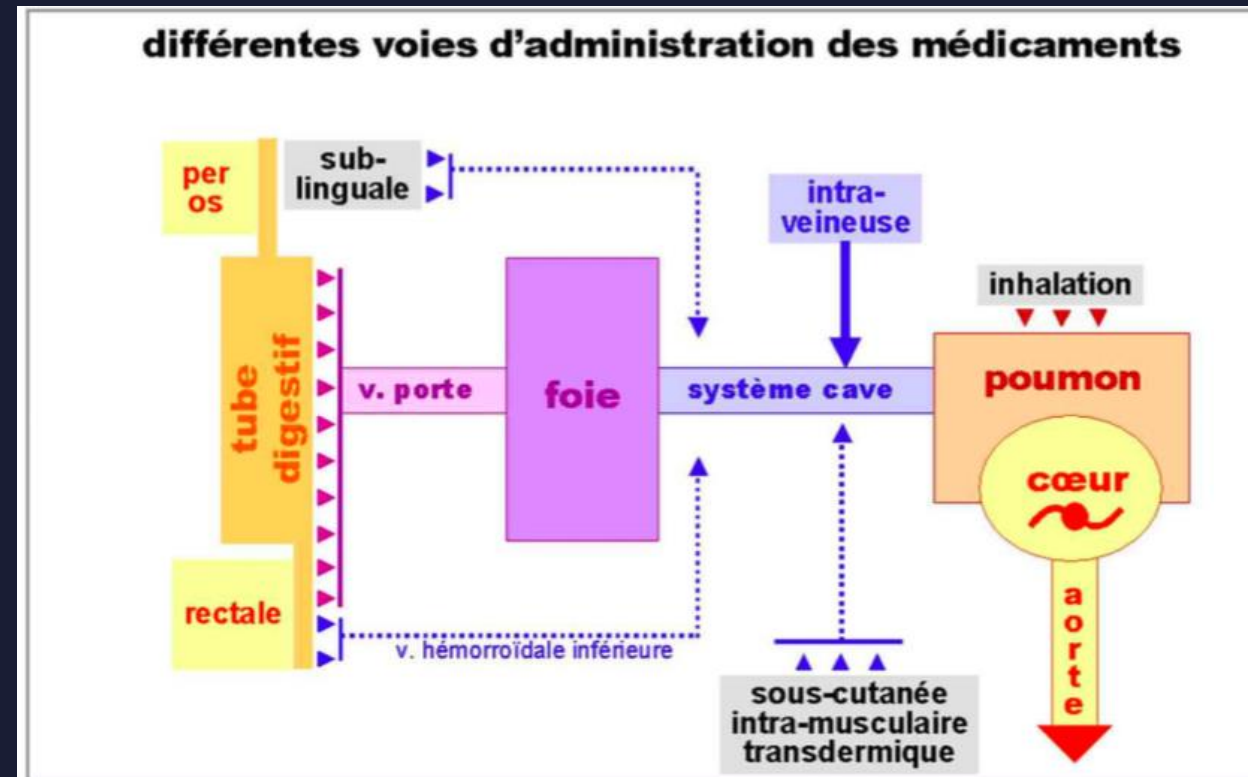


ABSORPTION



→ *L'étape d'absorption est liée au mode d'administration:*

- On distingue voie générale et voie locale (in-situ)
- On distingue la voie entérale et parentérale



ABSORPTION ENTERALE



TD → CIRCULATION PORTALE → FOIE → CIRCULATION GENERALE

Des processus physiologiques vont d'opposer au passage du PA du TD à la circulation systémique

- Métabolisme intestinale et hépatique
- Efflux par P-gP
- EPPH (⚠ EPPH ≠ Cycle entéro-hépatique)

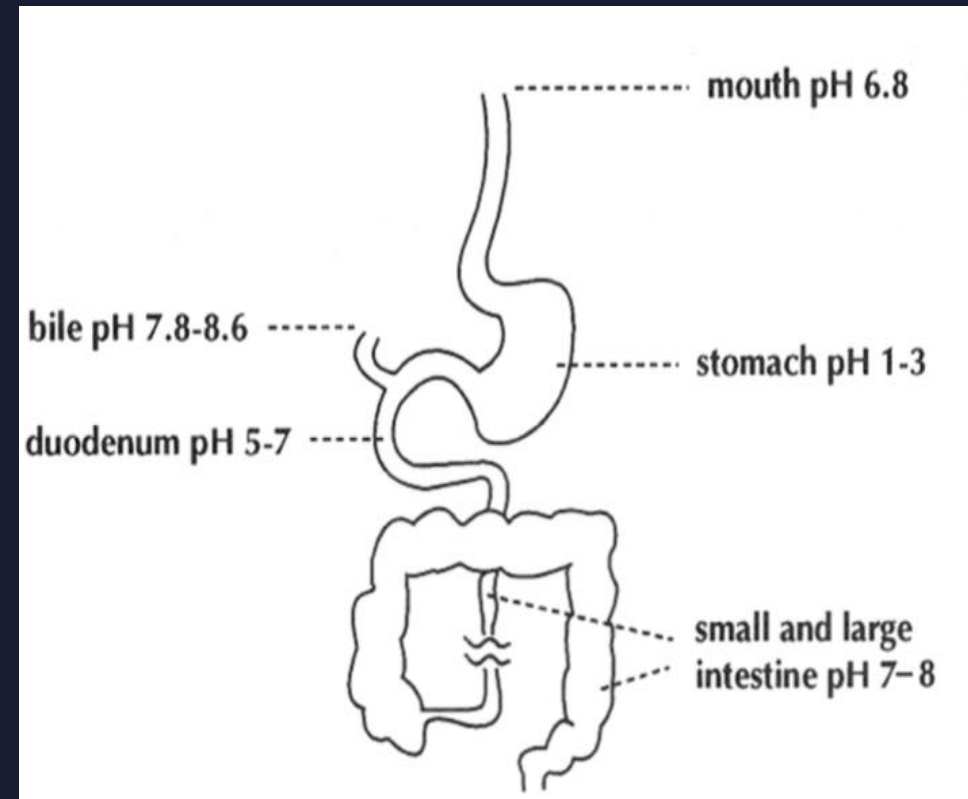
Les propriétés du patient (état du TD...) vont aussi influencer l'absorption

VOIE ORALE

Après dissolution du médicament, il va pouvoir être absorbé à tous les niveaux du TD

→ Attention aux contre-indications

→ La voie orale possède des avantages et inconvénients



PARAMETRE DE L'ABSORPTION :

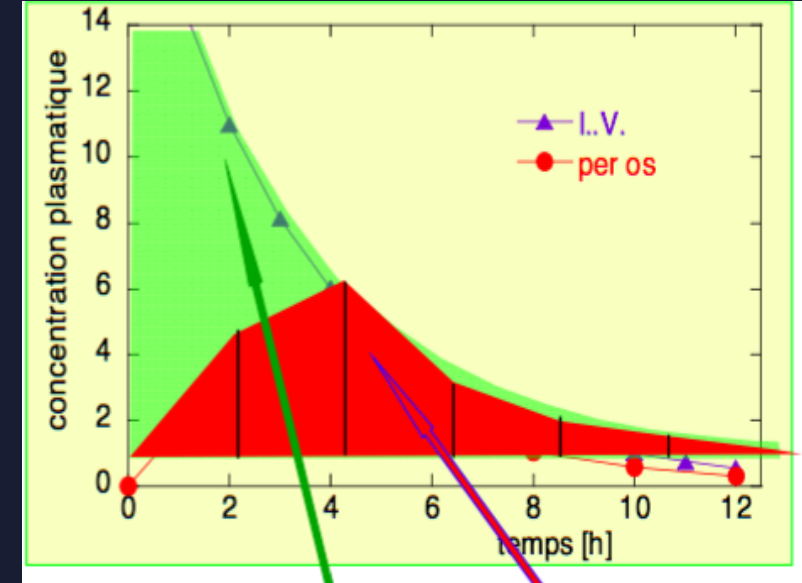
- Biodisponibilité = Quantité de PA qui est absorbé et la vitesse à laquelle il est absorbé dans la circulation générale

- Même dose...

$$\text{Biodisponibilité absolue } F = \frac{\text{ASC (d'une voie d'administration)}}{\text{ASC IV}}$$

- Dose différente...

$$\text{Biodisponibilité } F = \frac{\text{ASC per os} \times \text{dose IV}}{\text{ASC IV} \times \text{dose per os}}$$



- Biodisponibilité relative F' : la référence n'est pas la voie IV mais une autre voie d'administration, en générale plus ancienne, nommée voie princeps
- Bioéquivalence : Elle se définit par une biodisponibilité équivalente + ASC, Cmax, Tmax très similaires entre 2 PA



ABSORPTION PARENTERALE

- Voie intraveineuse (IV) :
- Voie intraartérielle (IA)
- Voie sous-arachnoïdienne
- Voie intra-péritonéale
- Voie péridurale
- Voie cutanée (transdermique, percutanée) :
- Voie bronchique :
- Voie pulmonaire (alvéolaire) :
- Voie trans-muqueuse (nasale, oculaire, sublingual, vaginale, rectale..)



- **IV** : voie de l'urgence
- **IM**: voie de l'urgence
- **Rectale** : voie de l'urgence pédiatrique
- **Sous cutanée** : pédiatrie
- **Orale**: plus courante et moins chère

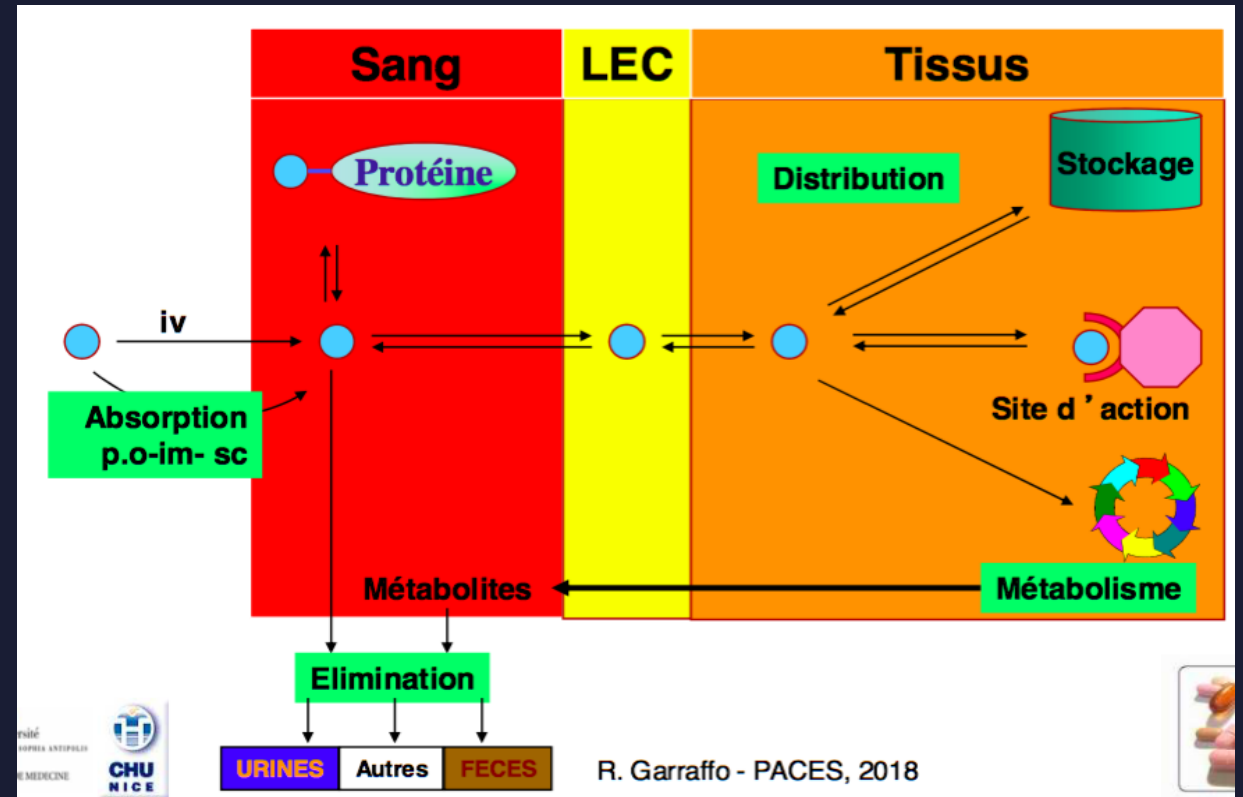


Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	<p>T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence</p> <p>Limites: volume injectable, pas de soluté huileux</p>
Orale	variable < 100%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

DISTRIBUTION



- Transfert et répartition du médicament à partir de la circulation sanguine vers les tissus et organes
- Paramètre: Volume de distribution
- On distingue distribution sanguine/plasmatique et diffusion dans les tissus



DISTRIBUTION SANGUINE



Médicament



Reste sous forme libre



Peut diffuser dans les tissus

Se lie à protéine
plasmatisque/élément figuré du sang



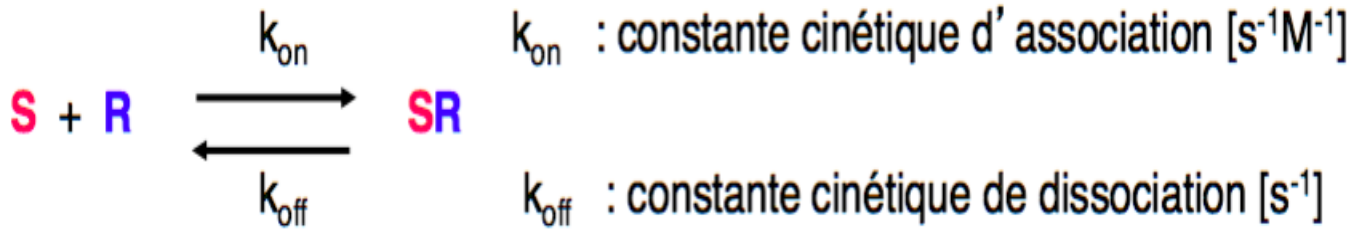
Liaisons covalentes, hydrogène,
ionique ou Van der Waals



Peut pas diffuser dans les tissus

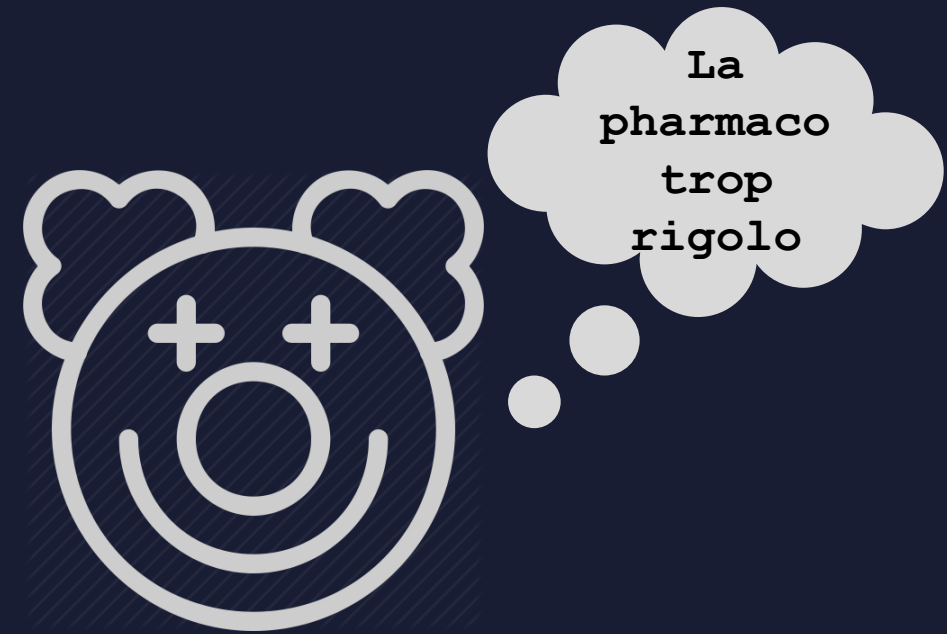
CINETIQUE D'ASSOCIATION ET DISSOCIATION

- k_{on} = Constante cinétique d'association
- k_{off} = Constante cinétique de dissociation



$$K = \frac{\text{Fraction liée}}{\text{Fraction libre} \times \text{protéine libre}} = \frac{K_{on}}{K_{off}}$$

Soit f la fraction liée, $f = \frac{\text{Médicament fixé}}{\text{Médicament total}}$ et la fraction libre $f_u = 1 - f$



DISTRIBUTION TISSULAIRE



→ Un médicament diffuse dans tous les tissus où il est capable de diffuser

Conséquences: Effet pharmacologique, stockage, EI voire toxique

La forme libre du médoc diffuse selon:

- Son affinité plus pour protéine ou tissu
- Son affinité pour un tissu en particulier
- Vascularisation de l'organe
- Structure de la barrière tissulaire

VOLUME APPARENT DE DISTRIBUTION

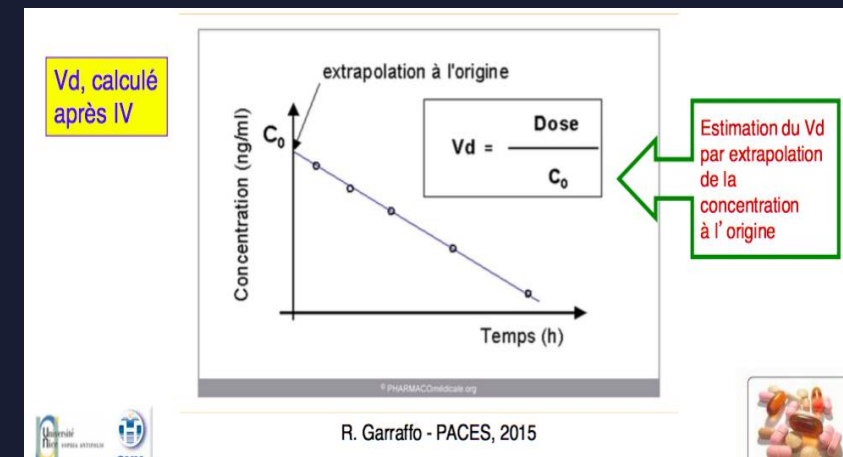
- Volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma

(On dit apparent du fait de son inexactitude sur le plan topographique)

- $V_d = \frac{\text{Quantité de médicament présent dans l'organisme}(Q)}{\text{Concentration au même moment}(C)}$

- $V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$

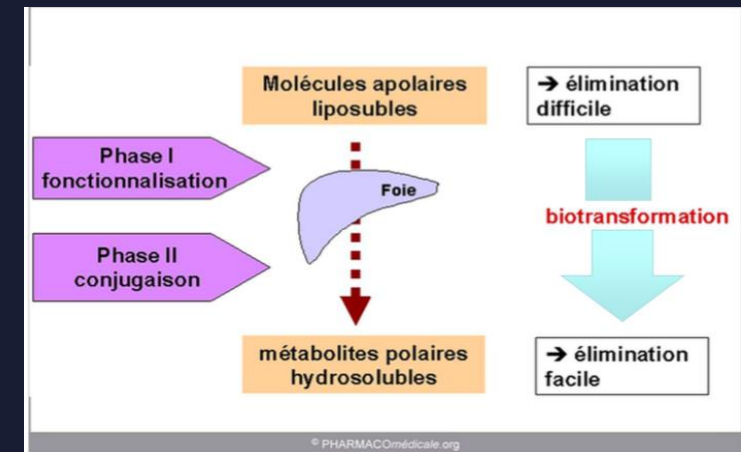
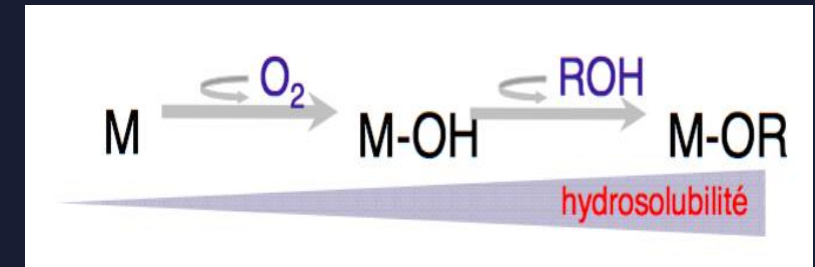
- $V_d = \frac{Cl}{K_e}$



METABOLISME



- Ensemble des biotransformations que va subir le médicament
- Objectif: Médicament → métabolite(s) plus hydrosoluble(s) et moins toxique(s)
- Foie ++
- Le métabolisme se fait selon 2 étapes:
 - Phase 1: fonctionnalisation
 - Phase 2: conjugaison

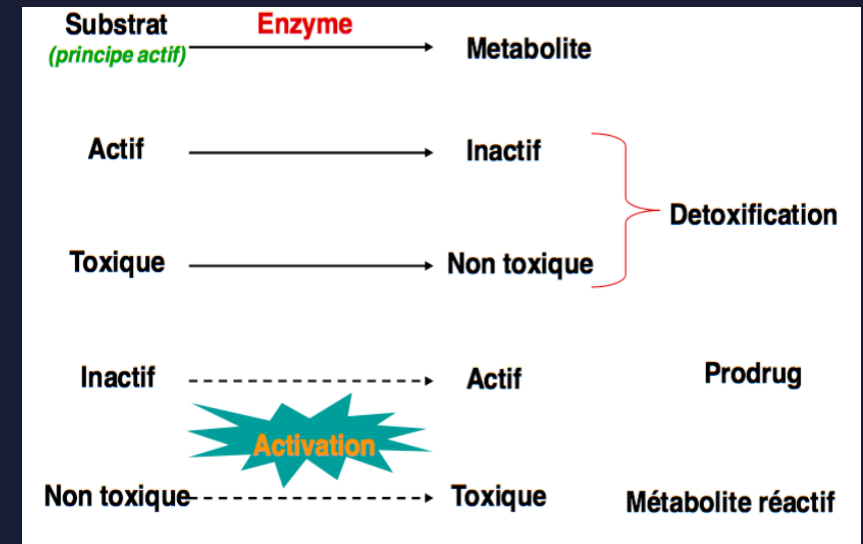


ENZYMES ET METABOLITES



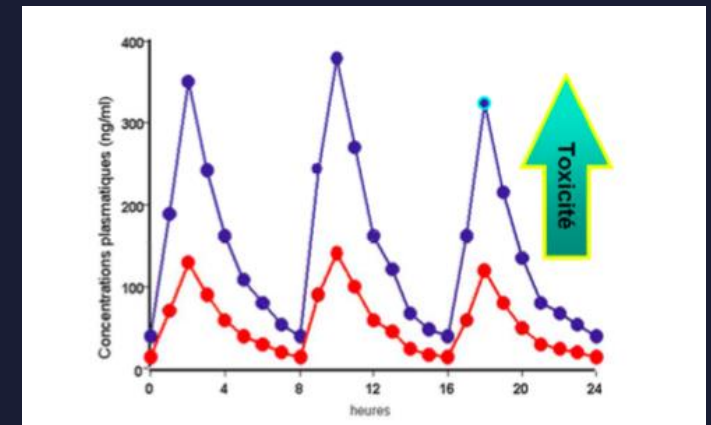
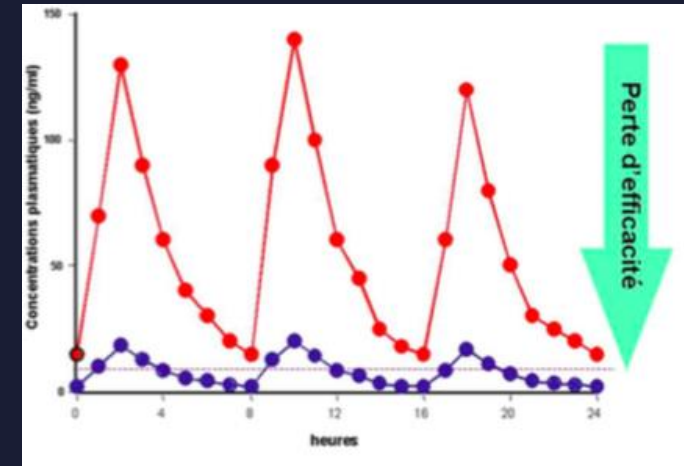
- Les enzymes responsables de ces biotransformations sont les **Cytochromes P450**:
→ Cytochrome P450 3A4 métabolise 50% des médicaments ++

- Les métabolites peuvent être :
 - Unique ou nombreux
 - Inactifs ou moins actifs que le - médicament initial
 - Aussi actifs ou plus actifs que le médicament initial
 - Toxiques



INDUCTION/ INHIBITION ENZYMATIQUE

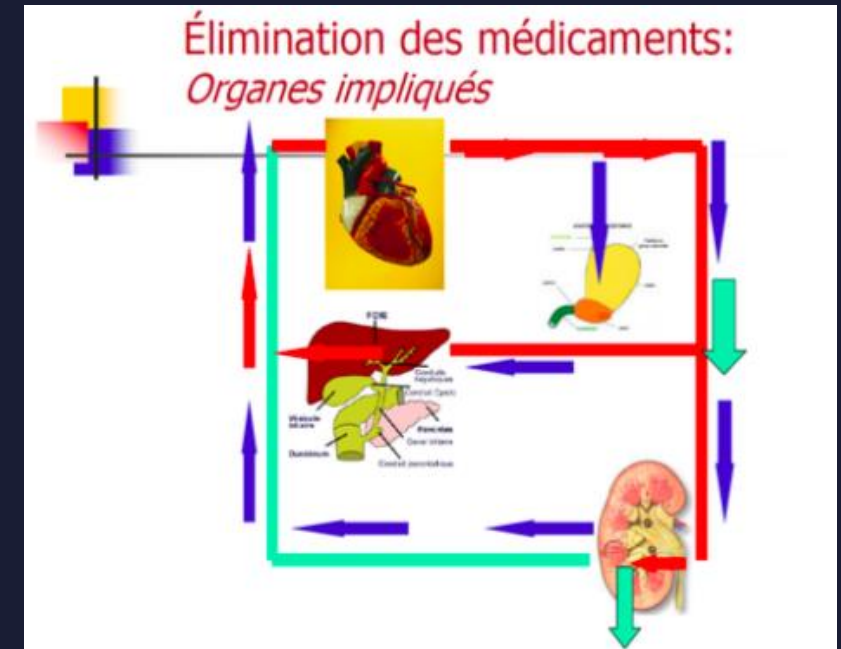
- Induction enzymatique (courbe bleue avec diminution de la concentration du PA)
- Inhibition enzymatique (courbe bleue avec augmentation de la concentration du PA)



ELIMINATION



- Principalement réalisé par deux émonctoires:
 - Rein (voie urinaire)
 - Foie (voie biliaire)
- Etape obligatoire ++
- Paramètres: Clairance (CL) et demi-vie ($T_{1/2}$)



CLAIRANCE ET DEMI VIE SONT LIÉS

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl}$$

- Cl permet d'évaluer la dose à administrer
- T_{1/2} permet d'évaluer le rythme d'administration



Posologie



CLAIRANCE

Volume de sang totalement épuré d'une substance par unité de temps (mL/min ou L/h)

➤ Clairance d'un organe : $CL_{\text{Organe}} = Q \times E$

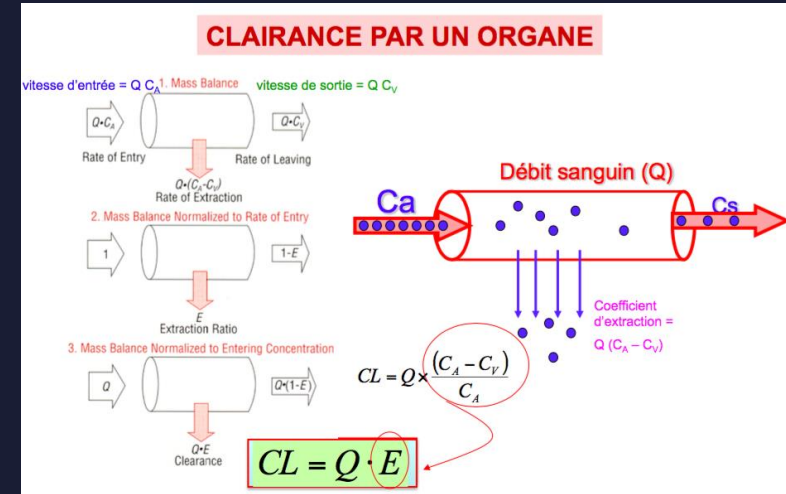
➤ Clairance systémique/sanguine totale:

• Somme des clairances de chaque organe

$$CL_{\text{Totale}} = CL_{\text{Hep}} + CL_{\text{Rein}} + CL_{\text{Autres}} = CL_{\text{Rein}} + CL_{\text{Non rein}}$$

• Graphiquement:

$$CL = \frac{\text{Dose}}{\text{Aire sous la courbe}}$$



CLAIRANCE HEPATIQUE



→ En ce qui concerne la fraction extraite, le médicament sera soit métabolisé ou excrété dans la bile

$$CL_{Hep} = CL_{métabolisme} + CL_{Excrétion\ biliaire}$$

→ Coefficient d'extraction hépatique

$E_H = \frac{fu \times CL_{in}}{Q_h + fu \times CL_{in}}$		
E faible : $E < 0,3$	$0,3 < E < 0,7$	E élevé : $E > 0,7$
Extraction hépatique <u>faible</u>	Extraction hépatique <u>modérée</u>	Extraction hépatique <u>élevée</u>
Élimination débit <u>INDépendant</u>		Élimination <u>débit-dépendant</u>
⇒ Dépend : <ul style="list-style-type: none">• Fraction libre• Clairance <u>int</u>	Dépend <ul style="list-style-type: none">• débit• fraction libre• clairance <u>int</u>	Dépend QUE du débit (facteur limitant)

CLAIRANCE INTRINSEQUE DU FOIE



Clairance Intrinsèque

⇒ Reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de l'influence du débit sanguin hépatique

⇒ Dépend :

- Coefficient de partage du PA entre sang/hépatocyte
- Taille du foie
- Somme des activités enzymatiques

$$CL_{in} = \frac{Q_H \times E_H}{1 - E_H}$$

ELIMINATION RENALE



- Principale voie d'extraction des médicaments
- Dépend de :
 - Filtration glomérulaire (**sang** vers **urine**), passif pour « toutes » les molécules
 - Réabsorption tubulaire (**lumière du néphron** vers le **sang**), passif en fonction du pH.
 - Sécrétion tubulaire (**liquide périrubulaire** vers **urine définitive**), actif grâce au transporteur

$$CL_{\text{rénale}} = CL_{\text{FG}} + CL_{\text{SEC}} - CL_{\text{Réabs}}$$

DEMI_VIE



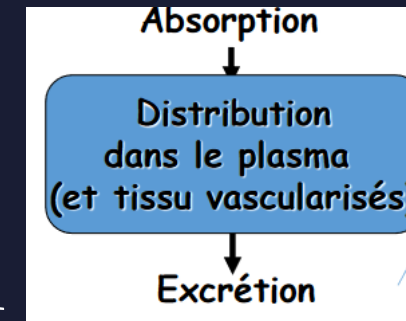
- C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du PA soit diminuée de moitié

Déterminée:

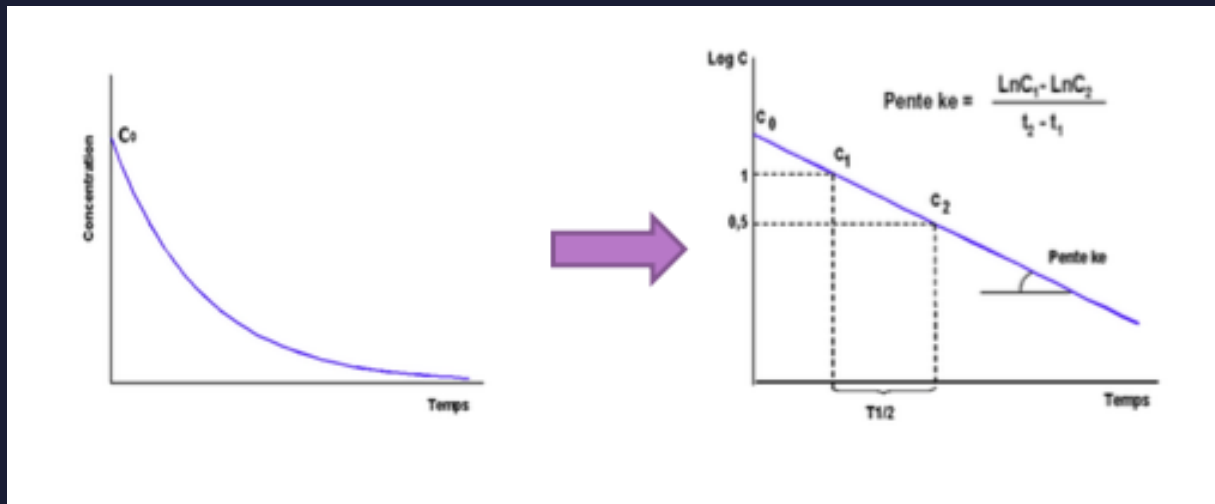
- Graphiquement: courbe en échelle semi-logarithmique
- Résolution d'équation si système monocompartimental (\neq bicompartimental)

DEMI-VIE

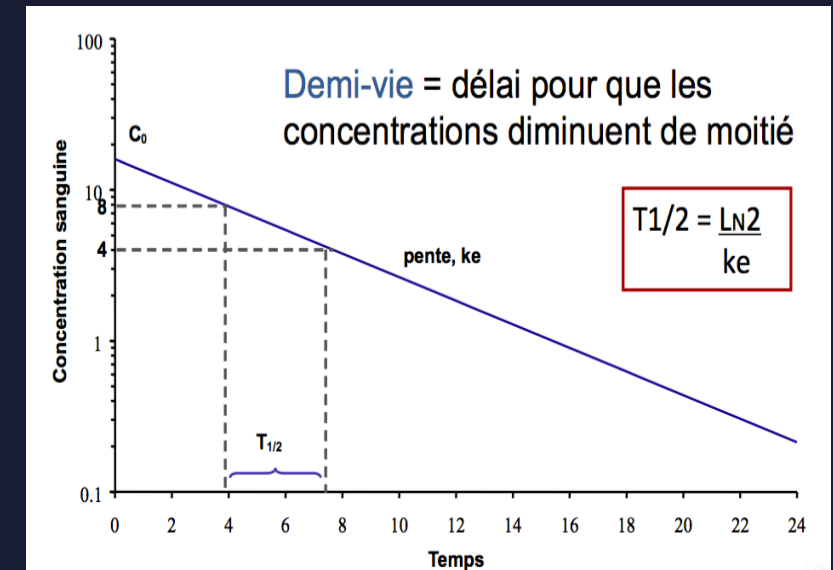
Modèle mono-compartmental



Graphiquement (échelle semi-logarithmique)

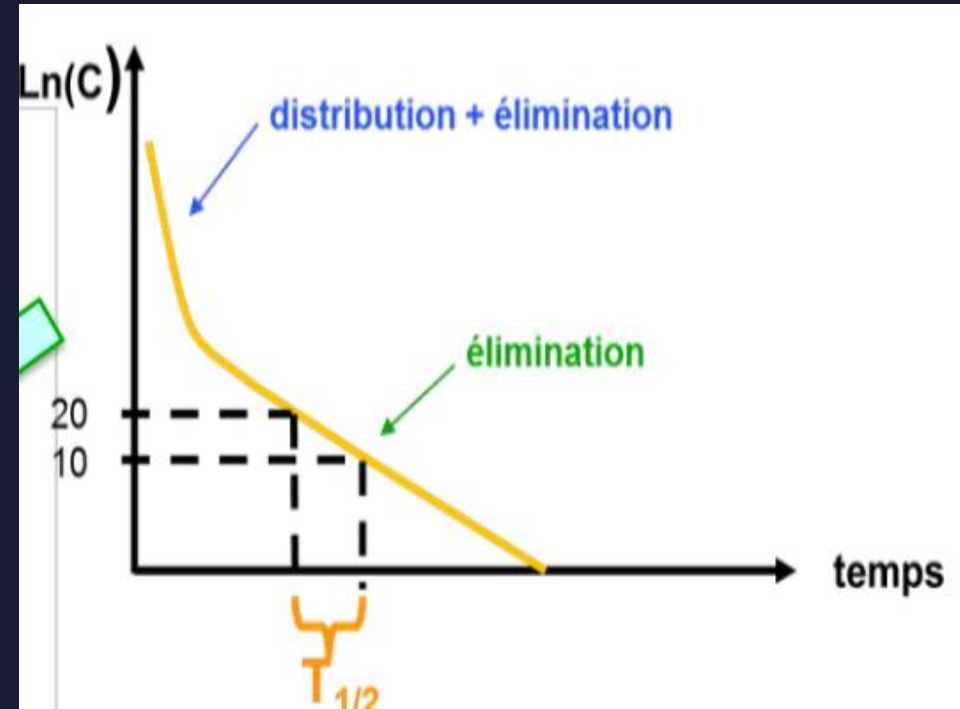
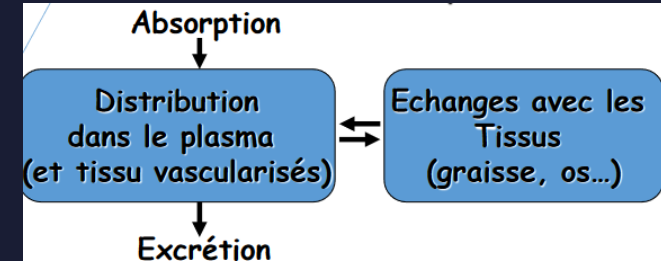


Résolution d'équation (système monocompartimental)



DEMI-VIE

- Modèle bicompartimental:
 - Phase 1 : distribution + élimination
 - Phase 2 : Elimination seulement (*la « vraie » demi-vie sera calculée sur cette portion*)



RELATION ENTRE PLUSIEURS PARAMETRES



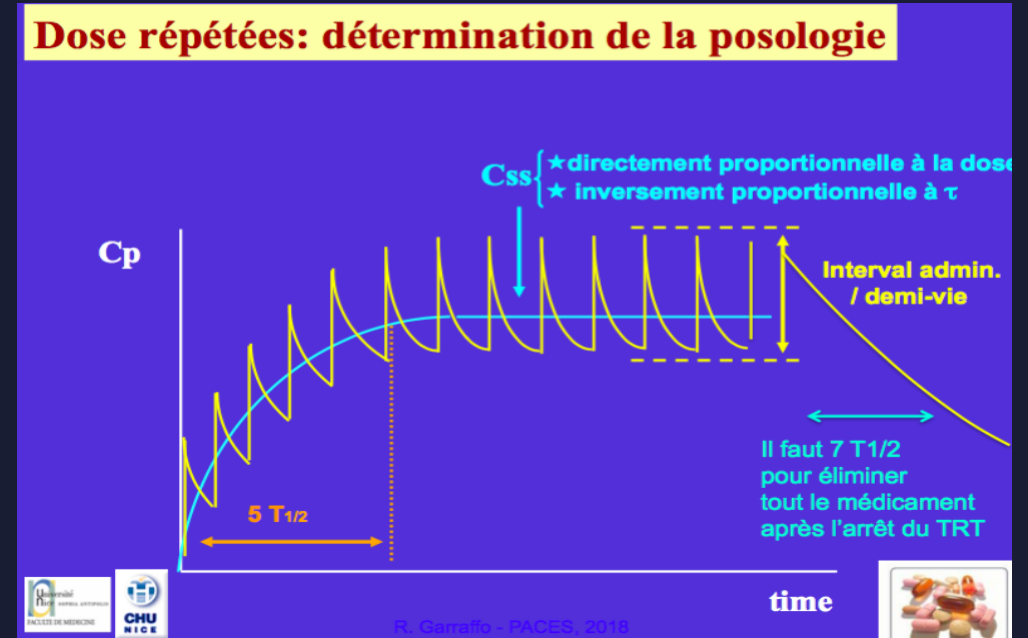
$$\bullet CL = K_e \times V_d \qquad V_d = \frac{CL}{K_e} \qquad T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{CL}$$

→ Plus le V_d est grand et plus le médicament se distribue dans les tissus : la clairance sera ainsi plus faible et la demi-vie plus grande

ADMINISTRATION DOSES REPETEES



- On atteint un certain équilibre au bout de 5 demi-vies ++
- La concentration à l'état d'équilibre est proportionnelle :
 - Vitesse de perfusion
 - Demi-vie
 - Volume de distribution
- Quand le patient arrête le médicament, il faut 7 demi-vies pour qu'il n'y ait plus de médicament dans l'organisme



→ Il faut alors étudier la pharmacocinétique du médicament pour définir : une dose et un intervalle d'administration (la posologie)



SYNTHESE DE LA PHARMACOCINETIQUE



- Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- Comprendre les étapes ADME dans l'organisme
- Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques de l'individu
- Établir la posologie = dose + rythme d'administration



THE END
(MERCI)