

PHARMACOCINETIQUE



Qu'est ce qu'un médicament ?

Médicament = principe actif + excipients

PA = ce qui agit

Excipient = ce qui aide à faire passer

Dose unique ou dose répétée, si dose répétée
→ **POSOLOGIE**

Posologie = dose + rythme

Plusieurs galéniques : comprimé, sirop, injection...



Quel est le but d'un médicament ?

Le but ultime c'est d'avoir un effet thérapeutique.

Pour avoir cet effet, il va devoir rentrer dans le corps, atteindre sa cible et commencer son action.

Ça se fait en plusieurs phases :

biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique.



Phase biopharmaceutique

Souvent, le médicament est donné en comprimé. Il doit devenir solution pour agir.

2 étapes :

- ❖ désintégration = libération → particule
- ❖ dissolution → solution (obligatoire ++)



Phase pharmacocinétique

La pharmacocinétique c'est l'effet de l'organisme sur le médicament.

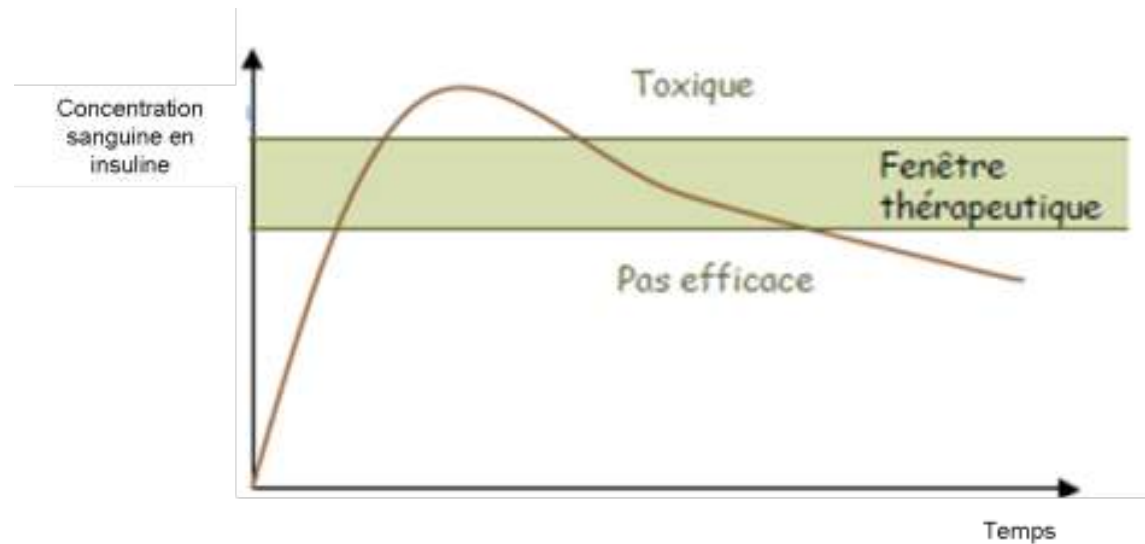
Ça se découpe en étapes ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.

Phase pharmacocinétique



On administre une dose de médicament, on mesure la concentration dans l'organisme, on voit comment ça évolue. C'est cette relation dose concentration qu'on étudie (et qu'on complétera avec la relation dose effet de la pharmacodynamique). On va travailler sur tout ce qui peut influencer la concentration du médicament/PA dans le corps, selon chaque patient.

Notre but est d'être dans ce qu'on appelle l'index thérapeutique du médicament, trop peu de médicament c'est inefficace et donc inutile, trop ça peut être toxique.



Franchissement des barrières biologiques



Plusieurs types de passages :

- ❖ Transmembranaire
- ❖ A travers les pores
- ❖ Paracellulaire

Selon son poids moléculaire, sa conformation spatiale, son état d'ionisation, son hydrosolubilité/liposolubilité, sa liaison aux protéines, le médicament peut passer ou être bloqué.

Plusieurs types de transports :

- ❖ Actifs
- ❖ Passifs

Transports actifs

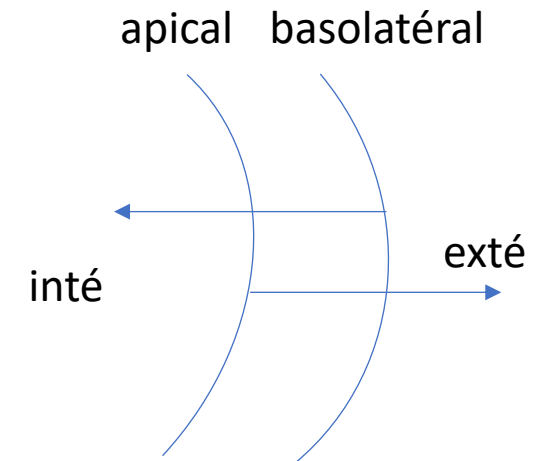


Caractéristiques du transport actif :

- ❖ Suit la cinétique de Michaelis et Menten (pompe, énergie)
- ❖ Indépendant du gradient de concentration
- ❖ Spécifique
- ❖ Saturable
- ❖ Compétitif
- ❖ 2 types : influx et efflux

Influx :

Famille SLC, OAT ou OCT, en position basolatérale de la cellule = extérieur de membrane.



Efflux :

Famille ABC, MRP, P-gP codés MDR, en apical = intérieur de membrane et limitent l'absorption des médicaments

Transports passifs



Caractéristiques du transport passif :

- ❖ Suit la loi de Fick
- ❖ Dans le sens du gradient de concentration
- ❖ Pas besoin d'énergie
- ❖ Pas spécifique
- ❖ Pas saturable
- ❖ Pas compétition
- ❖ Plus fréquent

Maintenant pour la partie sympathique... 😊

Transports passifs : passage dans le sang



Les molécules passent mieux quand ils sont liposolubles, sous forme libre et non ionisé.

Médicament en solution = électrolyte

Médicament = acide ou base faible (JAMAIS FORT), capte ou cède des protons, la base capte l'acide cède.

Milieu acide (estomac), le médicament basique va capter les protons que le milieu cède. En captant ce proton, il devient -. Un médicament acide dans un milieu basique (intestin) cède un proton au milieu, devient +. Ce petit + ou -, c'est l'état ionisé.

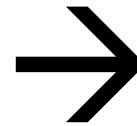
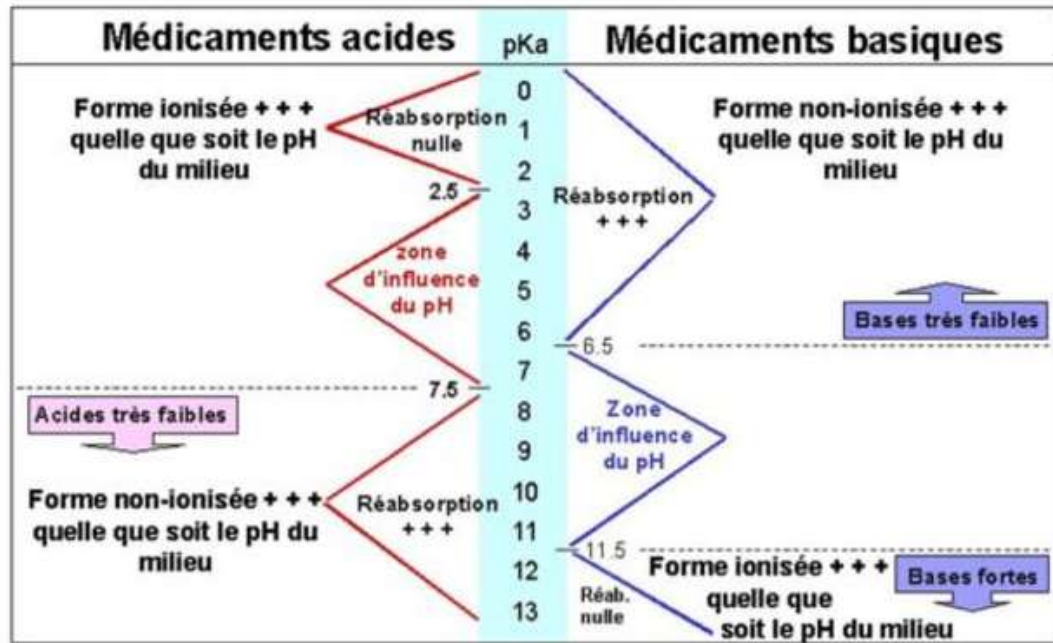
Dans cet état, le médicament est soluble et ne **PASSE PAS LES BARRIÈRES**, on peut pas l'absorber.

Donc non ionisé = absorbable.

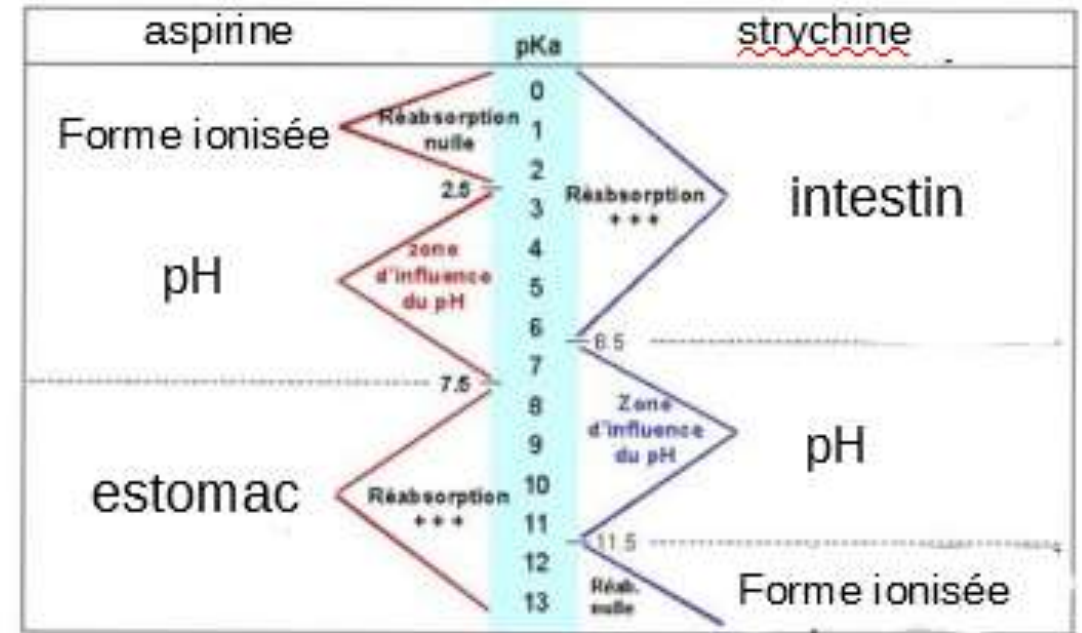
Transports passifs : passage dans le sang



Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



Autres transports



- ❖ Actif indirect que vous reverrez en biophy plus en détail
- ❖ Exocytose ou endocytose que vous détaillerez en biocell :)

Maintenant on va faire ça étape par étape

Absorption



💡*Cette étape n'existe pas si on passe par IV💡*

Absorption = passage du médicament dans le sang.

- ❖ Voie générale : passe dans la circulation sanguine : IV (en urgence, c'est LA voie de référence), IA, sous cutanée, IM, nasale, sublinguale, orale, rectale (passage possible par les veines hémorroïdaires pour shunter le passage par le foie).
- ❖ Voie locale : concentration de PA à un endroit précis : inhalée (possible systémique), oculaire, cutanée ou transdermique, intra-articulaire, intra-thécale.

Absorption



On distingue les voies entérales qui passent par le td, et les voies parentérales en dehors du td. L'absorption digestive dépend du médicament, de la membrane biologique, de la galénique, du patient.

Voie entérale :

Passage passif du td à la circulation portale.

Différents processus s'y opposent :

- ❖ Métabolisme
- ❖ EPPH (=/= cycle entéro hépatique)
- ❖ Efflux

exemple

Voie orale :

Dissous dans l'estomac ou l'intestin, + ou – rapidement selon hydrosolubilité/galénique, passe le td → sang (passif ou actif).

La fraction qui passe =

biodisponibilité orale

La voie orale a des contre indications de types pathologiques ou pharmacologiques. Elle a des avantages et des inconvénients.

Absorption



Voie parentérale :

Obligatoire pour les molécules qui ne peuvent pas être absorbées, ou celles inactivées par le tube digestif, ou quand l'état du patient ne permet pas d'utiliser la voie orale. Attention : potentiel problème septique, intolérance, douleur.

Il y a beaucoup de voies parentérales :

- ❖ **IV**
- ❖ **IM** ou sous cutanée
- ❖ Intra-artérielle
- ❖ Sous-arachnoïdienne
- ❖ Intrapéritonéale
- ❖ Périidurale

- ❖ Cutanée
 - ❖ Sublinguale
 - ❖ **Rectale**
 - ❖ Vaginale
 - ❖ Nasale
 - ❖ Oculaire
 - ❖ Auriculaire
 - ❖ Pulmonaire
 - ❖ Bronchique
- transmuqueuse
- inhalée

en rouge : les voies de l'urgence

Absorption



Encore un petit point à aborder : la biodisponibilité, c'est la quantité de médicament qui à partir de son site d'administration va arriver dans le sang (+ élevée = le top). La référence : IV (=100%), celle des autres sont variables.

Biodisponibilité d'un médicament oral :

- ❖ Dans le td : 100%
- ❖ Traversée de la membrane digestive + sucs digestifs + CYT P450 + P-gP → pertes : 70%
- ❖ Passage par le foie → biotransformation : 30%

Tout le long on calcule les pertes en mesurant la concentration de PA en fonction du temps.

$$Bd F = Fa \times Fg \times Fh$$



Absorption

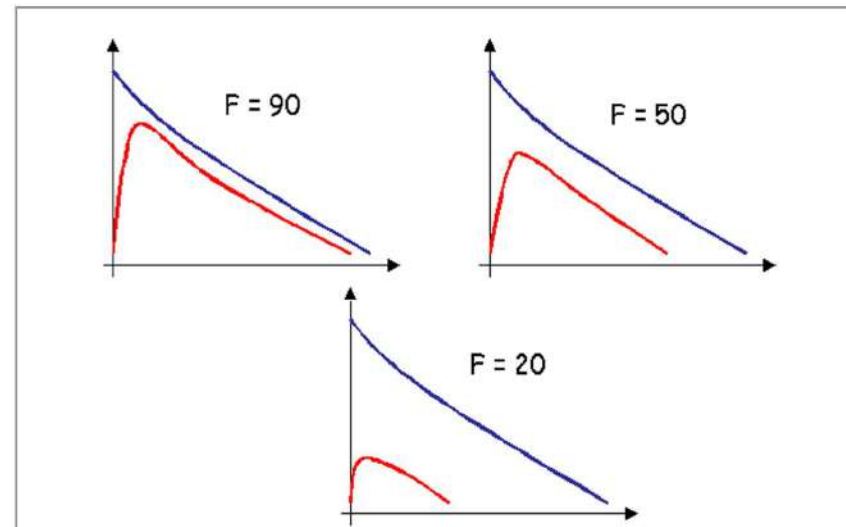
La biodisponibilité c'est la fraction de la dose de médicament qui arrive dans la circulation générale et la vitesse à laquelle elle y parvient.

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

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

Si elle est d'ordre 1 : top 100% passe, si d'ordre 0,5 50% passe

On adapte la dose pour arriver à corriger la différence, compenser



Absorption



Générique : nécessité bioéquivalence, même biodisponibilité.

On compare :

- ❖ l'AUC
- ❖ le T_{max}
- ❖ la C_{max}

Le générique et le princeps doivent avoir le **même comportement**.



Distribution

Distribution = processus de transfert réversible du PA de la circulation sanguine à l'ensemble des tissus et organes, donc passage du **sang aux tissus**

Quantifiée par le volume apparent de distribution (Vad).

Sang = vecteur qui emmène le médicament dans les tissus.

Distribution



2 niveaux de distribution :

- ❖ Au sein même du sang (fixation aux protéines circulantes)
- ❖ Tissulaire (dans l'ensemble, dans les graisses, ciblé...)

La liaison aux protéines est réversible, il y a un équilibre entre fraction liée et libre.

+ le médicament se distribue, + longtemps il reste dans l'organisme, il y a un lien direct entre V_d et demi vie d'élimination ($T_{1/2}$).

$$CL = K_e \times V_d$$

$$V_d = \frac{CL}{K_e}$$

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

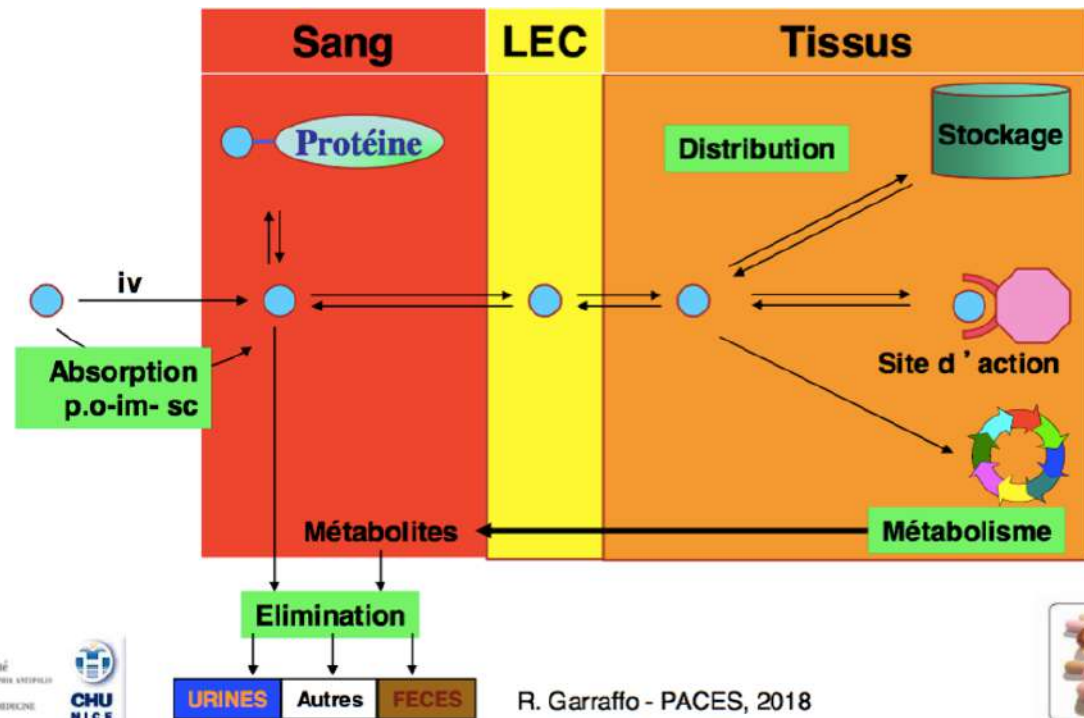
Distribution



La distribution permet de comprendre :

- ❖ les différences de rapidité d'action entre différentes molécules
- ❖ explique la rémanence
- ❖ oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible
- ❖ influence la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination

Le médicament n'est distribuable que sous forme libre, et la plupart de ses actions sont réversibles.



Distribution



Forme libre :

- ❖ Diffusible
- ❖ Active
- ❖ Éliminable
- ❖ Non saturable

Forme liée :

- ❖ Non diffusible
- ❖ Pas active
- ❖ Pas éliminable
- ❖ Saturable
- ❖ Libérée progressivement

La liaison aux protéines est réversible = dynamique (sauf cas exceptionnel). Les médicaments auront différentes affinités pour les protéines (faible/forte), indiquant si ils seront + ou – facilement libérés.

Distribution



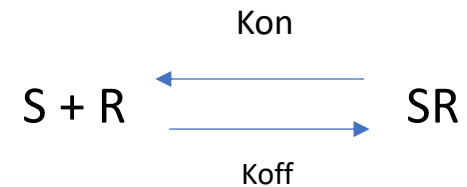
Tout ça suit un équilibre appelé **loi d'action de masse**.



Différents types de liaisons rentrent en jeu :

- ❖ Force de van der Waals (faible, facilement libérable)
- ❖ Force ionique
- ❖ Liaisons hydrogènes
- ❖ Liaisons covalentes (très fortes, quasi irréversibles)

Suit la cinétique d'association/dissociation :



Distribution



Plus la constante d'association est forte par rapport à la constante de dissociation plus la force de liaison du PA avec sa protéine est importante.

Formules à retenir :

$$K = \frac{[Fraction\ liée]}{[Fraction\ libre][Protéine\ libre]} = \frac{k_a}{k_d}$$

$$f = \frac{[médicament\ fixé]}{[médicament\ total]} \text{ et } f_u = 1 - f$$

Distribution



Il existe différentes protéines auxquels les médicaments peuvent se lier :

- ❖ Albumine
- ❖ α -1-glycoprotéine acide
- ❖ γ -globulines
- ❖ lipoprotéines

! Interactions possibles, sur les protéines et les cibles d'ailleurs.

La forme libre diffuse dans les tissus selon son affinité tissu/protéine, son affinité pour un tissu particulier (accumulation), ses caractéristiques physico chimiques, l'irrigation des organes, la structure de la barrière tissulaire...

Distribution

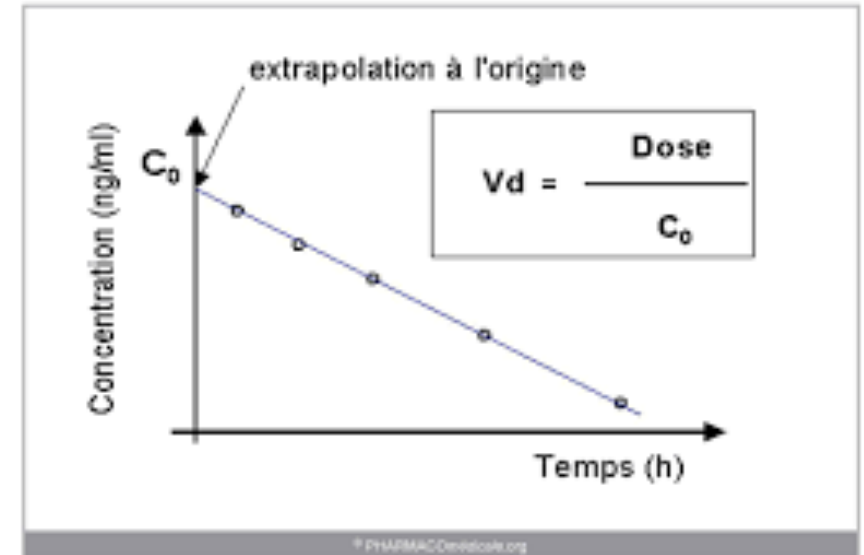
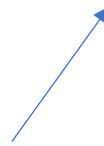


Paramètre de la distribution : **Volume apparent de distribution**

Calculé par injection IV :

$$Vd = \frac{dose}{C_0}$$

En litres ou L/Kg





Métabolisme

= biotransformation, \nearrow hydrosolubilité du médicament pour \searrow toxicité et commencer l'élimination

2 phases :

- ❖ Fonctionnalisation
- ❖ Conjugaison

Métabolisme



Fonctionnalisation :

Création ou modification d'un groupe fonctionnel. Passe par oxydation, réduction, hydrolyse.

Conjugaison :

Le médicament se lie à une molécule endogène, une enzyme de type :

- ❖ UDP-glucuronyl-transférases
- ❖ Sulfo-transférases
- ❖ N-acétyl-transférases
- ❖ Gluthation-S-transférases

Le PA est métabolisé en métabolites avec leur propre pharmacocinétique. Ils peuvent être nombreux, inactifs, moins actifs, aussi actifs, plus actifs, toxiques.

Interactions médicamenteuses



Induction enzymatique

Certains médicaments induisent les CYP450 et \nearrow la capacité métabolique, donc \searrow les concentrations et baisse l'efficacité (sauf si prodrogue).

Inhibition enzymatique

Certains réduisent le métabolisme en bloquant les CYP450, cela \nearrow les concentrations du médicament et \nearrow son efficacité/toxicité (sauf si prodrogue).

Les cytochromes P450 sont les enzymes du métabolisme.

Ils sont de plusieurs types :

- ❖ 3A4 (+ courants)
- ❖ 2D6 (codéine \rightarrow morphine)
- ❖ 2C19 (métabolise l'oméprazole)



Elimination

Etape finale = excrétion, indispensable et obligatoire (la seule). Sous forme inchangée ou métabolite.

Elle est caractérisée par la demi vie d'élimination et par la clairance.



Élimination rénale

3 étapes :

- ❖ 1^{ère} étape : filtration glomérulaire (passage sang → urine, passive, limité par le poids moléculaire ou le liaison à une protéine)
- ❖ 2^{ème} étape : réabsorption (urine → sang)
- ❖ 3^{ème} étape : sécrétion (plasma → urine, complète la 1^{ère} étape, active, nécessite de l'énergie, risque saturation et compétition).

La clairance détermine la dose, la demi vie détermine le rythme d'administration +++

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



Elimination hépatique

Elimination biliaire ou intestinale, qui suit le cycle entéro-hépatique.

Crée une recirculation et la présence dans l'organisme est du coup plus longue.

$$Cl_{in\text{foie}} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

E<0,3	0,3<E<0,7	E>0,7
Coeff extraction faible	Intermédiaire	Coeff extraction fort
Débit pas majeur, Cl H dépend de la fraction libre et de Cl intrinsèque	La clairance dépend de la fraction libre, Cl intrinsèque et débit	Dépend que du débit qui est le facteur limitant

Elimination



2 paramètres sont à retenir pour les QCMs :

- ❖ **5 demi-vies** : temps qu'il faut pour arriver à l'équilibre
- ❖ **7 demi-vies** : temps qu'il faut pour éliminer 99% du médicament du sang/de l'organisme

$\frac{1}{2}$ vie : le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié.

Pour les autres formules, allez voir la fiche récap 😊



Phase pharmacodynamique

L'étude des effets du médicament sur le corps humain et de son mécanisme d'action sur le corps humain.

L'objectif est de comprendre ce qu'il se passe entre la dose qu'on administre et la réponse qu'on obtient.

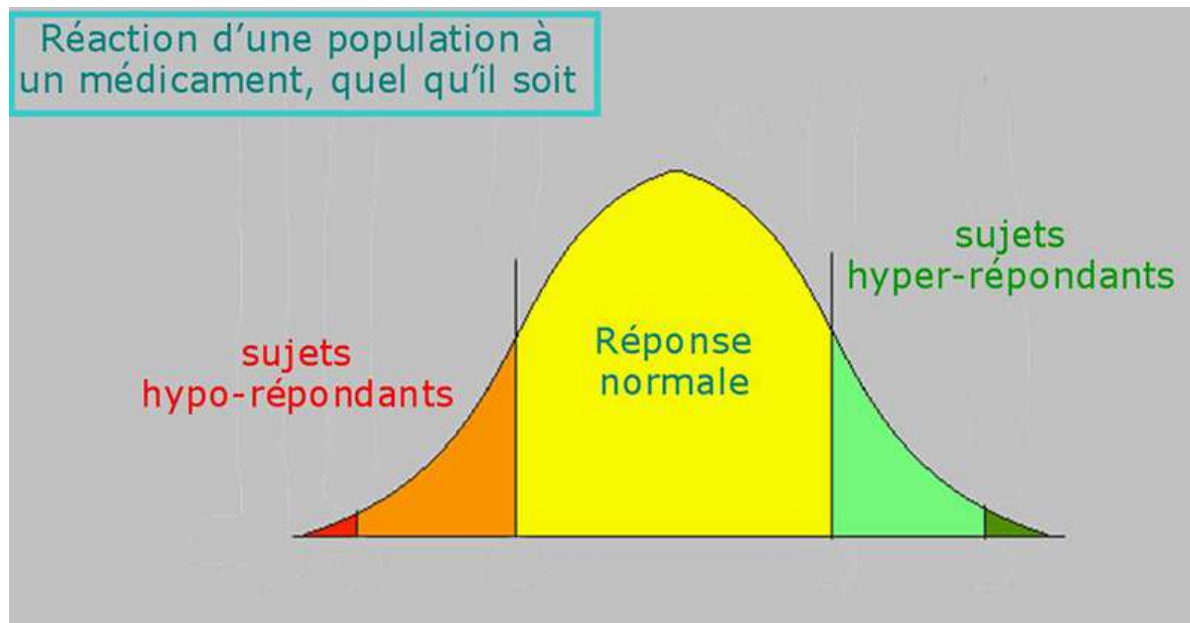
Pharmacodynamie



Le PA va sur son site d'action pour obtenir une réponse pharmacodynamique : **l'effet thérapeutique** 😊

Quand on étudie la courbe dose-réponse d'une population on se retrouve avec une courbe de Gauss (cc la biostat <3). On a des patients à réponse faible (peu), des patients à réponse moyenne (majorité) et des patients à réponse maximale (peu).

Tout le monde ne réagit pas pareil → nécessité de **s'adapter**



Pharmacodynamie



Fonctionnement : clé-serrure. On peut avoir des actions agoniste ou antagoniste

On étudie les interactions en tenant compte des différents types de récepteurs et des caractéristiques de la liaison. Et on le fait à travers des courbes dose-réponse, agoniste/antagoniste, sélectivité, variabilité de la réponse et notion de la marge thérapeutique.

Différents types de récepteurs : protéines dans la membrane cellulaire ou à l'intérieur de la cellule

❖ Récepteur nucléaire : à l'intérieur de la cellule et fixation sur l'ADN après liaison pour modifier la synthèse de protéine

❖ Récepteur transmembranaire :

- Canal ionique
- Couplé aux protéines G : seconds messagers
- Couplé à une enzyme

Pharmacodynamie



La liaison réversible entre le médicament et le récepteur peut-être :

- ❖ Spécifique : forte affinité, induit effet et saturable
- ❖ Non spécifique : faible affinité, pas d'effet, non saturable

Les facteurs de variabilité peuvent être une diminution du nombre de récepteur (down régulation), augmentation du nombre de pompe d'efflux (up régulation), modification dues à une désensibilisation (génétique ou acquise).

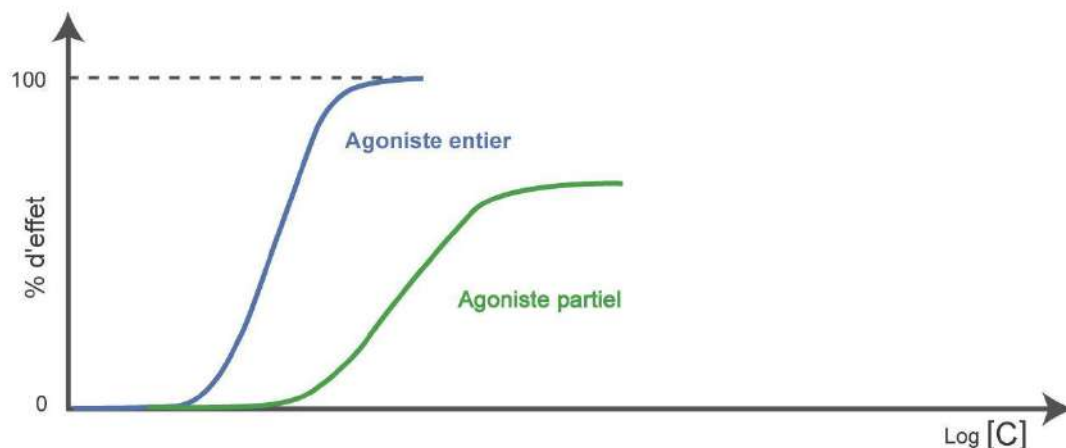
Sur les courbes dose-réponse on a une dose seuil, une dose efficace 50 (50% de l'effet) et une dose maximale qui si elle est dépassée entraîne des effets toxiques. Plus la pente est faible plus le mdc est maniable.

Pharmacodynamie



Médicament agoniste :

Provoque un effet qui sera le même que le médiateur naturel lors de sa liaison. Il peut-être pur/entier en donnant l'effet maximum ou partiel. Si l'affinité augmente, la puissance augmente.



Médicament antagoniste :

Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui bloque l'action du médiateur endogène (empêche sa liaison au récepteur). Il peut être compétitif (même site que l'endogène → réversible) ou non (diminution affinité et effet → irréversible).

Pharmacodynamie



Sélectivité : mdc → action → effet → utilité, peut être absolue mais rare. Il est sélectif si l'affinité est **100 fois supérieure** à l'affinité pour les autres récepteurs.

Rapport efficacité/toxicité : due à des facteurs pk, PD, idiosyncratiques ou allergiques, variabilité intra-individuelle : état physiologique, pathologique, interaction médicamenteuse, sensibilité réceptorielle et les effets du mdc.

Tolérance : diminution de l'effet par habitude, on doit augmenter les doses.

Dépendance : syndrome de sevrage lors de l'arrêt du traitement.

LA FIN

Bisous les loulous, hésitez pas à télécharger la fiche, poser des questions <3

