

# PHARMACOCINETIQUE



## Qu'est-ce qu'un médicament ?

Un médicament c'est le principe actif et les excipients. Le PA c'est la substance à activité pharmacologique, en gros c'est ce qui va agir, les excipients c'est ce qui aide à l'administration, le sucre pour que ça passe mieux.

- ♥ 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... tout dépend de l'effet qu'on veut et de l'état du patient.

## 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 :

C'est une partie très rapide, parce que le prof l'aborde vraiment peu, c'est juste pour que vous ayez quelques notions.

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

### 2 étapes :

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

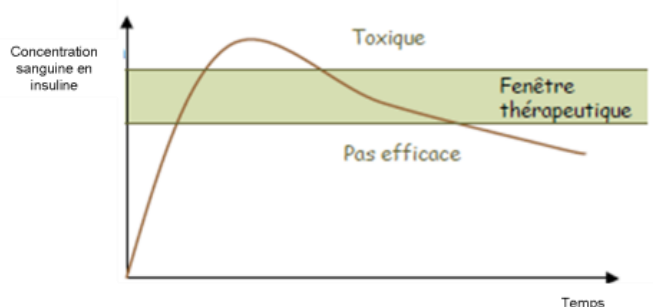
C'est tout voilà. Maintenant pour le vif de notre sujet : la [pharmacocinétique](#).

## Phase pharmacocinétique :

La pharmacocinétique c'est l'effet de l'organisme sur le médicament. Ça se découpe en étapes ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination. Elles sont concomitantes : c'est à dire qu'elles ont lieu toutes en même temps, ne sont pas toutes indispensables (A n'existe pas en voie IV). La **seule étape obligatoire** est l'**élimination**, elle est cruciale. Le médicament est absorbé, il passe dans le sang, dans les tissus, est transformé et éliminé.

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 complètera 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.



L'absorption contient une étape particulièrement importante : le franchissement des barrières biologiques. Quand on est sur un médicament donné autrement que par IV (type comprimé, sirop...), il rentre par la bouche, passe dans l'œsophage, dans l'estomac, et là il doit traverser pour passer dans le sang, pour ensuite être distribué dans le corps, là où on en a besoin. Il ne passe pas facilement.

#### 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 :

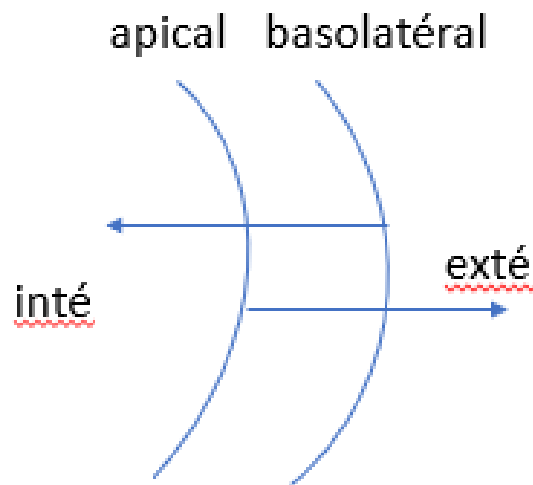
- ♥ Actifs
- ♥ Passifs

On va développer un peu ces transports :

#### Actifs :

- ♥ 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

Pour vous résumer ça plus facilement ça donne ça :



### Passifs :

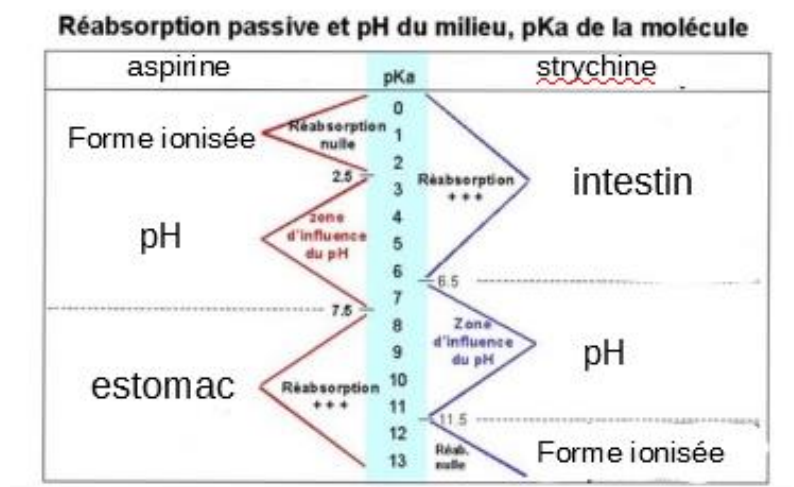
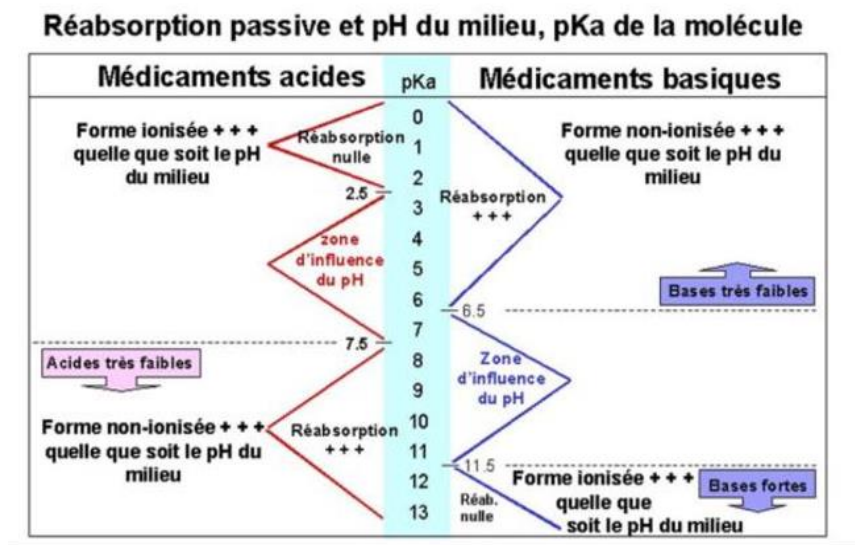
- ♥ Suit la loi de Fick
- ♥ Dans le sens du gradient de concentration
- ♥ Pas besoin d'énergie
- ♥ Pas spécifique
- ♥ Pas saturable
- ♥ Pas compétition
- ♥ Plus fréquent

Tout ça apprenez le par cœur c'est du qcm gagné facilement 😊

Les transports passifs sont plus fréquents on l'a dit, et d'ailleurs les molécules passent mieux quand elles sont liposolubles, sous forme libre et non ionisée (oui les termes font peur, on s'y attaque de suite). C'est le passage du tube digestif au sang qui se fait par transport passif le plus souvent, donc c'est super important.

Le médicament en solution est considéré comme un électrolyte, faites revenir vos cours de chimie sur la table. Le médicament est soit un acide soit une base faible (JAMAIS FORT), ils ont la capacité de capter ou de céder des protons, la base capte l'acide cède.

En milieu acide genre l'estomac, le médicament basique va capter les protons que le milieu cède. En captant ce proton, il devient -, comme dans le  $\text{Cl}^-$ , ça marche dans l'autre sens aussi, un médicament acide dans un milieu basique comme l'intestin cède un proton au milieu, devient + (genre  $\text{Na}^+$ ). 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. Retenez moi bien ça, ça tombe tellement souvent. On a un joli tableau pour illustrer, et sa version simplifiée 😊



Des fois d'ailleurs on joue avec ça, si on veut que le médicament agisse plus ou moins vite, on le fait être acide ou basique, pour qu'on puisse l'absorber dans l'estomac (vite) ou plutôt dans l'intestin (plus tard du coup). Il y a aussi d'autres types de transporteurs qui nous intéressent pas vraiment en pharmaco mais que vous développerez ailleurs : l'actif indirect que vous reverrez en biophy plus en détail, et celui par exocytose ou endocytose que vous détaillerez en biocell :)

Maintenant on va procéder en suivant les étapes de la pharmacocinétique : les étapes ADME.

## Absorption :

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

L'absorption c'est le passage du médicament dans le sang +++++

Il y a plusieurs voies possibles pour l'absorption des médicaments :

- ♥ 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.

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

Dans l'ordre : le métabolisme (cc la bioch) va biotransformer le médicament en métabolites + ou – actifs que la mol de départ, voire toxique. L'efflux on l'a déjà vu ☹

Maintenant l'EPPH : ça suit le cours d'une digestion normale, td puis sang puis foie puis re sang, et le foie va métaboliser tout ça avant que ça arrive dans la circulation générale (pour s'en débarrasser en fait). Cet effet, s'il rend les métabolites moins actifs, est à prendre en compte et même à bloquer pour éviter de perdre trop de médicament. C'est tout un système enzymatique génétique (propre à chacun) et influencé par l'environnement. Il est maximal pour la voie orale et nul pour les voies parentérales (elles arrivent directement dans la circulation gé sans passer par le foie). Comme le métabolisme, il crée des métabolites – actives ou + actives (on appelle ça les pro drogues). Pour le contrer, on peut soit passer par une voie parentérale, soit le saturer dès le début avec ce qu'on appelle une dose de charge. C'est à bien différencier du cycle entéro hépatique. Une fois que le médicament est absorbé, il arrive dans le foie et repart dans le sang mais un peu dans la bile aussi, qui elle se déverse dans le td, et ça fait un petit cercle, qui fait remonter la concentration du médicament dans le sang quand on capte, le PA reste plus longtemps (ça peut être utile ou désavantageux, encore une fois ça dépend de ce qu'on attend du médicament).

En fait vous le verrez dans ce cours tout le long, tout va dépendre de tout. Ici l'absorption dépend du médicament (ses propriétés physico-chimiques), de la membrane biologique (surface, vascu), de la galénique du médicament (s'il est gastro résistant), du patient et son système interne (pH, alimentation, autres médicaments, pathos etc).

Exemple de voie entérale : voie orale = le médicament se dissout 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 (vomissements/diarrhées, pathos intestinales, résidus gastriques, malabsorption, nutrition parentérale) ou pharmacologiques (interaction avec d'autres mdcts type pansements gastriques, modificateurs de pH...). Elle a des avantages (facile, pas les risques de l'IV, économique) et des inconvénients (EPPH, latence entre administration et effet, détruit les sucs digestifs, irrite le td, pas possible si coma, gout désagréable, interfère avec l'alimentation).

## Voie parentérale :

L'utilisation de cette voie est obligatoire quand les molécules ne peuvent pas être absorbées, celles inactivées par le td. Le meilleur exemple de ça c'est l'insuline. On est d'ailleurs obligés d'en passer par là selon l'état du patient. Il y a aussi la possibilité d'un problème septique, l'intolérance, les douleurs, la limite de volume injectable chez l'enfant, le problème de manque musculaire pour l'IM chez la personne âgée, l'IM chez les personnes alitées aussi.

Il existe vraiment beaucoup de voies parentérales :

- IV : celle de l'urgence
- IM ou sous cutanée : possible auto injection quand sous cutanée mais pas IM, mais limite de volume
- IArtérielle : [C] très élevée dans un territoire particulier, surtout cancéro et on bloque l'autre côté, mais un peu plus chaud que l'IV
- Sous arachnoïdienne : pour cibler le SNC, et se fait à la base du dos. La classique : la péridurale, l'antibiothérapie, anti cancéreux aussi
- Intrapéritonéale : directement dans le péritoine pour éviter les infections et les cancers
- Péridurale
- Cutanée possible passage systémique, donc attention au coeff de pénétration et aux toxiques, et aux brûlés
- Sublinguale évite l'EPPH
- Rectale : problème pour prévoir la quantité à cause des veines hémorroïdaires et de la résorption erratique, voie de l'urgence pédiatrique
- Vaginale (ttt locaux et prophylaxie du sida)
- Nasale remplace les injections sous cutanée
- Oculaire collyre
- Auriculaire

transmuqueuse

inhalée

- Pulmonaire, asthme, très vascularisé donc faut faire gaffe
- Bronchique, aérosols ou microparticules qui se coincent au niveau des bronches, type bronchodilatateurs

Tout est très instinctif.



Maintenant on va aborder la biodisponibilité aka le paramètre qui mesure la quantité de médicament qui à partir de son site d'administration va arriver dans le sang. Plus elle est élevée, mieux c'est. L'IV est la voie de référence, avec une Bd à 100%, celle des autres sont très variables.

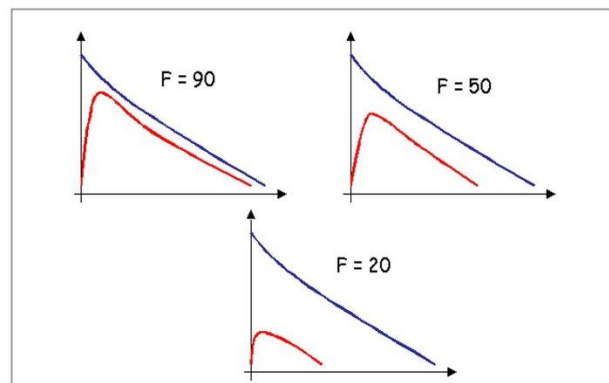
### Biodisponibilité d'un médicament oral :

- ♥ 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.

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

On voit ça super bien sur les profils pharmacocinétiques comparatifs :



Dans la voie orale, on voit qu'il faut du temps pour atteindre la concentration max, alors que pour l'IV c'est direct. C'est comme ça qu'on compare les deux et qu'on peut faire des calculs sur la fraction qui arrive dans le sang et la vitesse à laquelle elle y arrive.

$$Bd = \frac{AUC_{per\ os}}{AUC_{IV}} \quad F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

On adapte la dose pour compenser la différence entre la voie et l'IV.

Un générique doit être **bioéquivalent** du princeps, avoir la même biodisponibilité.

Pour s'assurer de ça, on compare leur surface sous la courbe, leur T<sub>max</sub> (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale) et leur C<sub>max</sub> (la dite concentration maximale). Il est nécessaire que tous ces paramètres soient exactement les mêmes, car parfois l'efficacité dépend de C<sub>max</sub>, et des fois de T<sub>max</sub>.

## 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 (piège absorption)**.

Elle est quantifiée par le volume apparent de distribution ( $V_d$ ).

Sang = vecteur qui emmène le médicament dans les tissus.

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 ( $T_{1/2}$ ).

$$CL = K_e \times V_d$$

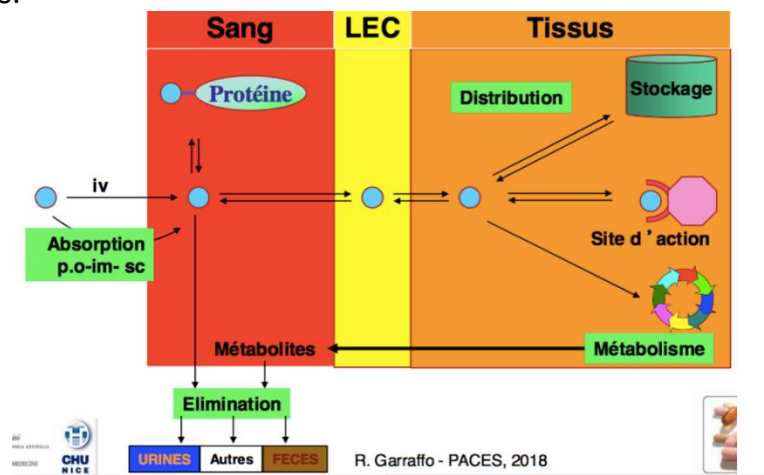
$$V_d = \frac{CL}{K_e}$$

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

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.



La forme **libre** est :

- ♥ Diffusible
- ♥ Active
- ♥ Éliminable
- ♥ Non saturable

La forme **liée** est :

- ♥ 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.

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 :



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 :

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

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

Il existe différentes protéines auxquels les médicaments peuvent se lier :

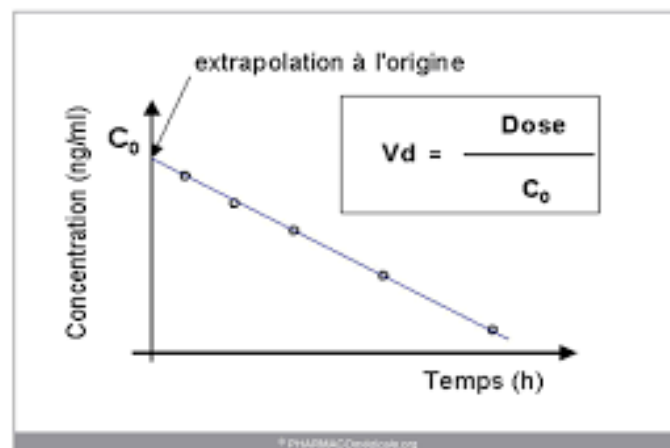
- ❖ Albumine
- ❖  $\alpha$ -1-glycoprotéine acide
- ❖  $\gamma$ -globulines
- ❖ lipoprotéines

**! 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...

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

Calculé par injection IV : 
$$Vd = \frac{\text{dose}}{C_0}$$



## Métabolisme :

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

2 phases :

- ♥ Fonctionnalisation
- ♥ Conjugaison

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.

Les interactions médicamenteuses sont à ne pas négliger. Elles sont de 2 types : induction ou inhibition enzymatique.

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.

### 3 étapes :

- ♥ 1<sup>ère</sup> étape : filtration glomérulaire (passage sang → urine, passive, limité par le poids moléculaire ou le liaison à une protéine)
- ♥ 2<sup>ème</sup> étape : réabsorption (sang → urine)
- ♥ 3<sup>ème</sup> étape : sécrétion (plasma → urine, complète la 1<sup>ère</sup> 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.

$$C_{lin_{foie}} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

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 rénale :

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

Je vous mets ici toutes les formules, y'a une fiche qui les regroupe aussi si vous voulez l'imprimer pour l'avoir toujours avec vous.

Formules biodisponibilité :

$$\text{Biodisponibilité } F = F_a \times F_g \times F_h$$

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

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

Formules clairance :

$$CL = K_e \times V_d$$

$$CL_{totale} = CL_{hep} + CL_{rein} + CL_{autres}$$

$$CL_{hépatique} = CL_{métabo} + CL_{excrétion \text{ biliaire}}$$

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

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

$$CL = Q \times E$$

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

Formules Vd :

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

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

Formule  $T_{1/2}$  :

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

Vrac à savoir aussi :

$$C = C_0 \times e^{-kt}$$

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

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

$$fu = 1 - f$$

Jmets ici une petite dédicace à toute ma team de l'année dernière, spécialement guigui et lélé, à sophie mon superbe contact corpo, et à moi et ma nuit blanche. La bise