

UE 6 - Pharmacologie

Chapitre 2 : **Aspects pharmacocinétiques**

Professeuse Françoise STANKE-LABESQUE

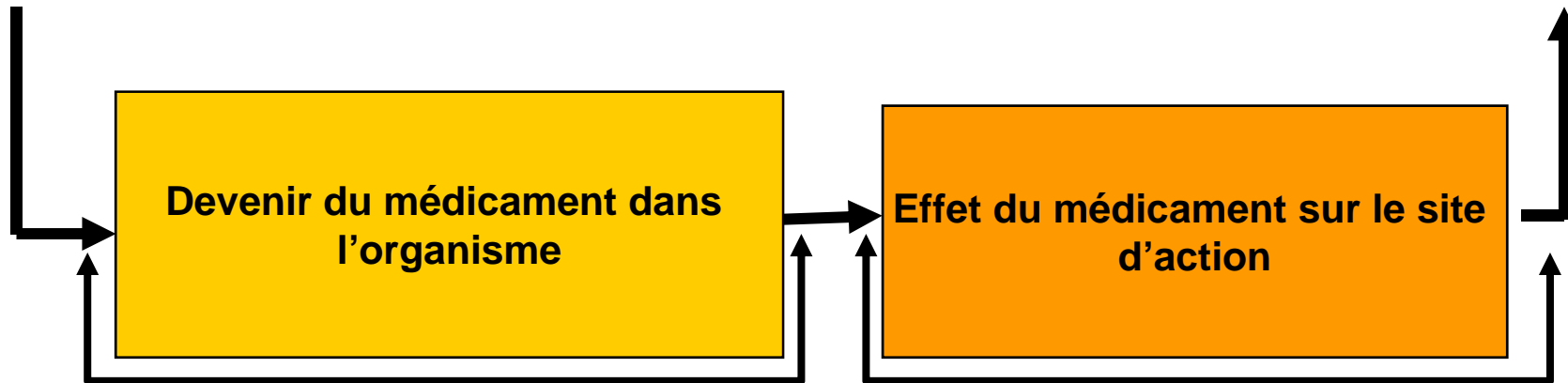
Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Principe actif dans un médicament

Voies d'administration

Effet(s) Pharmacologique(s)



Devenir du médicament dans l'organisme

Effet du médicament sur le site d'action

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

↕
Etude de la relation dose-concentration

↕
Etude de la relation dose-effet

Objectifs du cours

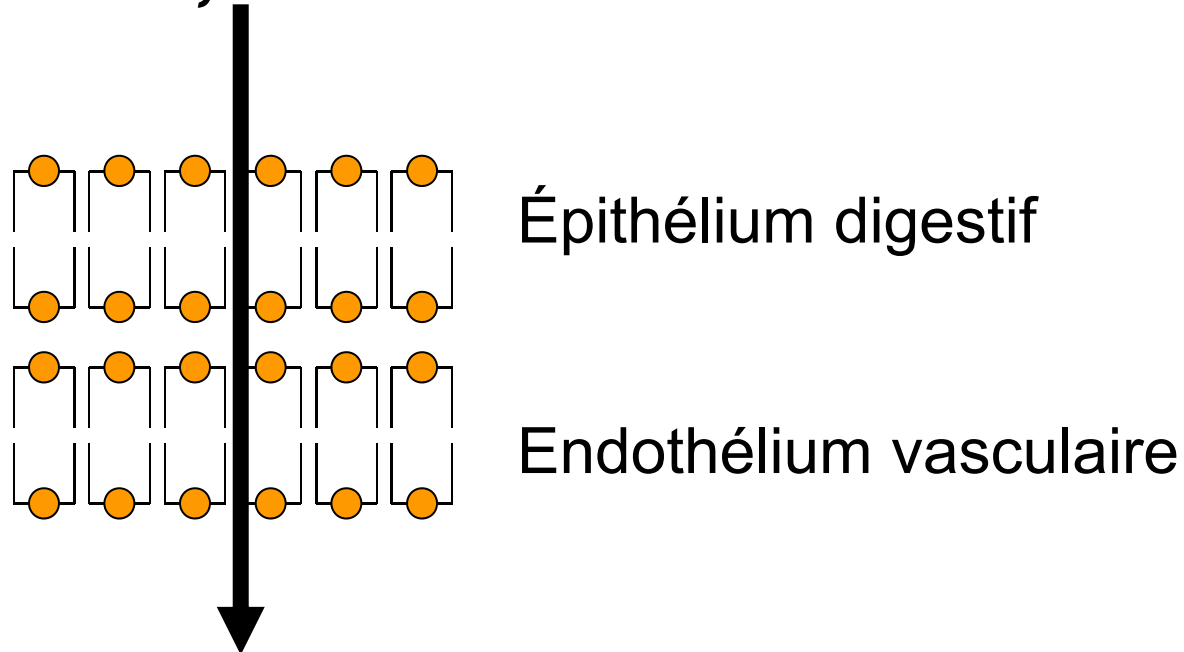
- Connaître le devenir des médicaments dans l'organisme :
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Elimination
- Connaître les principaux paramètres de pharmacocinétique quantitative
- Connaître les sources de variabilité de la réponse aux médicaments

Aspects pharmacocinétiques :

l'absorption

Absorption (après administration orale)

- libération, dissolution du PA

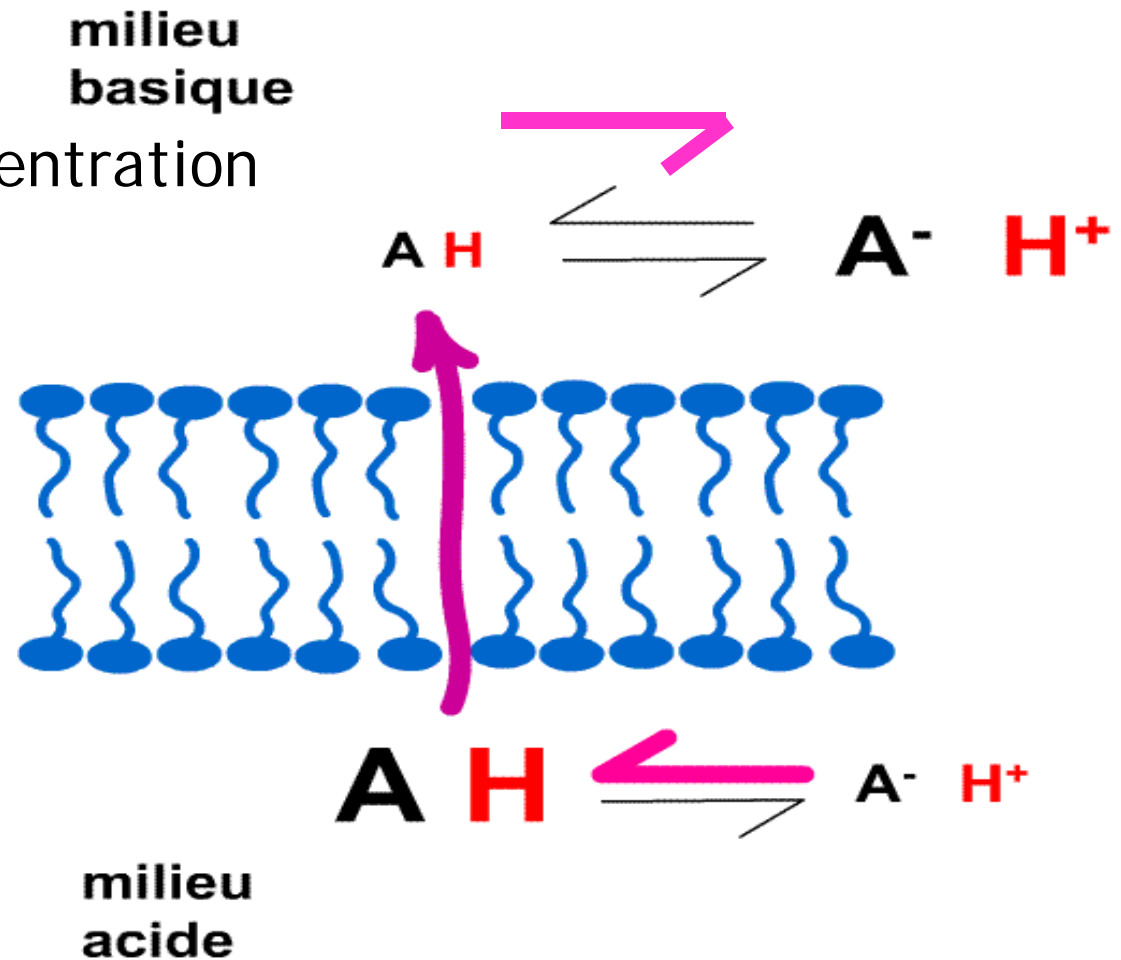


-*Résorption* = passage dans la circulation sanguine

Absorption des médicaments

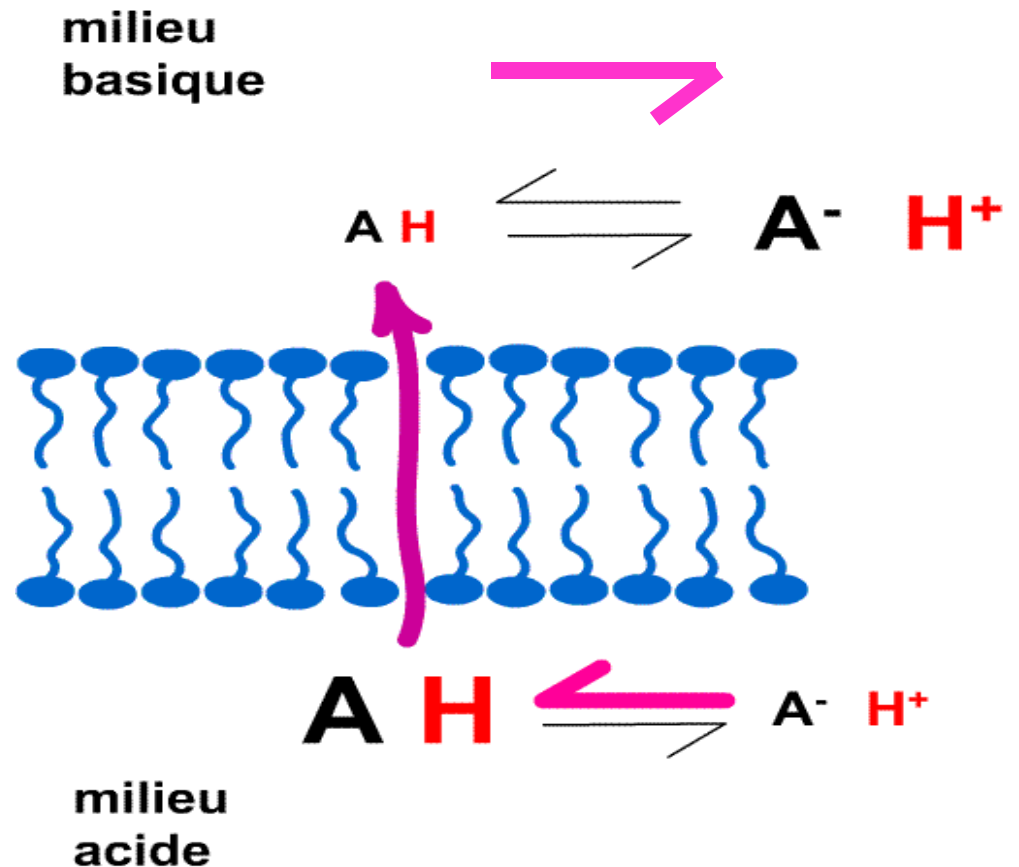
- **par diffusion passive**

- la plus fréquente
- selon un gradient de concentration
- sans énergie
- non saturable



Absorption des médicaments

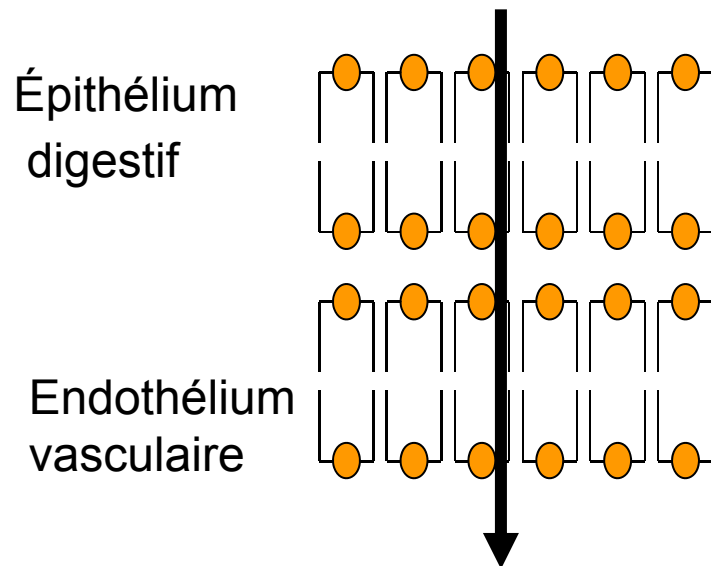
- **par diffusion passive**
 - la plus fréquente
 - selon un gradient
 - sans énergie
 - non saturable
 - pour les molécules apolaires
 - sous forme moléculaire



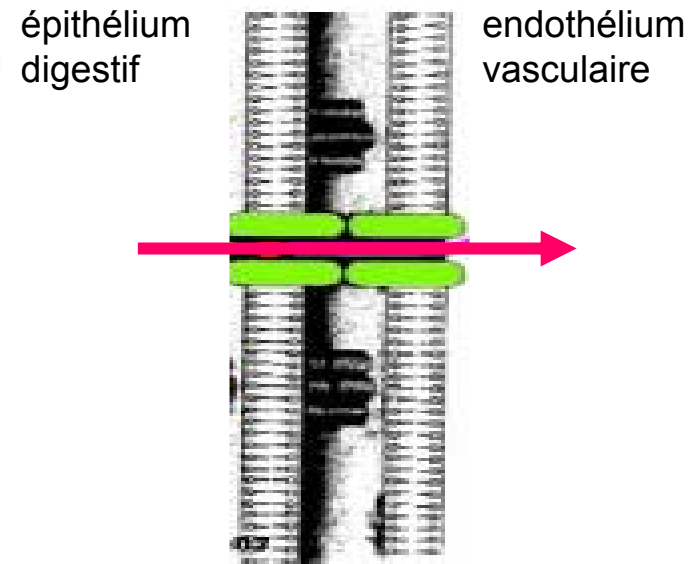
Absorption des médicaments

Mécanismes de la diffusion passive

• passage transcellulaire



• passage paracellulaire



Diffusion passive

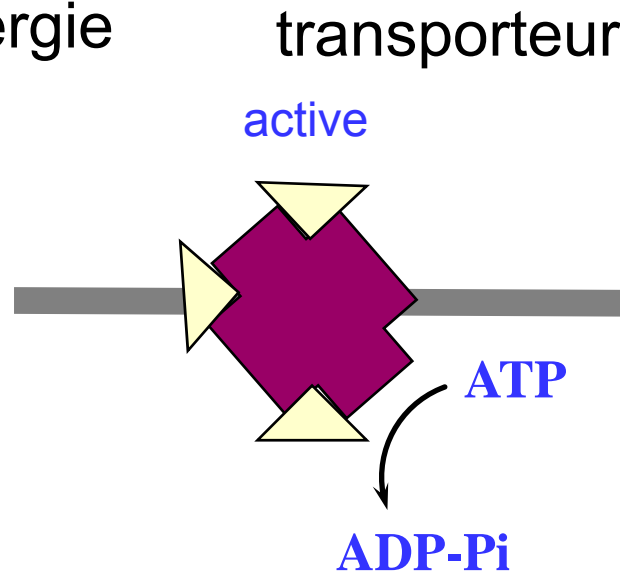
- Le transfert passif d'un composé selon un gradient de concentration est déterminé par la loi de Fick :

$$\text{Flux} = C_1 - C_2 \times \frac{\text{surface} \times \text{coefficient de perméabilité}}{\text{épaisseur de la membrane}}$$

Franchissement des barrières

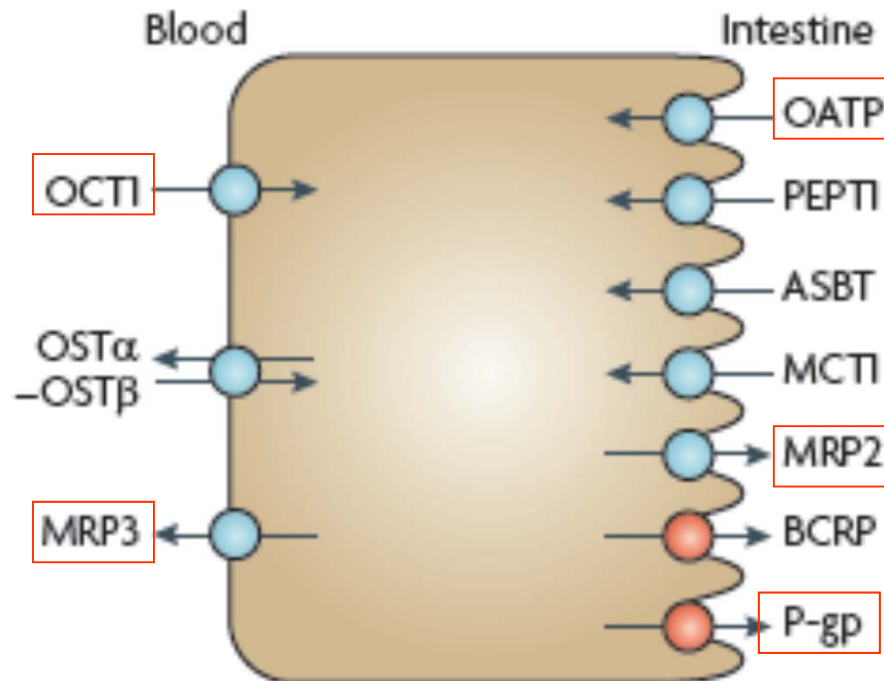
• par transport actif

- transporteur
- contre un gradient
- spécifique
- nécessite de l'énergie
- saturable
- compétition
- rôle PgP



Résorption digestive par mécanisme actif : rôle des transporteurs entérocytaires

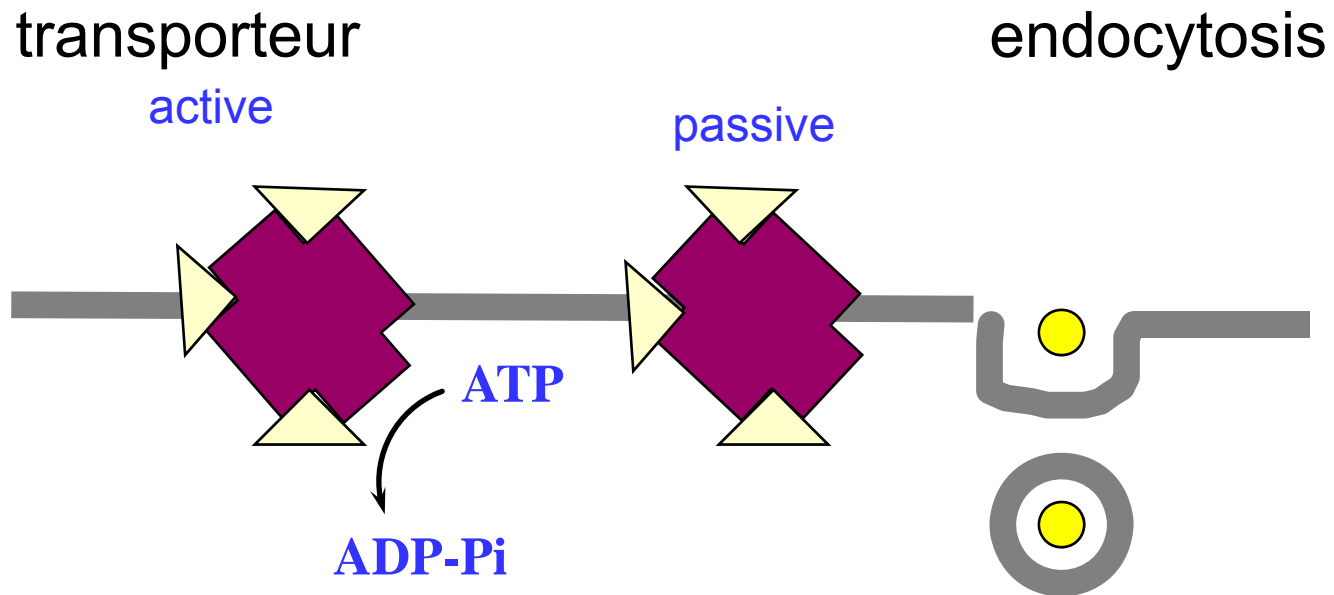
*OCT :
Organic Cation
Transporter*



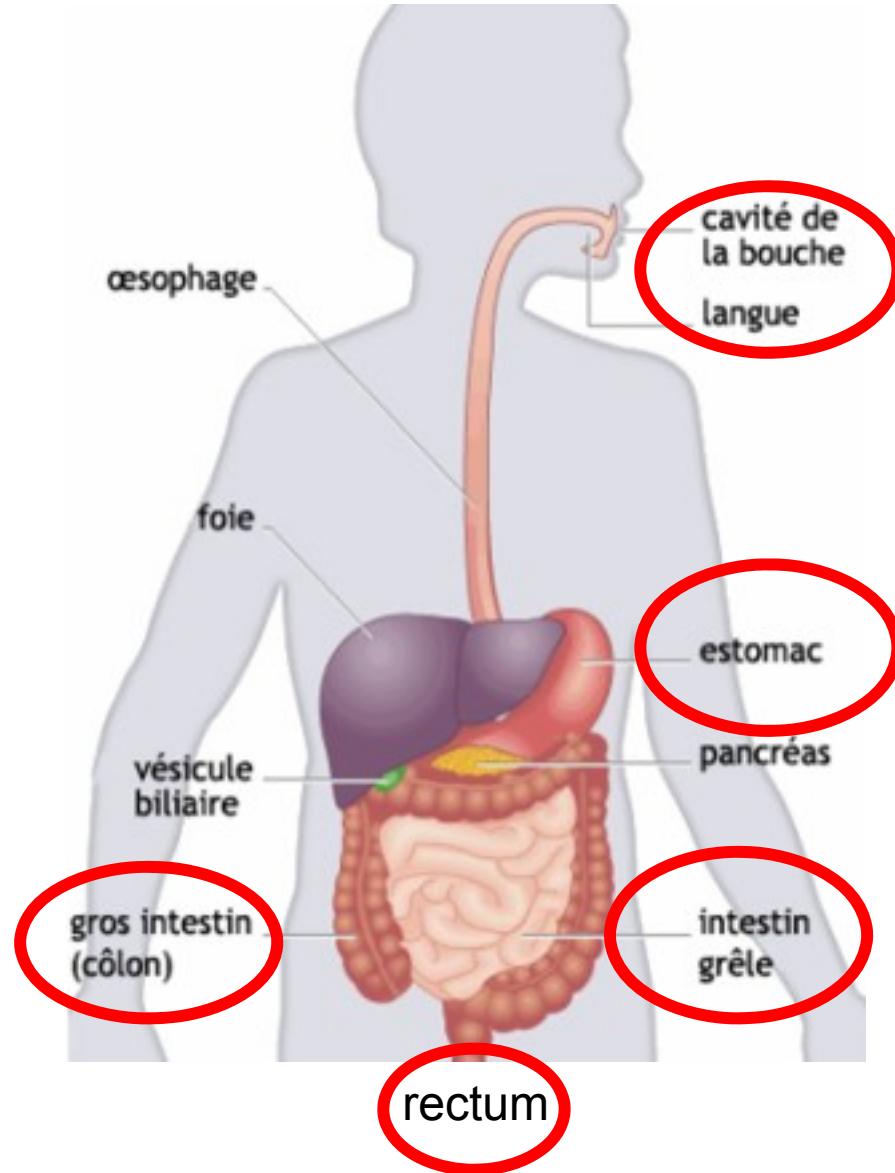
*OATP :
Organic Anion
Transporter*

Franchissement des barrières

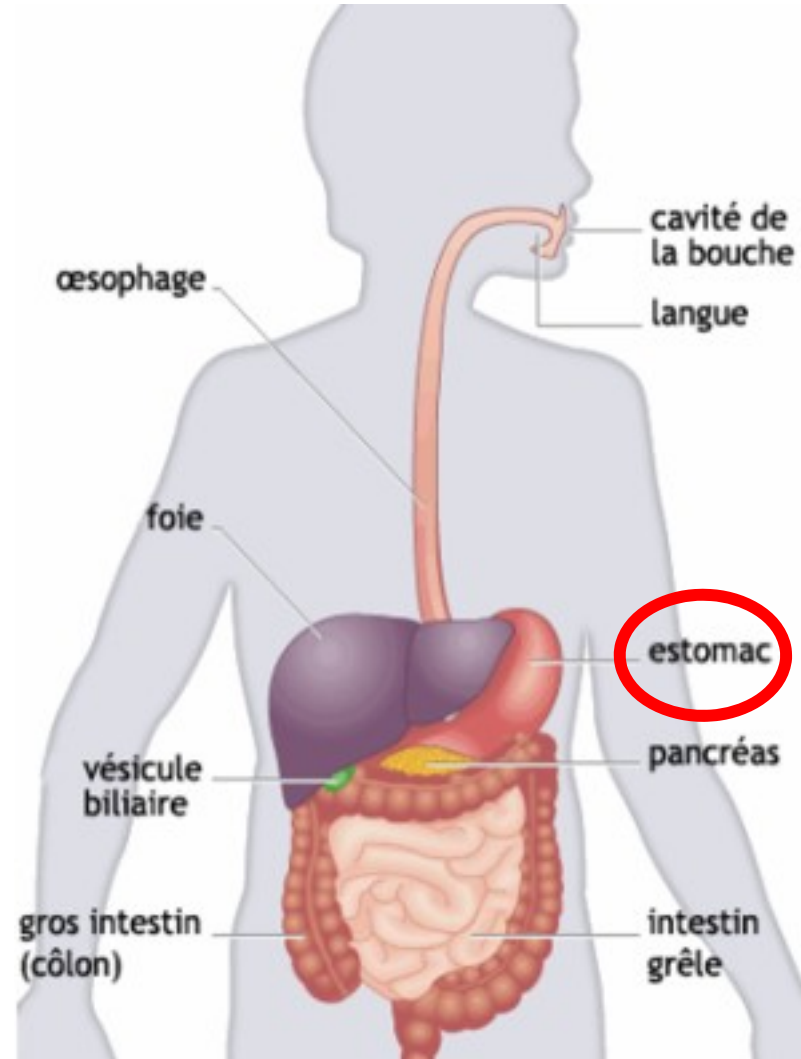
- par endocytose



L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif

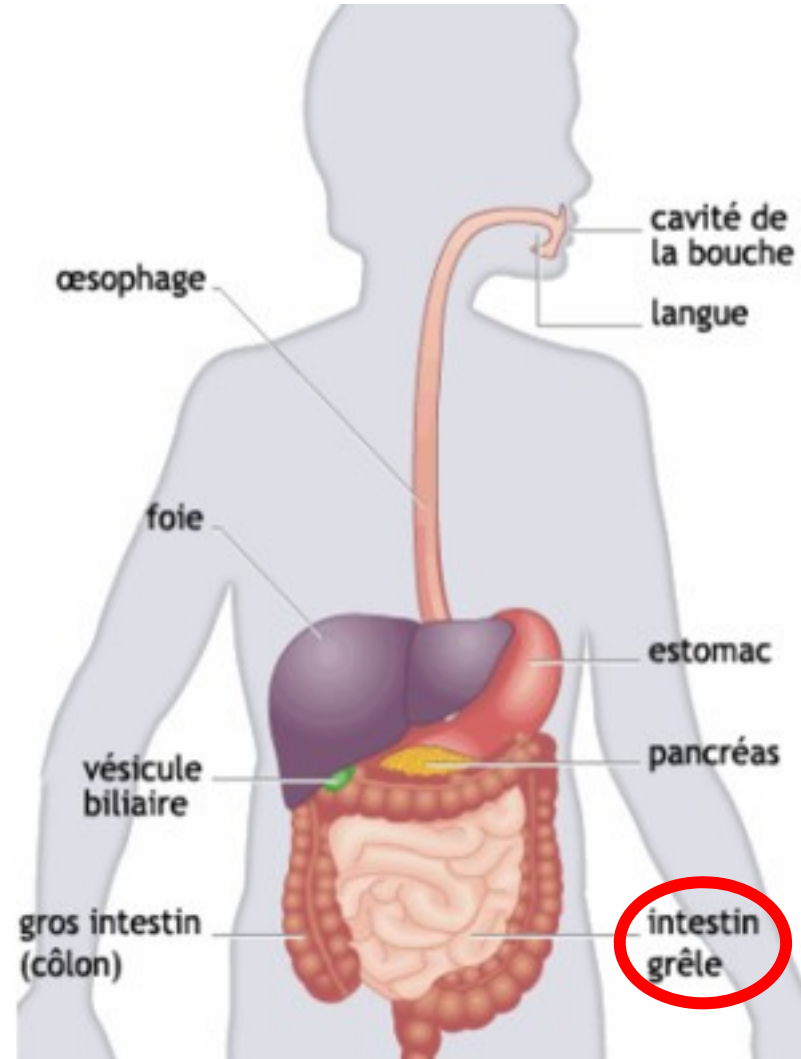


L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif



- Surface 1 m²
- pH acide
- Débit sanguin faible
- Temps de contact faible

L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif



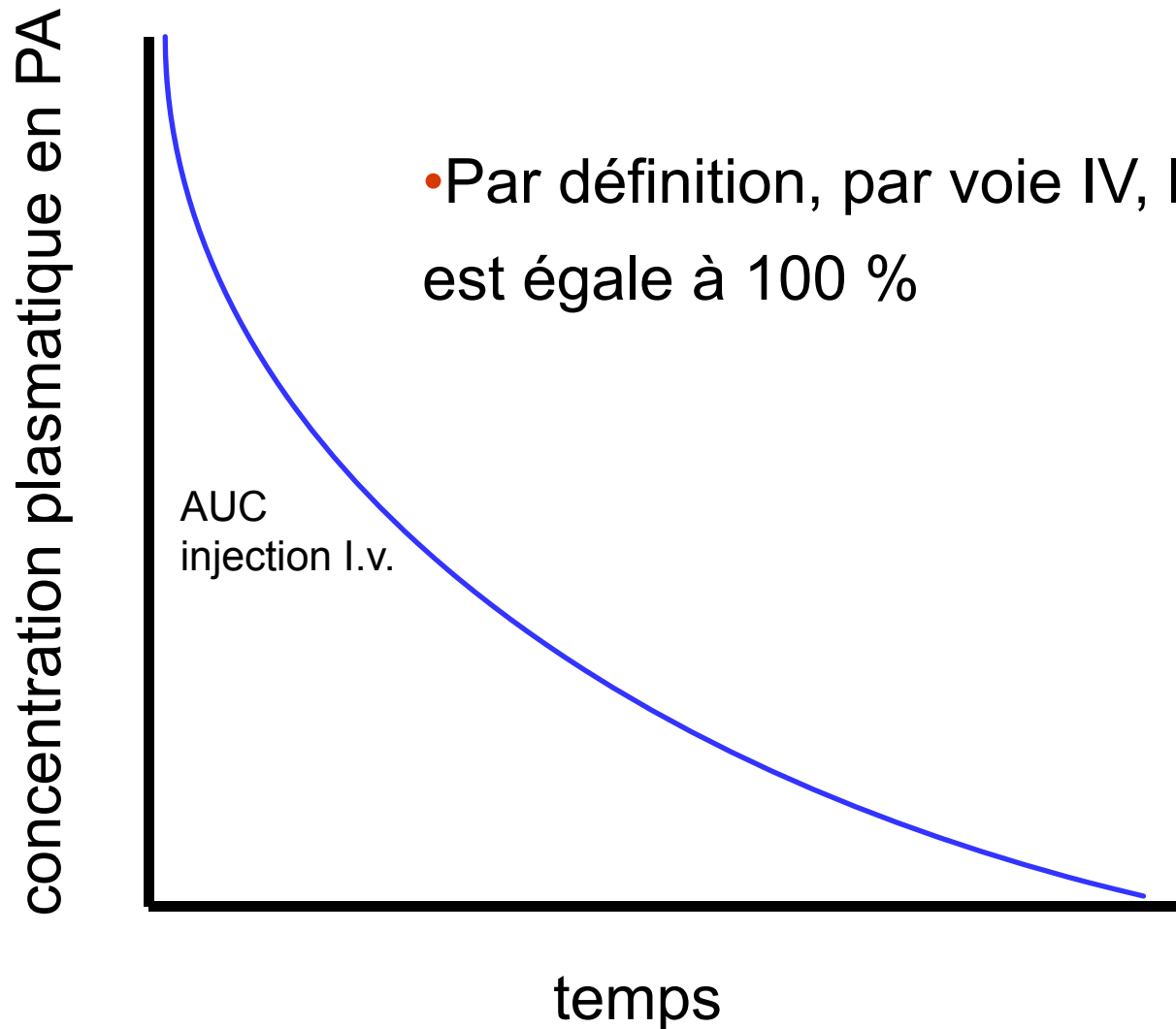
- Surface 200-300 m²
- pH alcalin (6-8)
- Débit sanguin élevé : 1l/min

Paramètres PK mesurant l'absorption

1-la biodisponibilité (F)

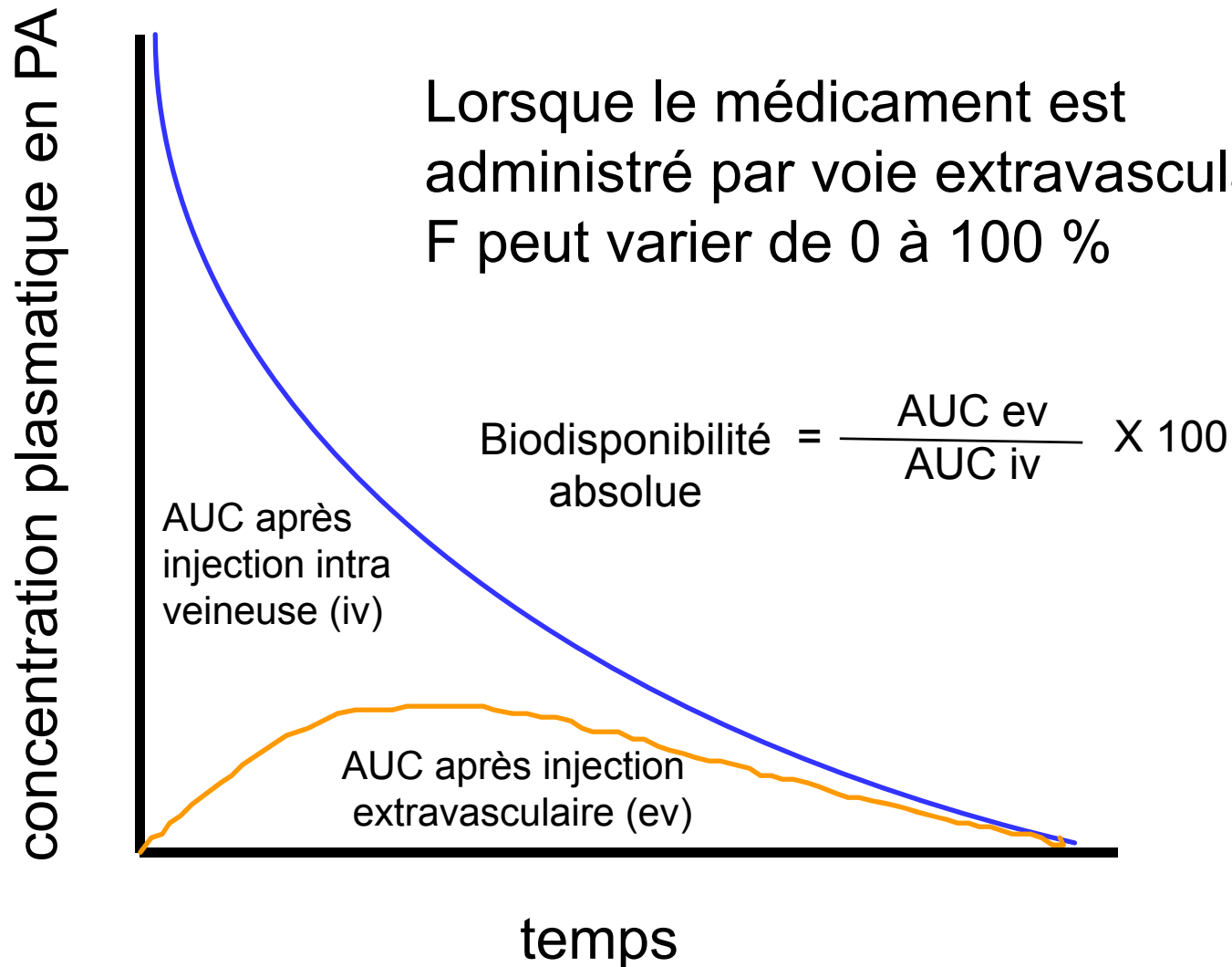
- = **fraction** (F) de la dose administrée qui atteint la circulation générale

La biodisponibilité



- Par définition, par voie IV, la biodisponibilité est égale à 100 %

La biodisponibilité absolue (F en %)



La biodisponibilité relative

- Permet de comparer entre elles deux formes du médicament administrées par la même voie
- (ex gélules vs comprimés)

$$\rightarrow F \% = \frac{AUC_{gel}}{AUC_{cps}} \times 100$$

- Permet de déterminer le rapport des doses pour un même médicament
 - \rightarrow notion de **bioequivalence** (critère essentiel pour la reconnaissance de médicaments **génériques**)

Paramètres PK mesurant l'absorption

1-la biodisponibilité (F)

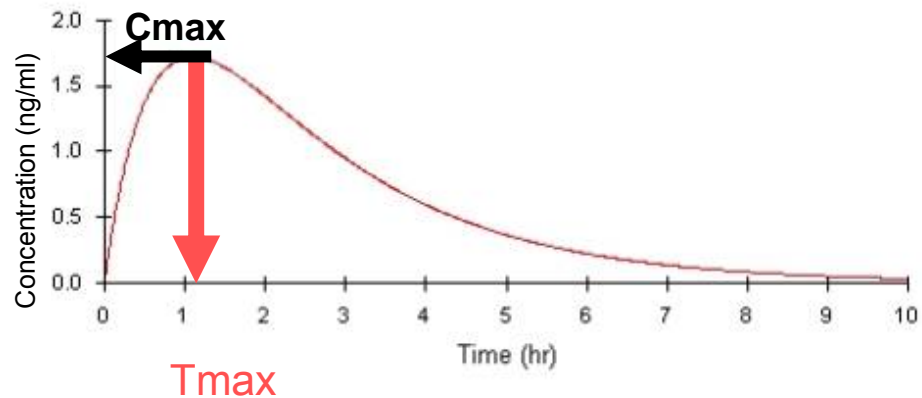
2-le facteur vitesse d'absorption

Le facteur vitesse d'absorption

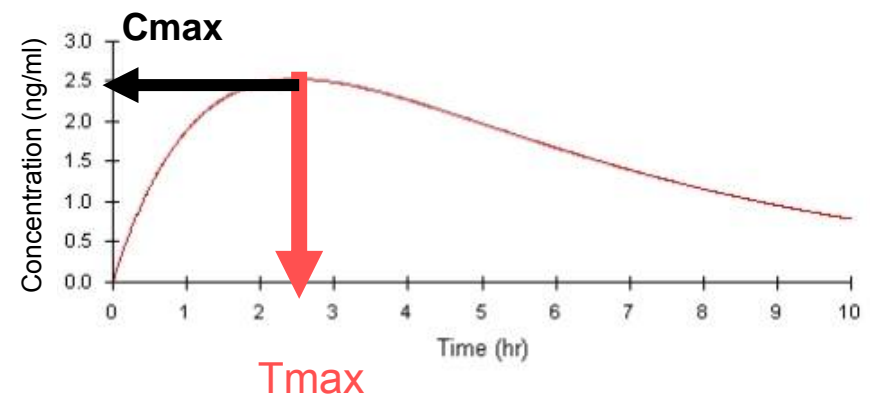
Le facteur vitesse d'absorption

Est apprécié par le temps (T_{max}) nécessaire pour atteindre la concentration maximale (C_{max})

Médicament A



Médicament B



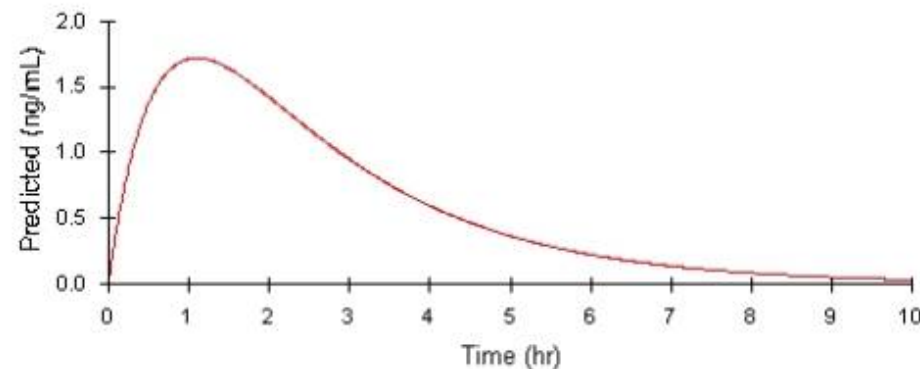
T_{max} : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)
 C_{max} : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

Comprendre l'importance de la phase d'absorption

biodisponibilité + vitesse d'absorption

conditionnent les effets thérapeutiques et indésirables des médicaments

- en terme de délai d'apparition,
- en terme d'intensité de l'effet



Facteurs influençant l'absorption

- des facteurs liés au médicament

Taille , pKa, liposolubilité

- des facteurs liés à la forme galénique

- des facteurs liés au patient :

- le pH digestif

- la vitesse de vidange gastrique et la motilité intestinale

- la prise associée de médicaments (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)

- l'âge

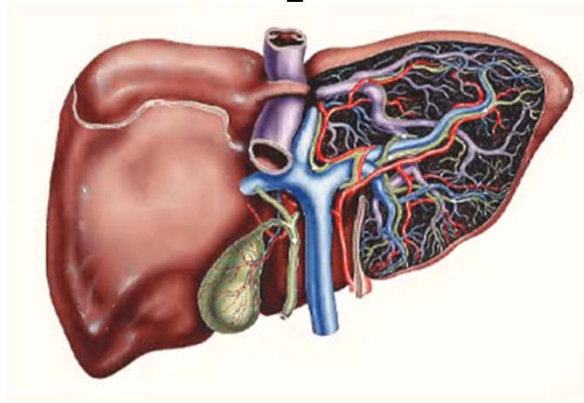
- les pathologies associées : digestives, cardiaques (↓débit...)

- la susceptibilité génétique (Polymorphisme génétique de la Pg P)

→ **Variabilité intra et interindividuelle**

Effet de 1^{er} passage hépatique sur la biodisponibilité (administration orale)

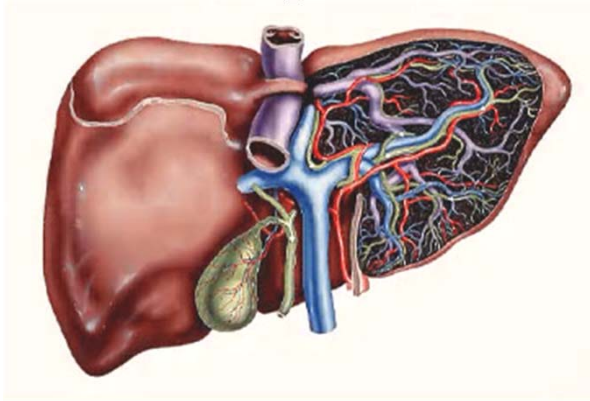
Médicament A
actif



Médicament
faiblement actif

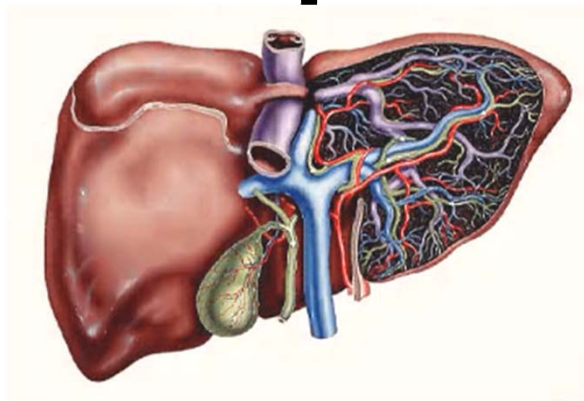
Effet du 1^{er} passage hépatique sur la biodisponibilité (administration orale)

Médicament A
actif



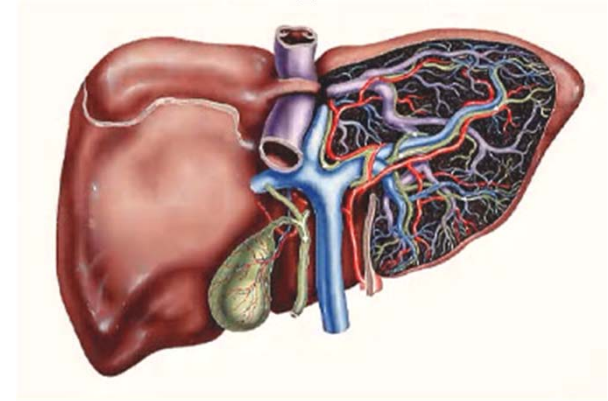
↓
Médicament
inactif

Médicament B
actif



↓
Métabolite
actif

Médicament C inactif
Pro-Médicament



↓
Médicament
actif

Aspects pharmacocinétiques :

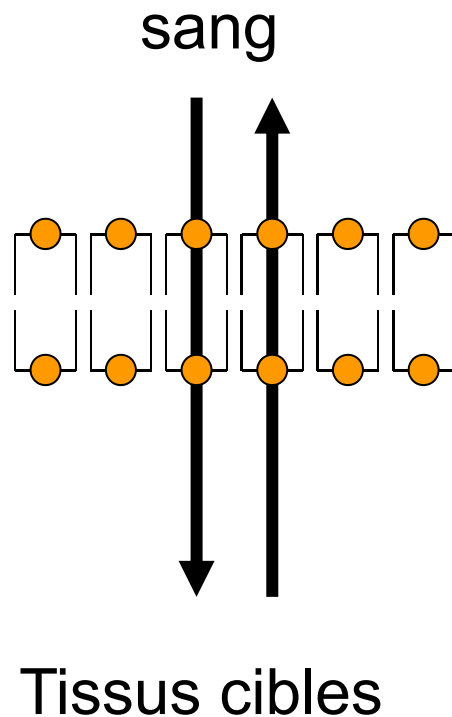
la distribution

Objectifs du cours

- Connaître le devenir des médicaments dans l'organisme et les principaux paramètres pharmacocinétiques :
 - Absorption
 - **Distribution**
 - Métabolisation
 - Elimination

Distribution

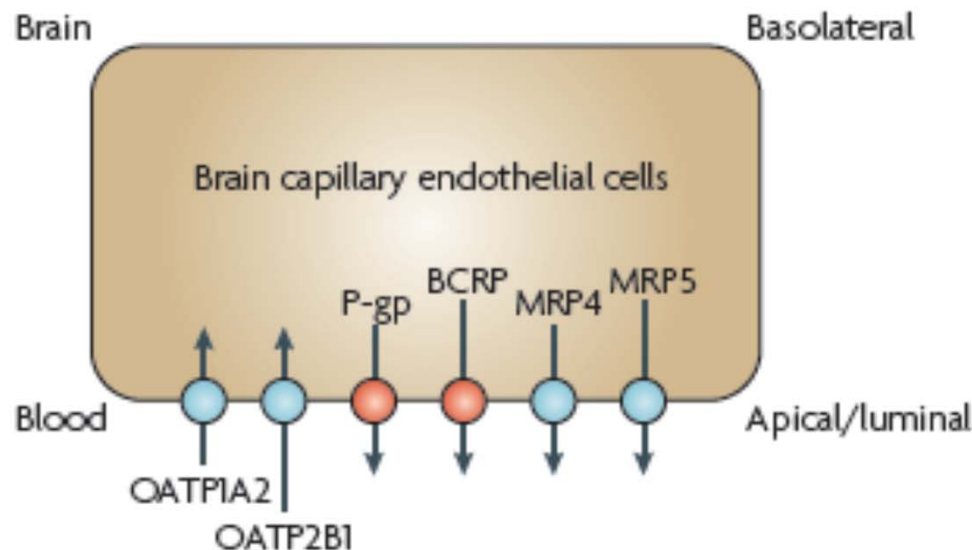
absorption, **distribution**, métabolisme, élimination



Franchissement de barrières cellulaires:
passage des *membranes biologiques* +++
-par diffusion intercellulaire
-par diffusion passive
-par transport actif

Facteurs influençant la distribution des médicaments

- leur poids moléculaire
- leur propriétés physico-chimiques : lipophilie (graisses, SNC) ...
- la présence de transporteurs



Facteurs influençant la distribution des médicaments

- leur PM
- leur propriétés physico-chimiques : lipophilie (graisses, SNC)
- la présence de transporteurs
- leur liaison aux protéines plasmatiques
 - -qui répond à la loi d'action de masse
[médicament libre] + [protéine libre] \Leftrightarrow [médicament-protéine]
 - qui est saturable (il peut y avoir compétition entre plusieurs substances)

Notion de fraction libre

[médicament libre] + [protéine libre] \Leftrightarrow [médicament-protéine]

La fraction **libre est**

-non saturable

-**active**

-biotransformable

-**diffusible**

-éliminable

La fraction **liée est**

-saturable

-**inactive**

-**non diffusible**

-de réserve, libérée au

fur et à mesure

-non éliminable

Paramètres affectant la liaison aux protéines plasmatiques

- ✓ affinité

 - liaison, variable selon les médicaments
 - si liaison > 90-95% → forte

- ✓ [C] protéines plasmatiques

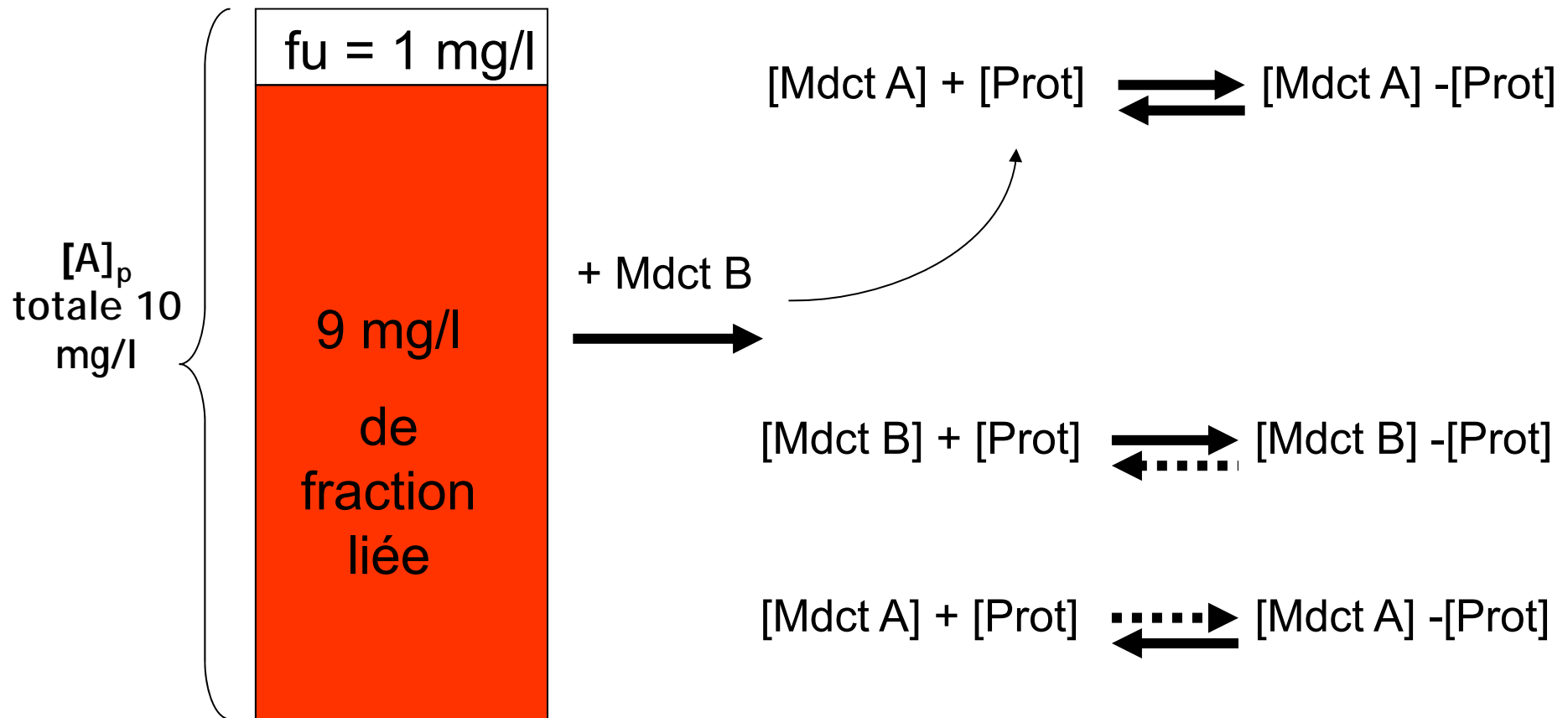
 - variations physiologiques, pathologiques

- ✓ compétition entre médicament et produit endogène (bilirubine)

- ✓ compétition entre deux médicaments

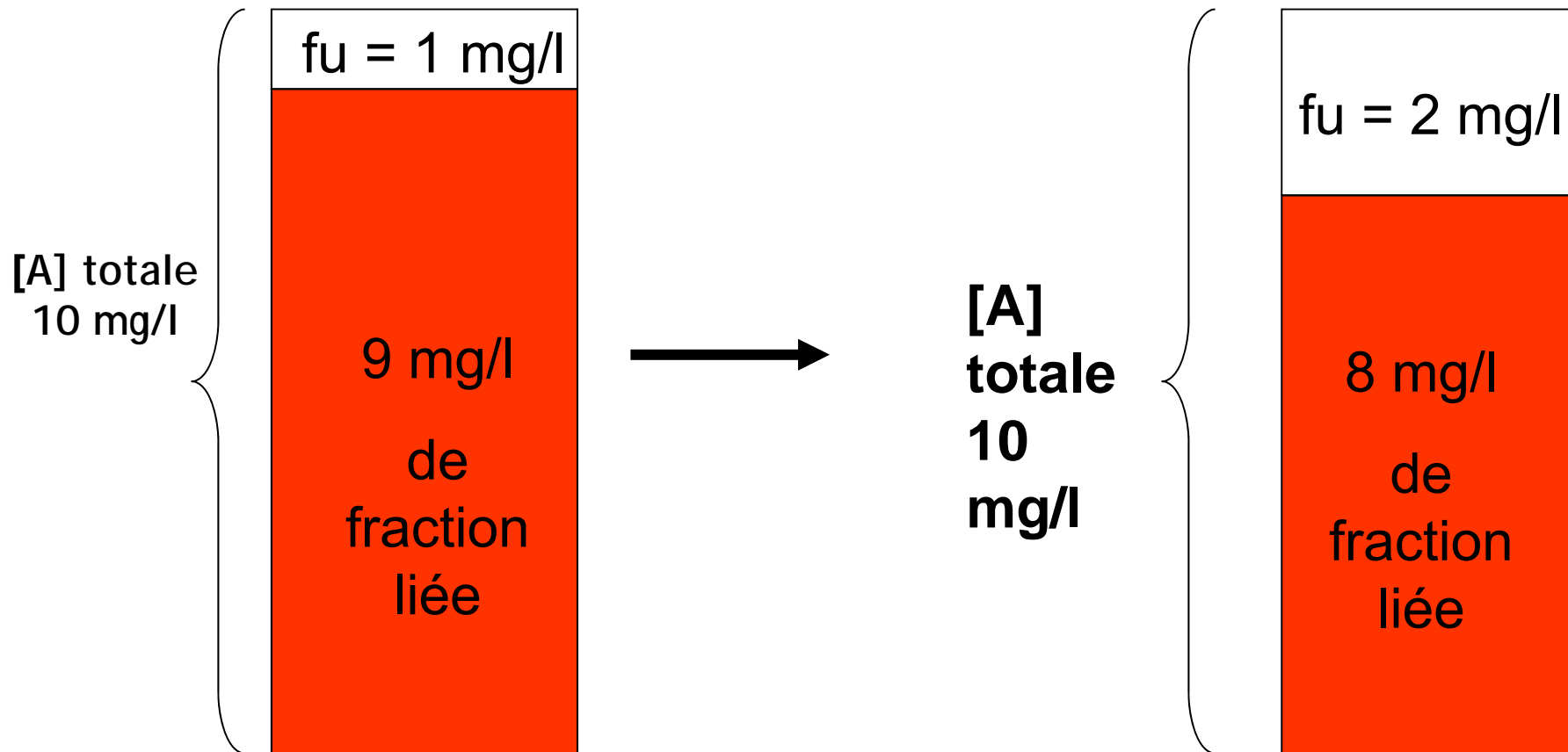
Paramètres affectant la liaison aux protéines plasmatiques

Ex : compétition entre deux médicaments



Paramètres affectant la liaison aux protéines plasmatiques

Ex : compétition entre deux médicaments



Diffusion des médicaments et grossesse et/ou allaitement



Paramètre mesurant la distribution : le volume de distribution (Vd)

- Vd = volume **apparent** dans lequel semble se répartir la totalité de la dose de médicament pour que sa concentration plasmatique soit égale à celle des tissus
- Il définit l'importance de la distribution dans les tissus

$$V_d = \frac{\text{Quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

Notion de volume de distribution (V_d)

Ex de V_d

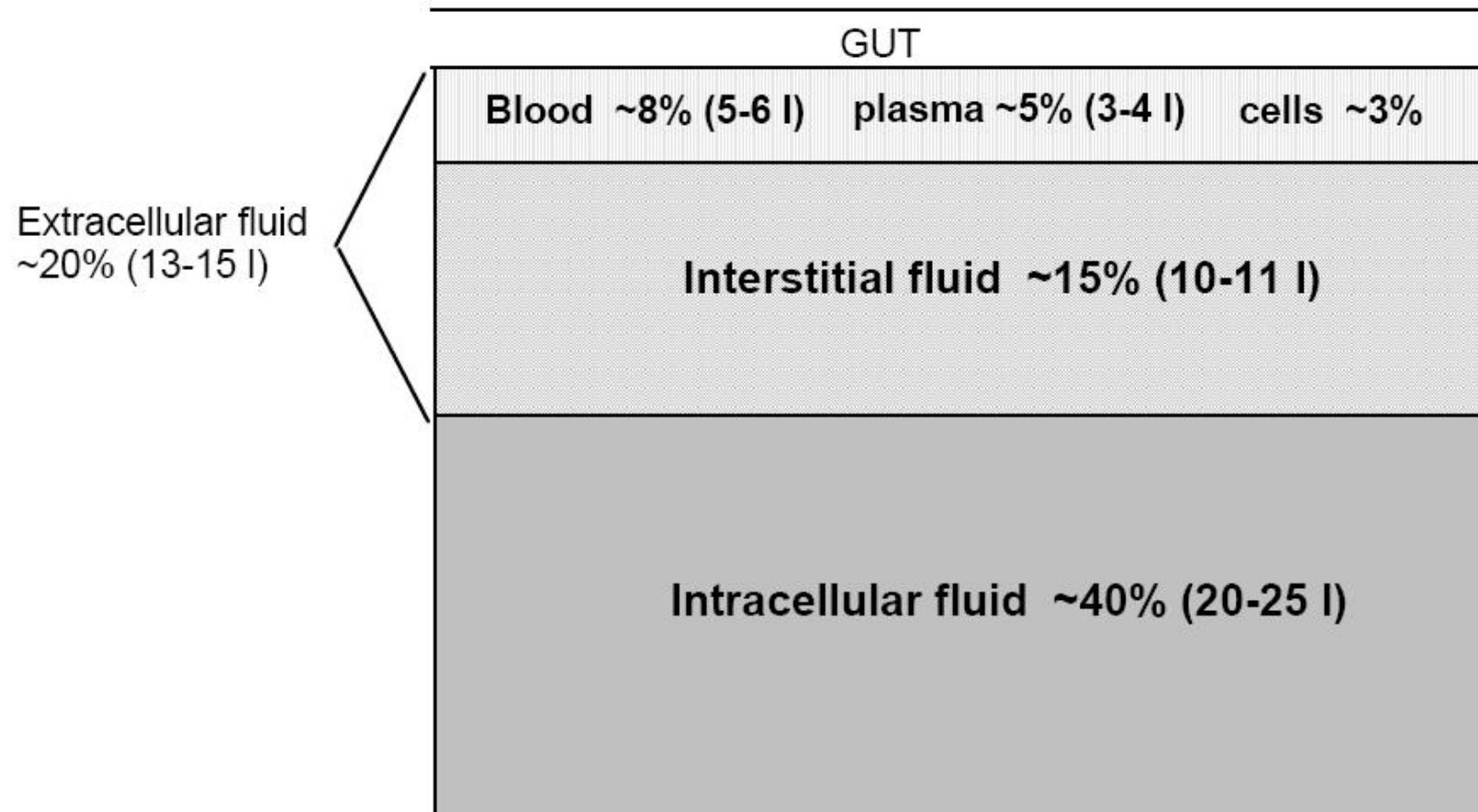
Gentamicine	18 L
Digoxine	380 L
Flunitrazépam	5230 L

V_d grand concentration tissulaire élevée/plasma
distribution non homogène

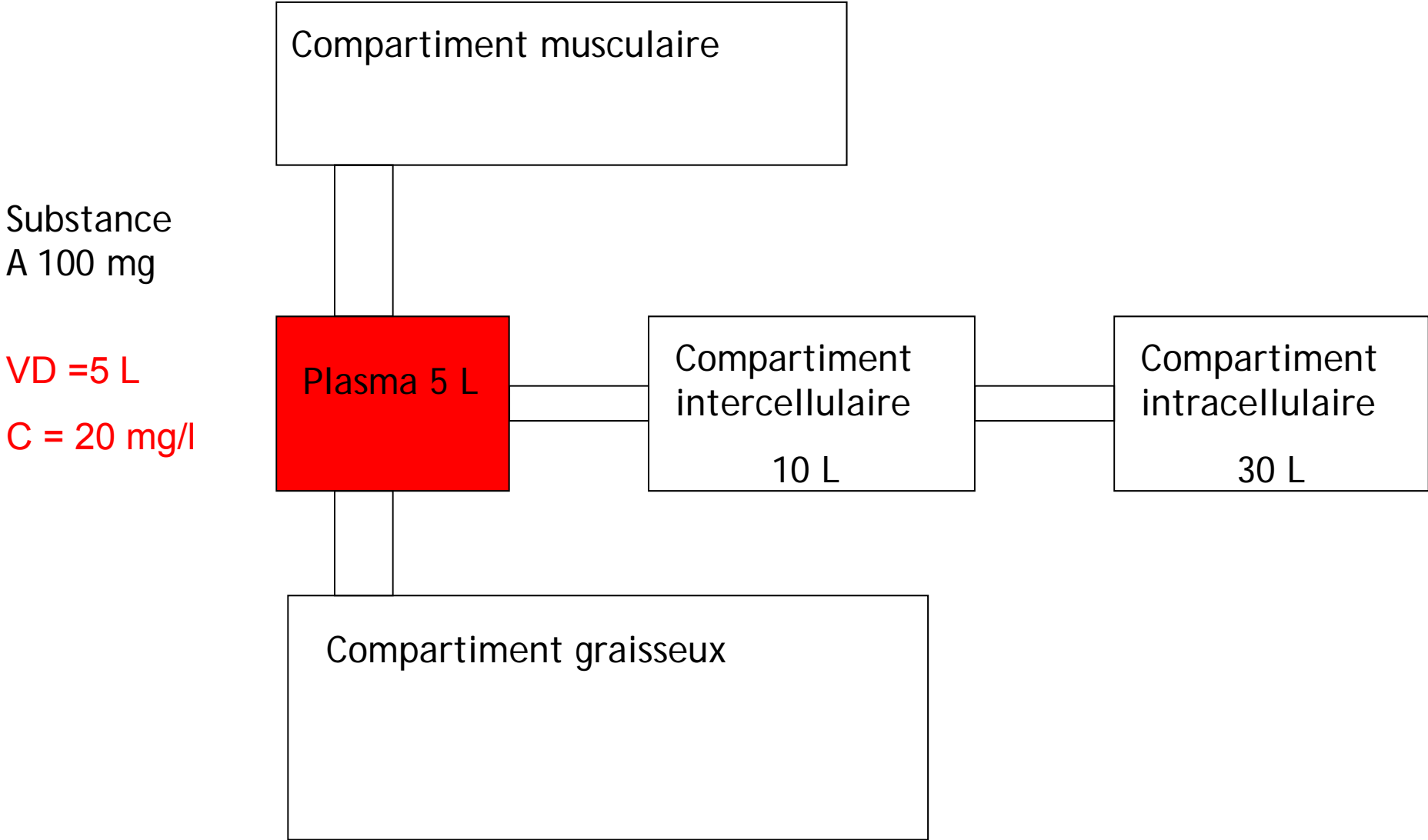
V_d petit Au minimum volume plasmatique =3-4 l

Volume des fluides corporels

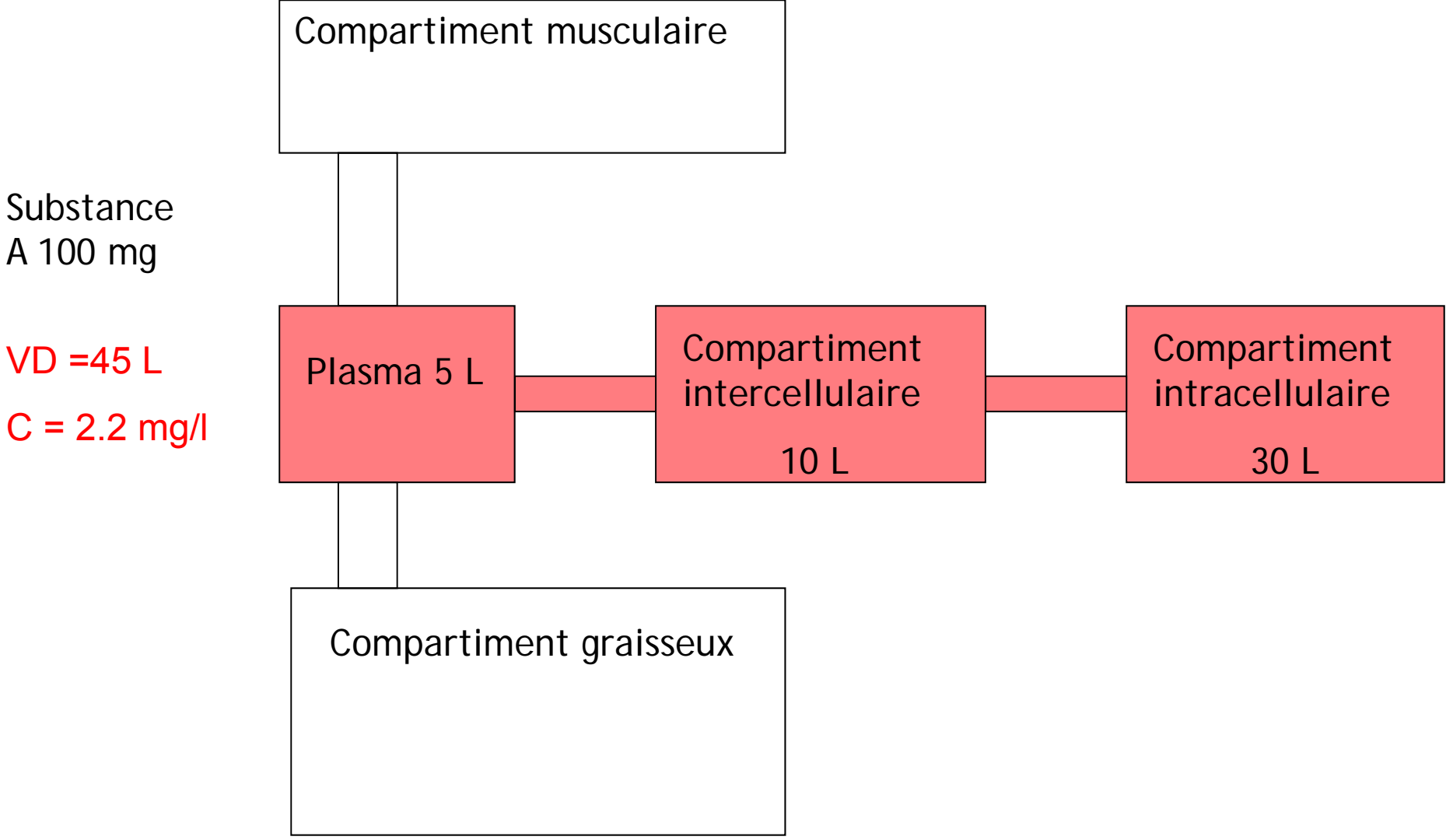
Total Body Water ~60% of body weight
(calculations based on 70 kg male)



Notion de volume de distribution



Notion de volume de distribution



Aspects pharmacocinétiques :

la métabolisation

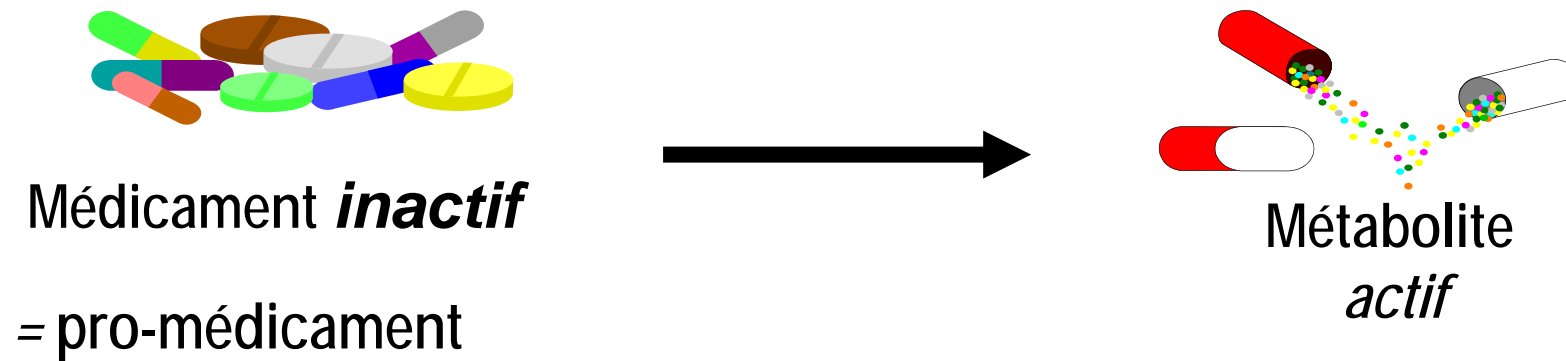
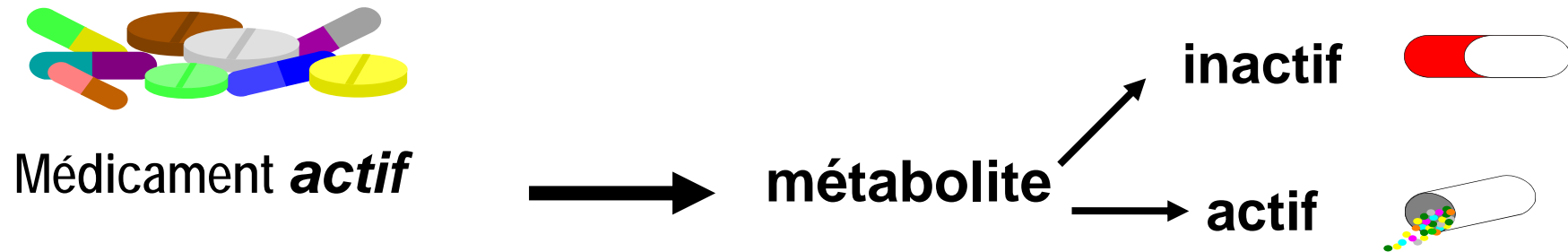
Objectifs du cours

- Connaître le devenir des médicaments dans l'organisme :
 - Absorption
 - Distribution
 - **Métabolisation**
 - Elimination

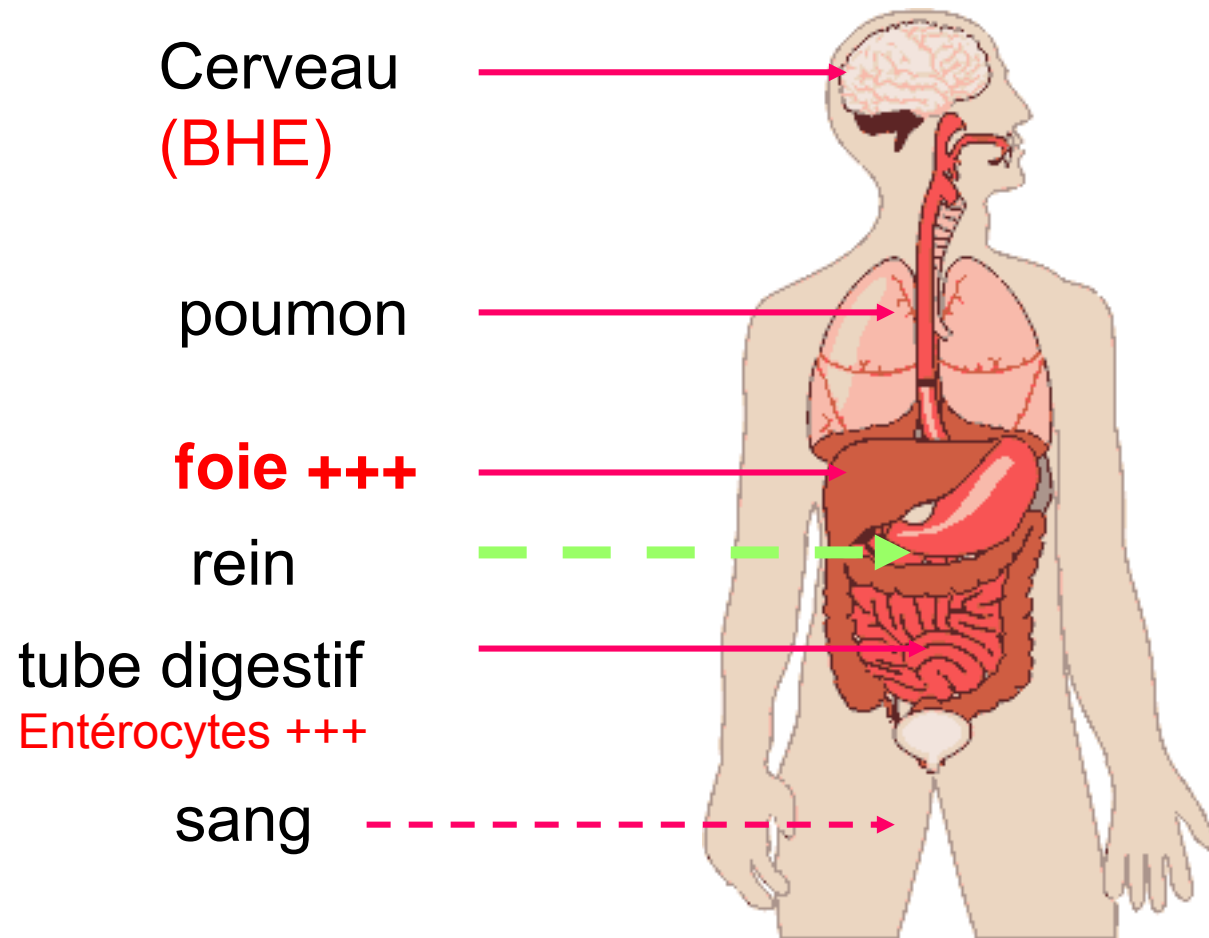
Métabolisme

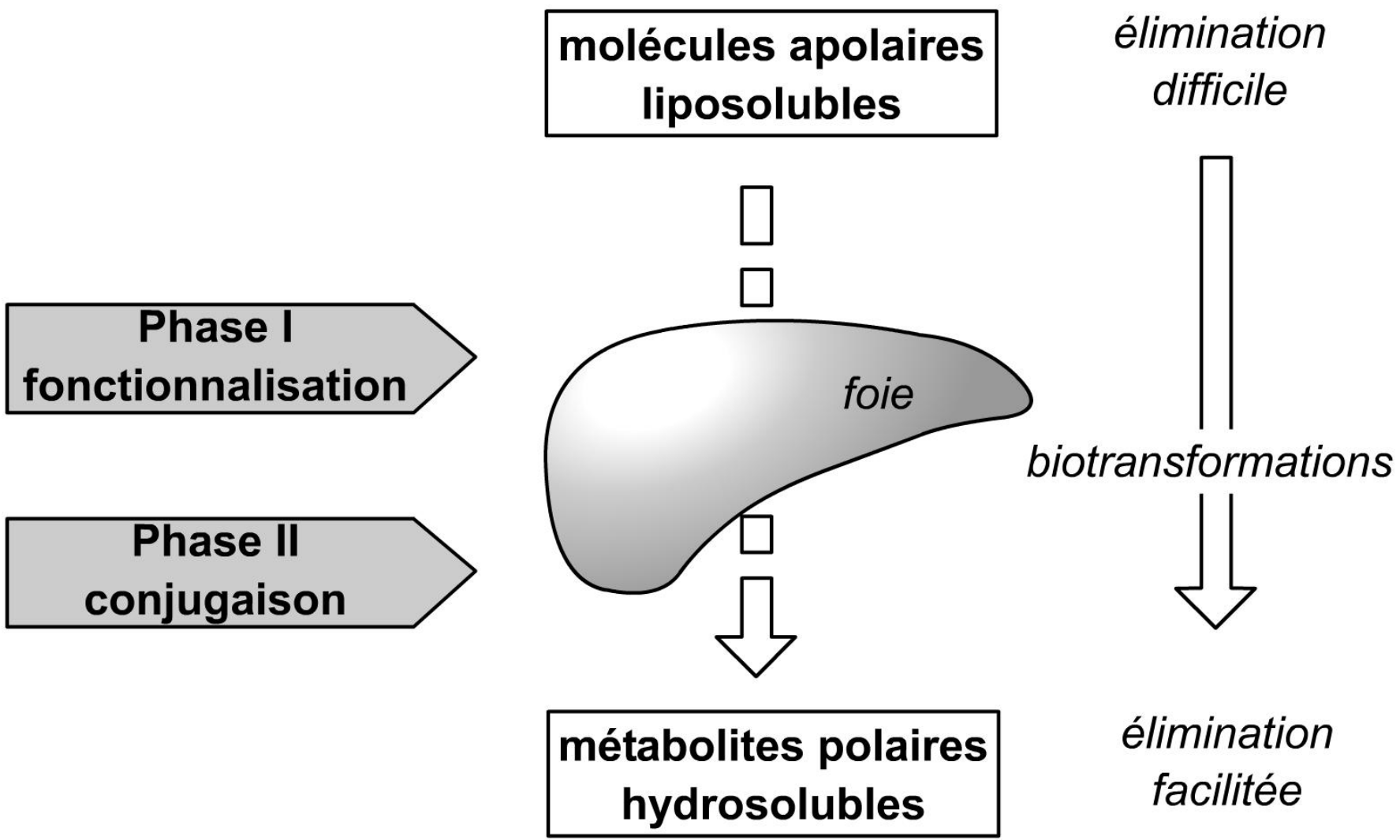
- Définition
= conversion chimique irréversible d'une espèce chimique en une autre.
 - Métabolisme ou biotransformation
 - Finalité : détoxification de l'organisme
réduit ou élimine l'activité du médicament *.
- * : une exception : les pro-médicaments ou pro-drogues

Biotransformation des médicaments



Le foie est le lieu principal mais non exclusif de la biotransformation des médicaments

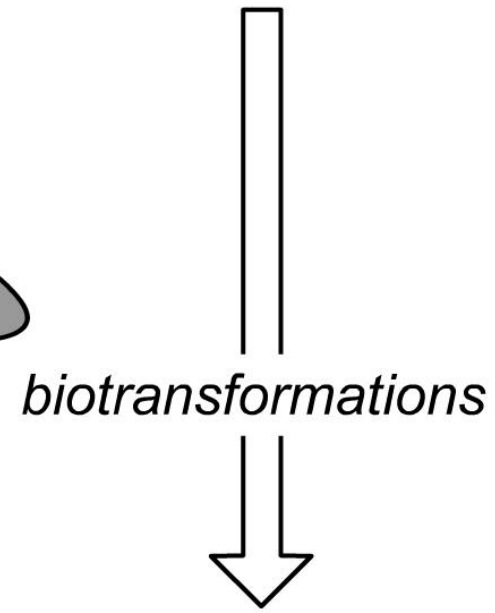
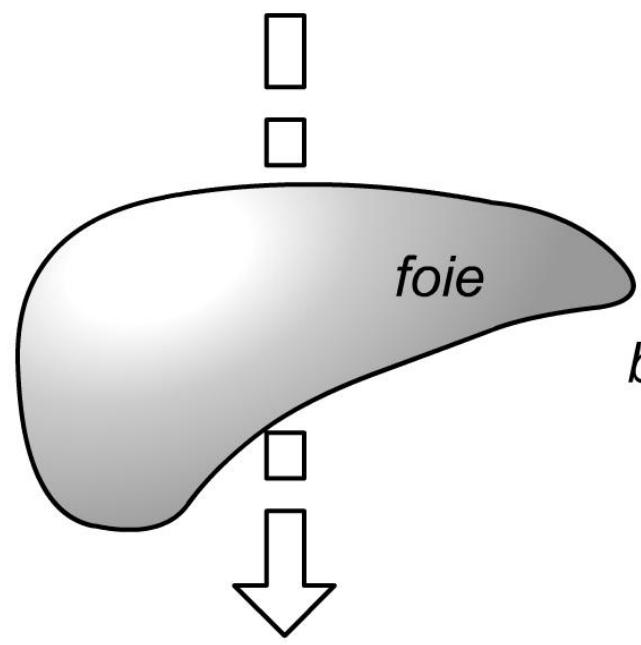




**molécules apolaires
liposolubles**

*élimination
difficile*

**Phase I
fonctionnalisation**



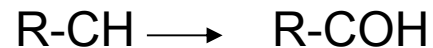
**Phase II
conjugaison**

**métabolites polaires
hydrosolubles**

*élimination
facilitée*

Les réactions de phase 1

- Sont des réactions d'oxydation, qui comportent :
 - des réactions d'hydroxylation



- des réactions de N-oxydation ou de S-oxydation

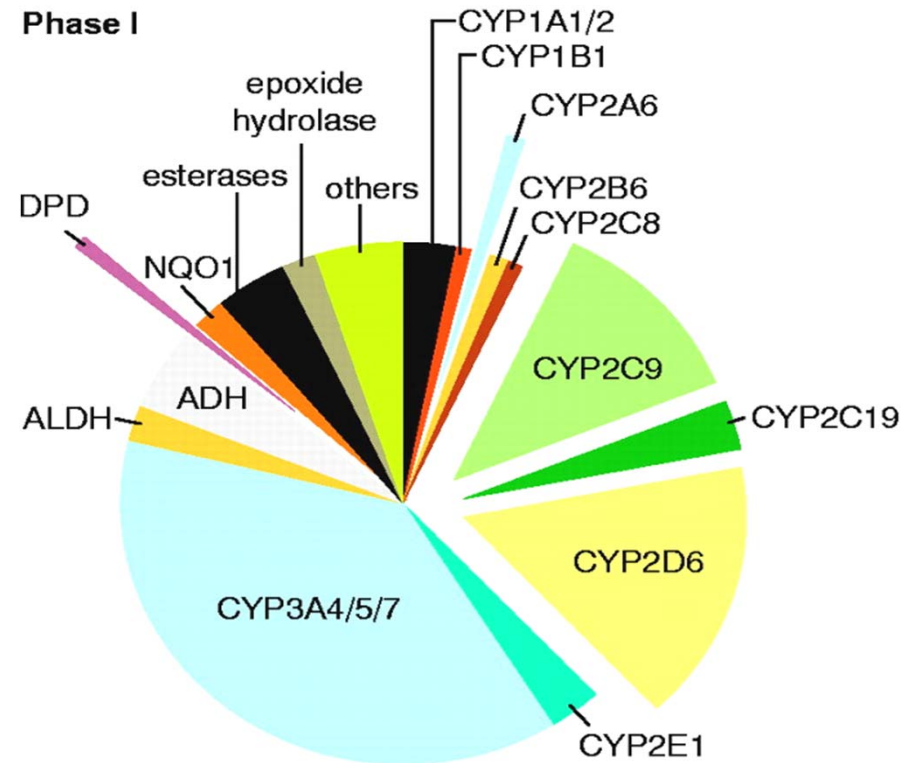


- des réactions de N ou O-désalkylation



Les enzymes de la phase 1

- Sont essentiellement représentées par la super famille des cytochromes P450 (CYP450)
- Il existe un grand nombre d'iso-enzymes du cytochrome P450, classées en familles (chiffres) et en sous groupes (lettres)

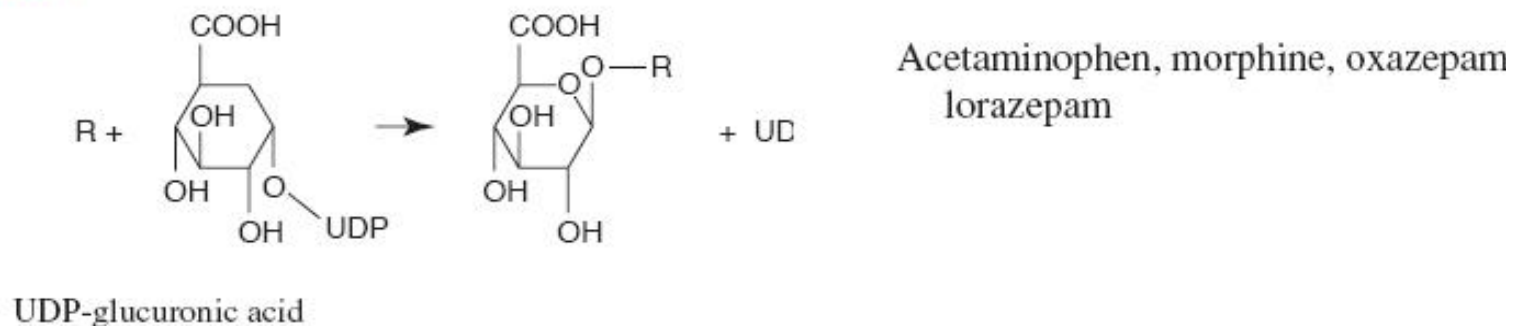


Réactions de conjugaison (phase 2)

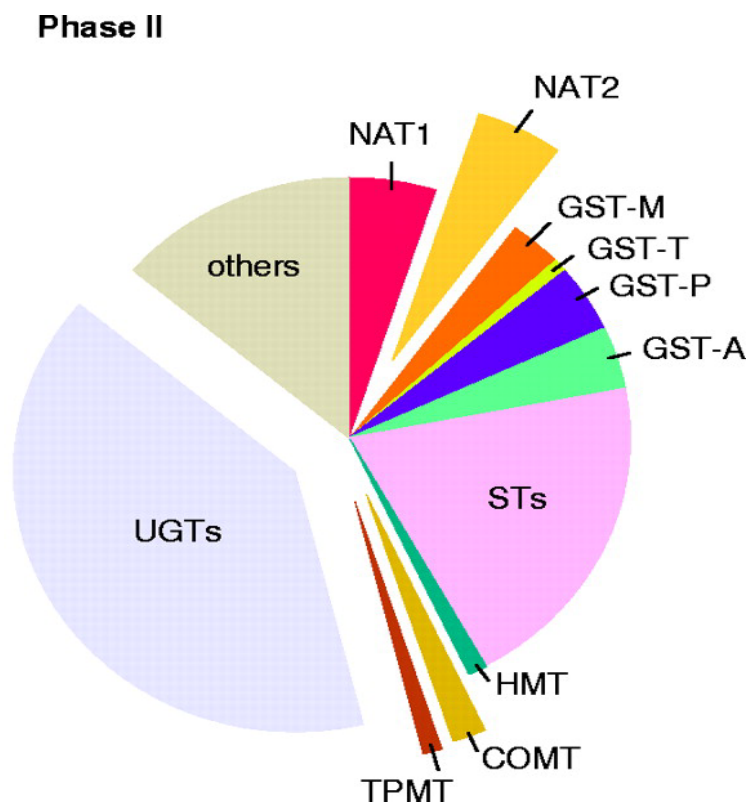
- Glucuroconjugaison (glucuronosyl-**transférases**)
ou **UDP glucuronoyl transférase**
- *Sulfoconjugaison (sulfo**transférases** cytosoliques)*
- *Conjugaison au glutathion (glutathion -S- **transférases**)*

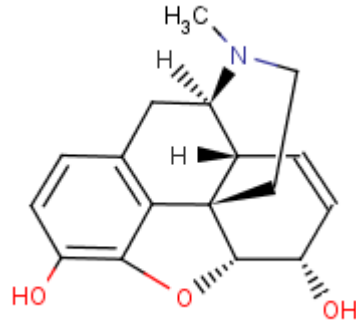
III. Conjugation reactions

Glucuronidation



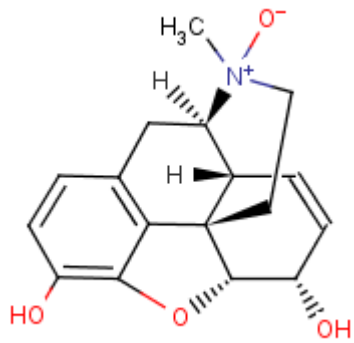
Les enzymes de la phase 2





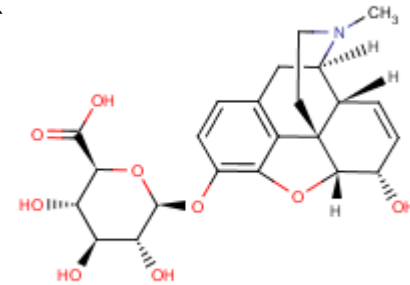
morphine

Oxydation



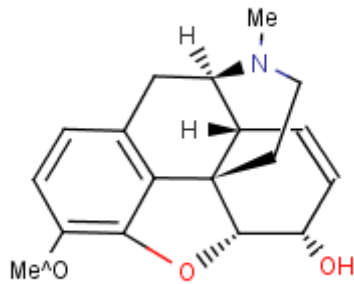
Morphine-N-oxide

Glucuroconjugaison

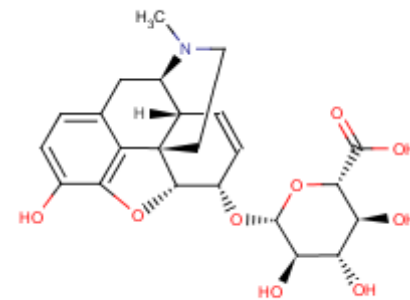


Morphine-3-glucuronide

O-méthylation



codéine



Morphine-6-glucuronide

Pourquoi connaître la biotransformation des médicaments ?

- Pour comprendre et/ou prévenir la variabilité de la réponse à un traitement :
 - Interactions médicamenteuses
 - susceptibilité génétique

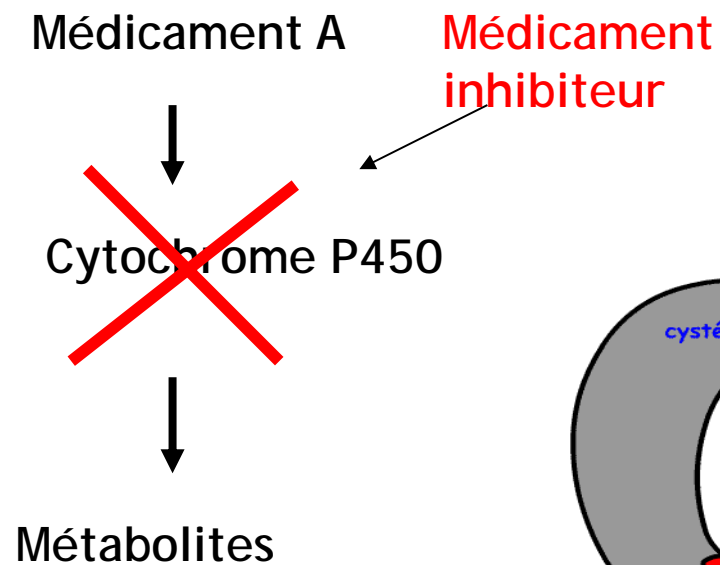
Interactions médicamenteuses

- Certains médicaments induisent la synthèse de CYT P450
- Certains médicaments inhibent l'activité des CYT P450

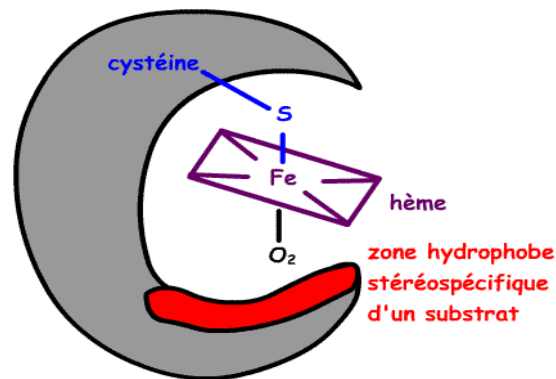
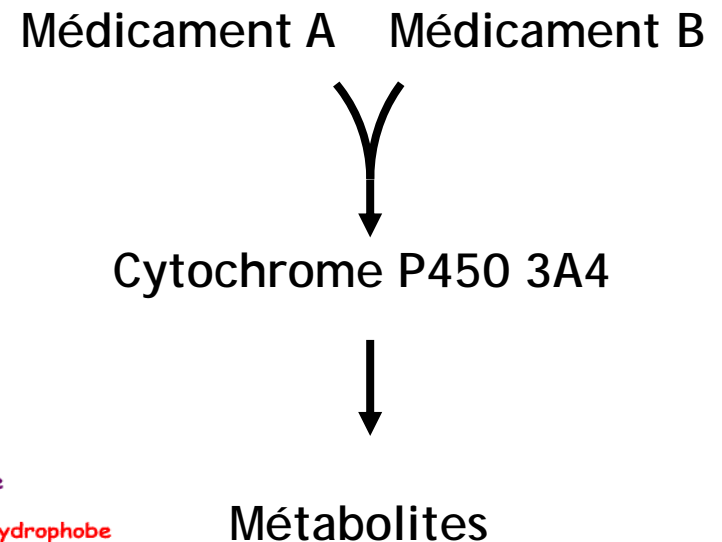
Inhibition de la biotransformation par les cytochromes P450

peut se faire selon 2 mécanismes

Inactivation réelle



Compétition



Interactions médicamenteuses et Cytochromes P450

- Inhibition des CYP450:

- ↓ activité enzymatique et du métabolisme
- ↑ concentration du médicament

➡ *renforcement de efficacité ou apparition d'une toxicité*

- Induction des CYP450 :

- ↑ activité enzymatique et du métabolisme
- ↓ concentration du médicament

➡ *perte d'efficacité ou apparition d'une toxicité
si le métabolite est toxique*

Pourquoi connaître la biotransformation des médicaments ?

- Pour comprendre et/ou prévenir la variabilité de la réponse à un traitement :
 - Interactions médicamenteuses
 - susceptibilité génétique

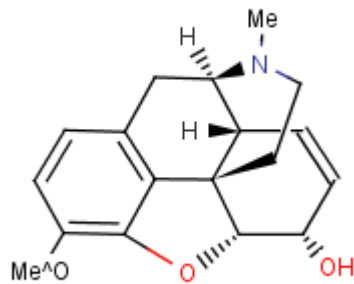
Notion de polymorphisme génétique

- Existence dans la population générale de différentes versions alléliques d'un même gène
- le variant allélique présente une fréquence $>1\%$ dans la population

Polymorphismes génétiques et risques associés

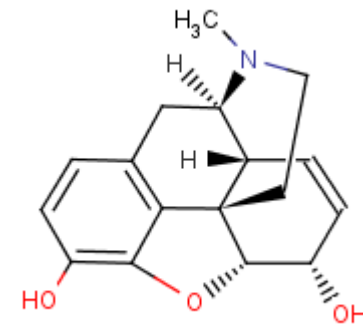
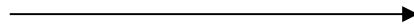
Mécanisme	Conséquences	Conséquences fonctionnelles	risque
Duplication	Augmentation activité enzymatique	Augmentation de la métabolisation	Inefficacité ou toxicité
Délétion	Absence d'enzyme	Absence de métabolisation	Toxicité
Mutation	Activité enzymatique réduite	Métabolisation réduite	Toxicité

Ex polymorphisme génétique du CYP450 2D6



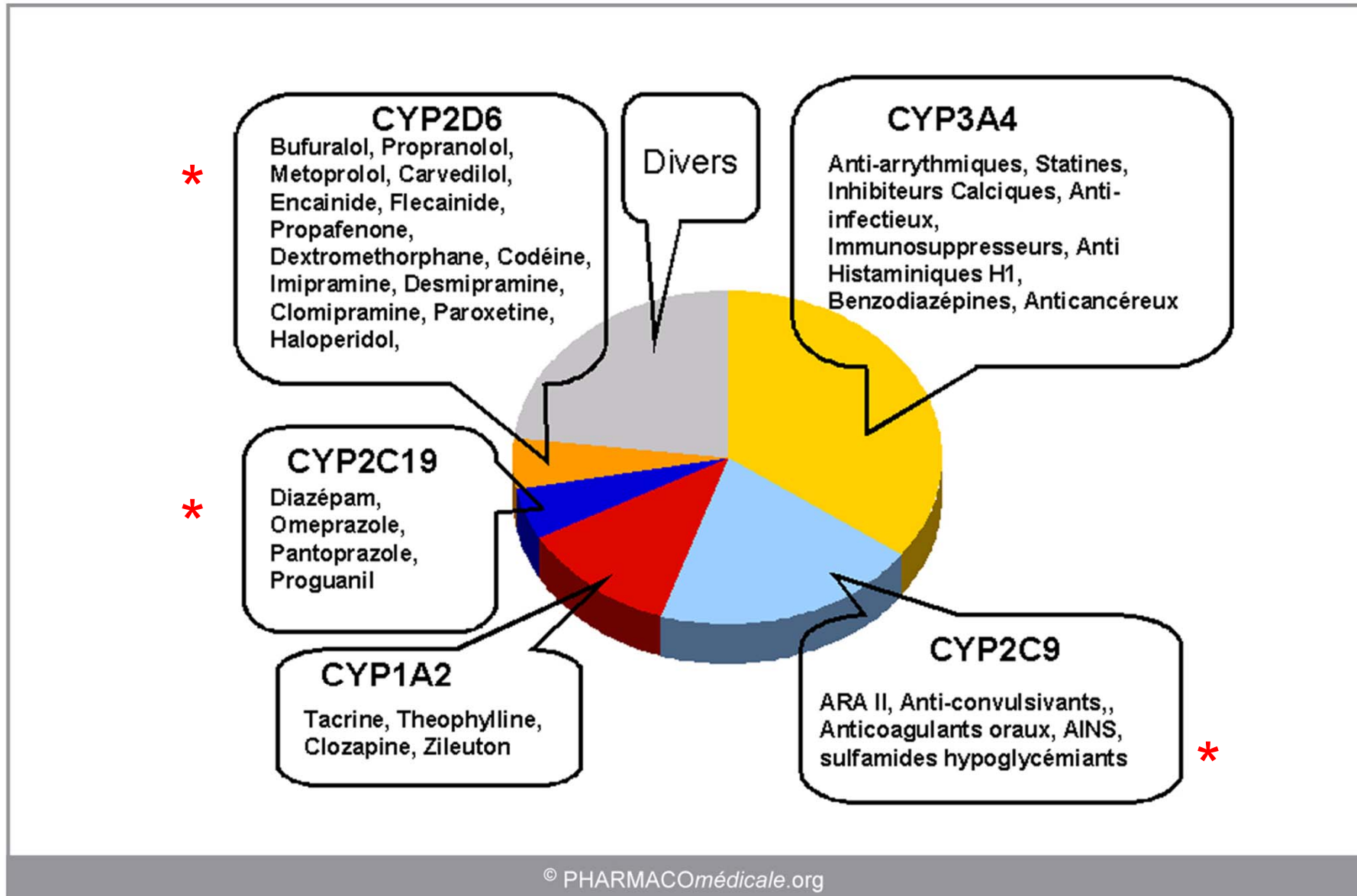
codéine

CYP450 2D6



morphine

Principaux polymorphismes génétiques impliqués dans les réactions de phase 1 de biotransformation des médicaments



Aspects pharmacocinétiques :

l'élimination

Objectifs du cours

- Connaître le devenir des médicaments dans l'organisme :
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - **Elimination**

Élimination ou excrétion des médicaments

Élimination rénale: voie principale

Foie (voies biliaires)

Fèces

Poumons ...

Voies accessoires d'élimination :

Sueur

Phanères (cheveux, poils, ongles)

Salive

Élimination par voie urinaire

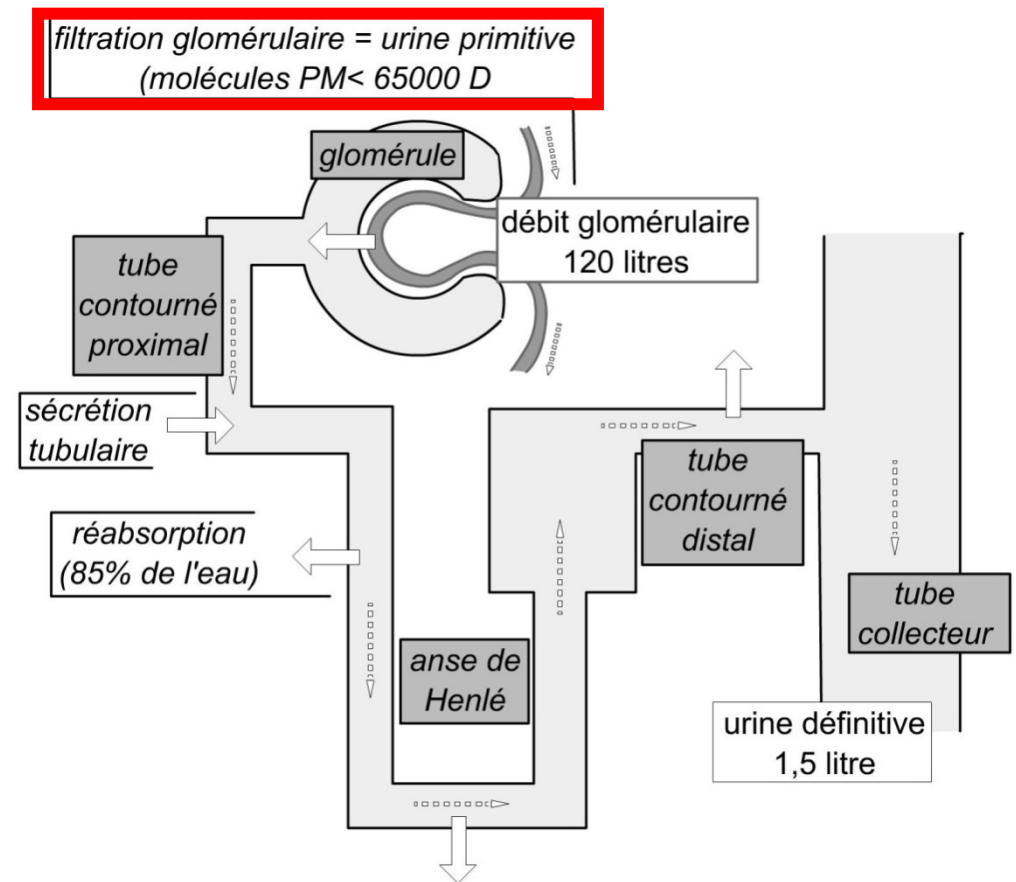
Trois mécanismes principaux déterminent l'excrétion urinaire des principes actifs :

- la filtration glomérulaire
- la sécrétion tubulaire
- la réabsorption tubulaire

La filtration glomérulaire

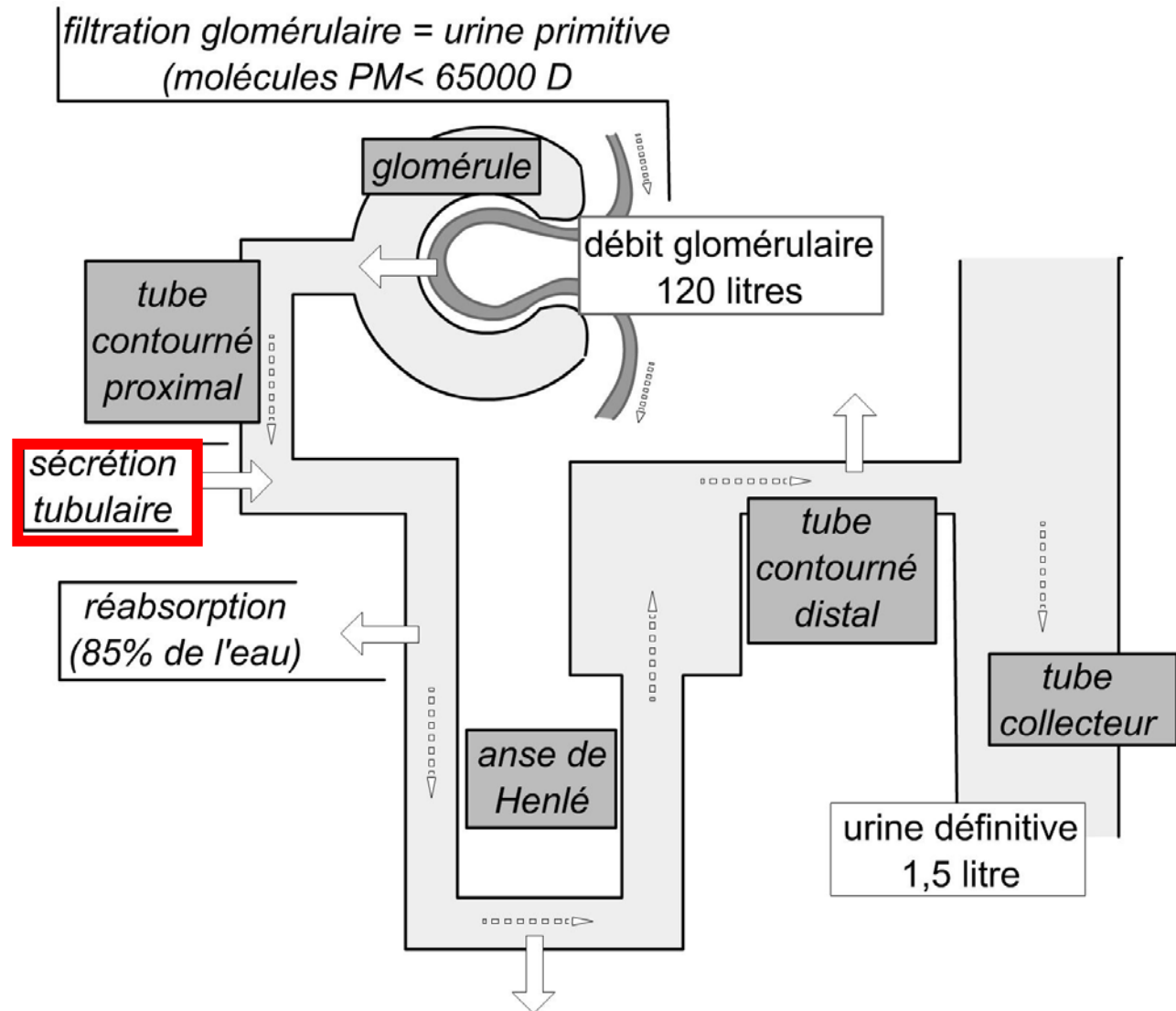
Ultrafiltrat : urine primitive,
(140 ml/mn -> 200 l /24 h).

- phénomène passif,
- $PM < 65000$ Da
- **fraction libre du médicament**
+++ ,
- (rôle de la liaison aux protéines, % liaison, [C] protéines)

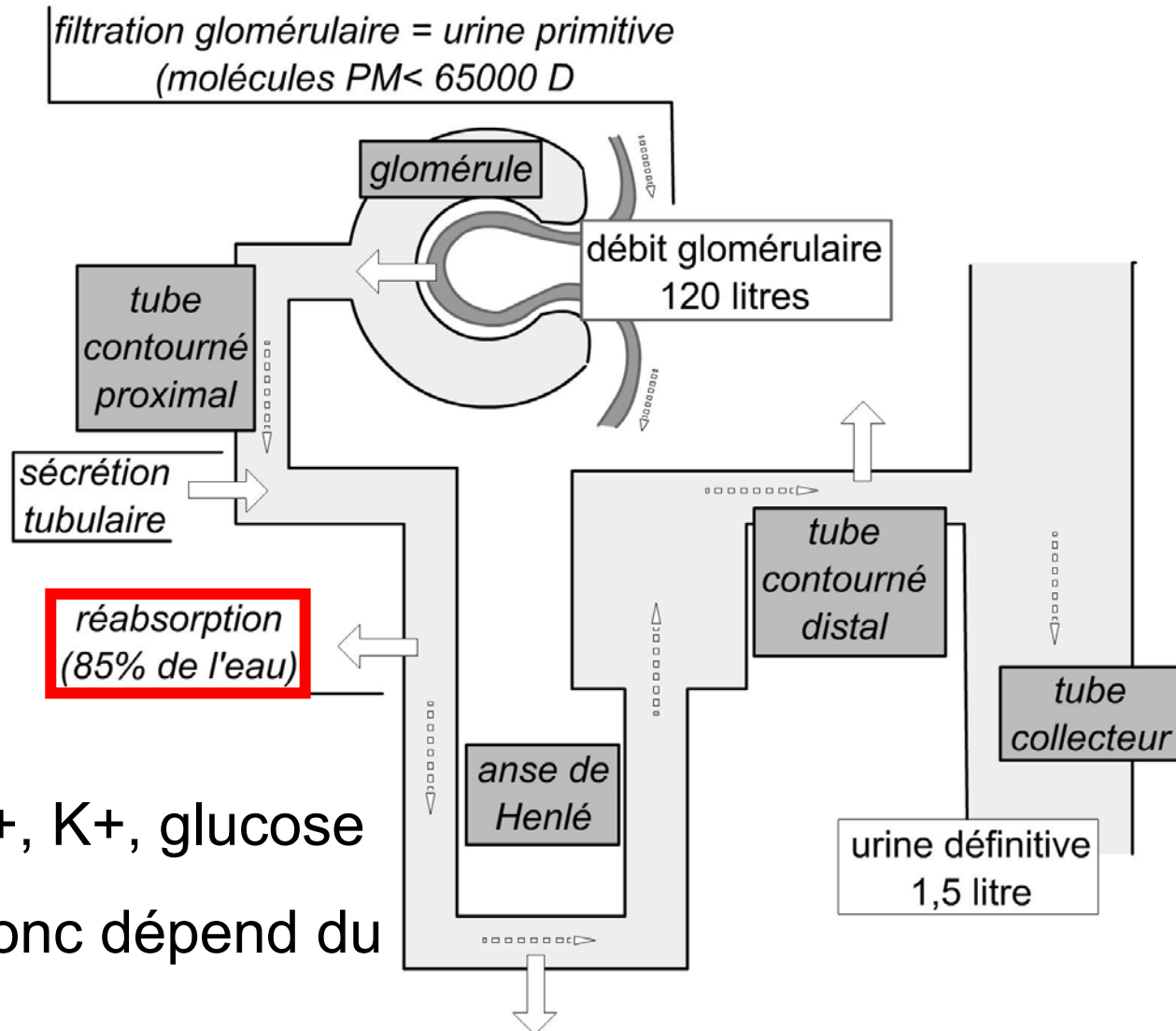


La sécrétion tubulaire

- phénomène actif
- transporteur
- saturable
- compétition

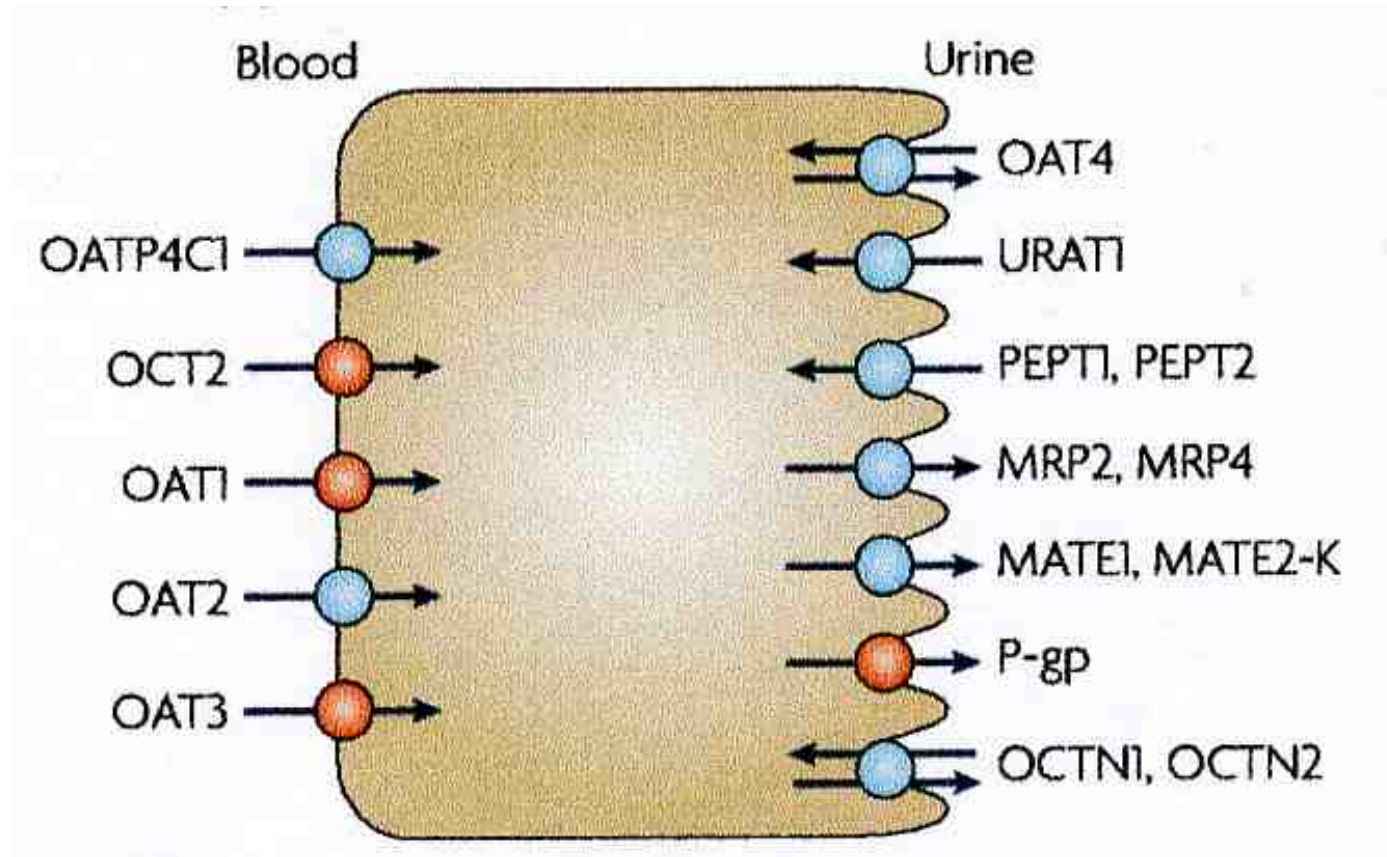


La réabsorption tubulaire

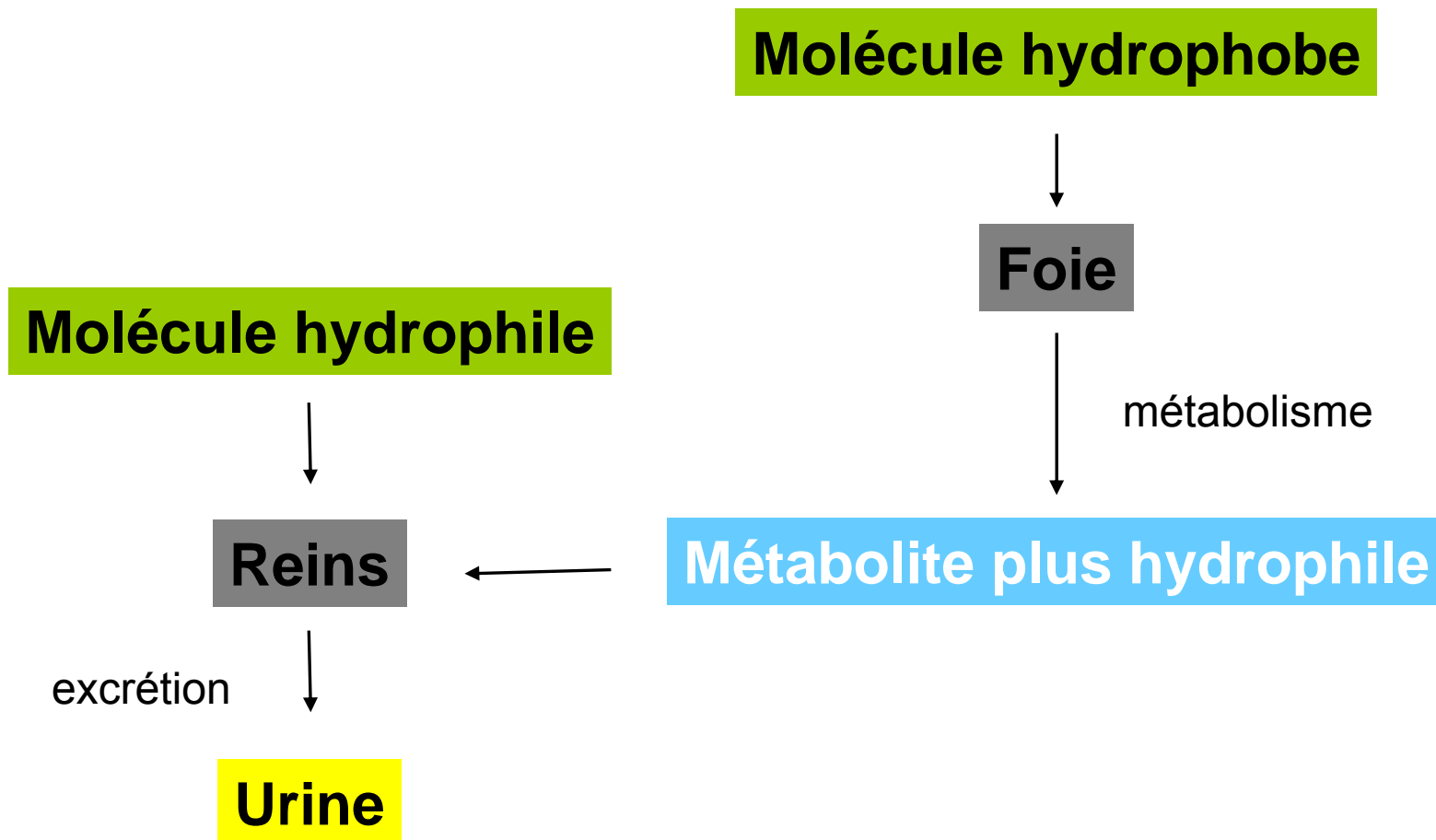


- Active : Na^+ , K^+ , glucose
- Passive : donc dépend du pH

Présence de nombreux transporteurs au niveau tubulaire



Place des reins et du foie dans le processus d'excrétion



Élimination par voie fécale

Sont excrétés par voie fécale :

- les xénobiotiques qui, après ingestion, ne sont pas totalement absorbés
- les xénobiotiques qui sont excrétés par voie biliaire

Notion de clairance

Définition :

Clairance = volume de plasma totalement épuré d'une substance par unité de temps.

**Clairance = Débit sanguin x Coefficient d'extraction
de l'organe**

Notion de clairance

Coefficient d'extraction

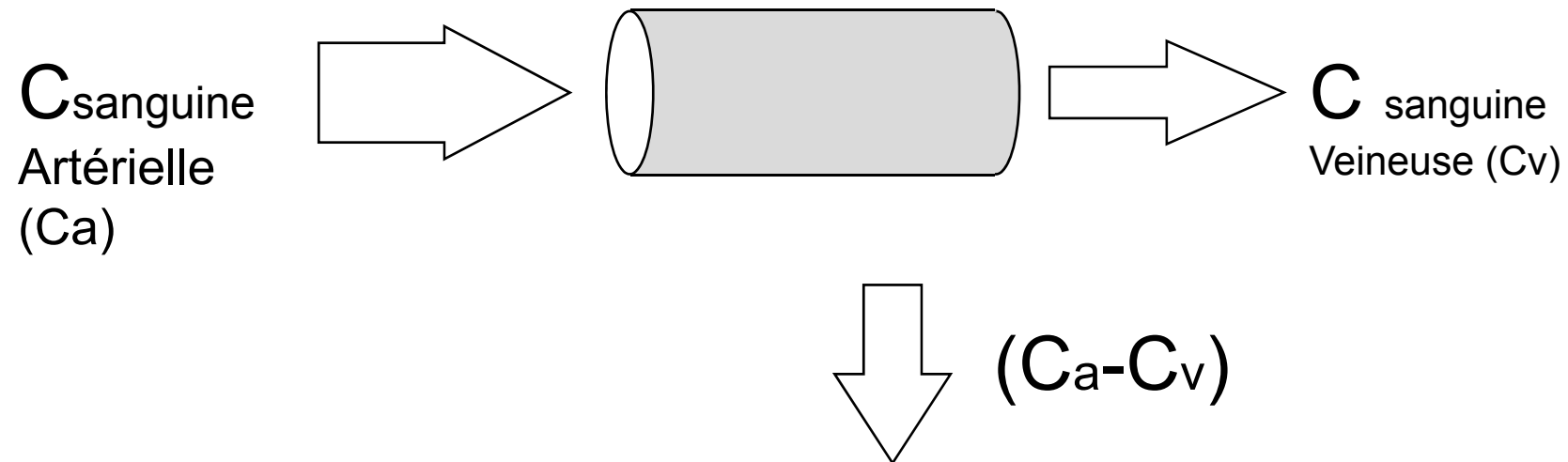


↓ $(C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}})$

coefficient d'extraction :
$$E = \frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}}$$

Notion de clairance

- Coefficient d'extraction



coefficient d'extraction : $E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$

Autres voies d'excrétion

élimination biliaire

élimination intestinale

élimination:

pulmonaire,

salivaire,

sudorale,

phanères,

$$C_{L\text{totale}} = C_{L\text{rénale}} + C_{L\text{hépatique}} + C_{L\text{autres}}$$

Calcul de la clairance

- Après administration du PA par voie IV

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{AUC IV}}$$

- Après administration du PA par voie orale

$$Cl = \frac{\text{dose} \times F}{\text{AUC orale}}$$

Notion de demi-vie d'élimination

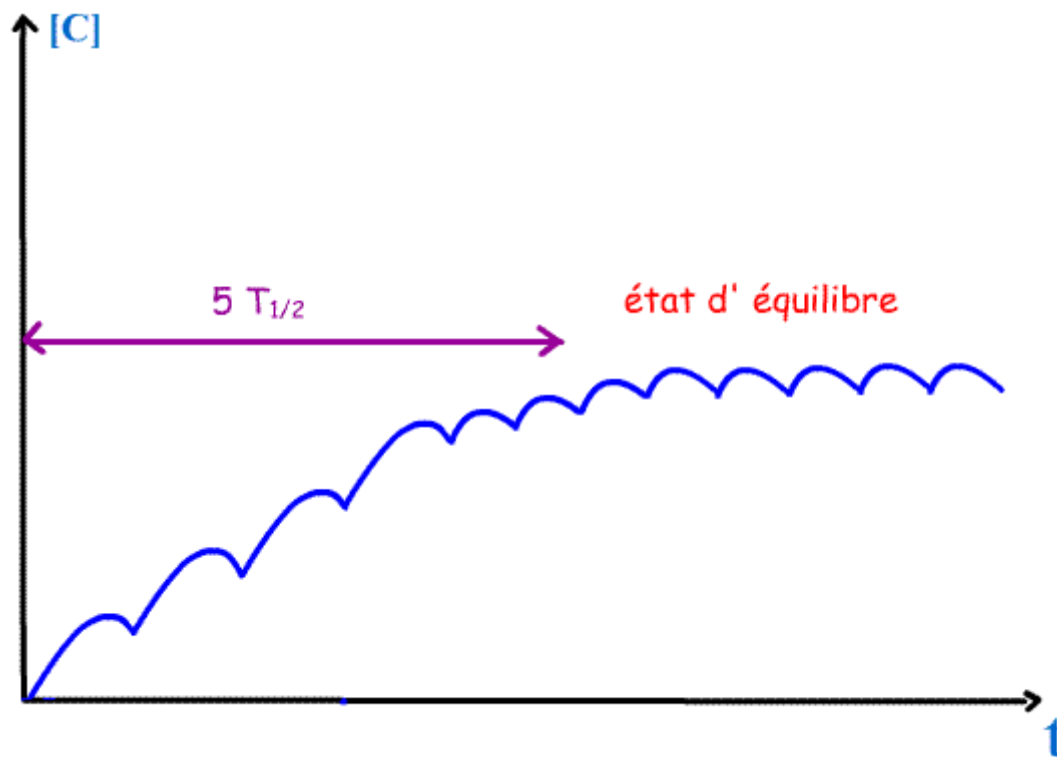
- *Définition :*

Temps nécessaire pour diviser par deux la concentration plasmatique d'un médicament lorsque l'équilibre de distribution est atteint

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L\text{totale}}}$$

Comprendre l'importance de la $T_{1/2}$

- Permet de prédire quand un médicament atteint l'état d'équilibre après administrations répétées



Comprendre l'importance de la $T_{1/2}$

- Permet de prédire quand un médicament atteint l'état d'équilibre après administrations répétées

$$5 \times T_{1/2}$$

- Permet de prédire quand un médicament est totalement éliminé de l'organisme

$$7 \times T_{1/2}$$

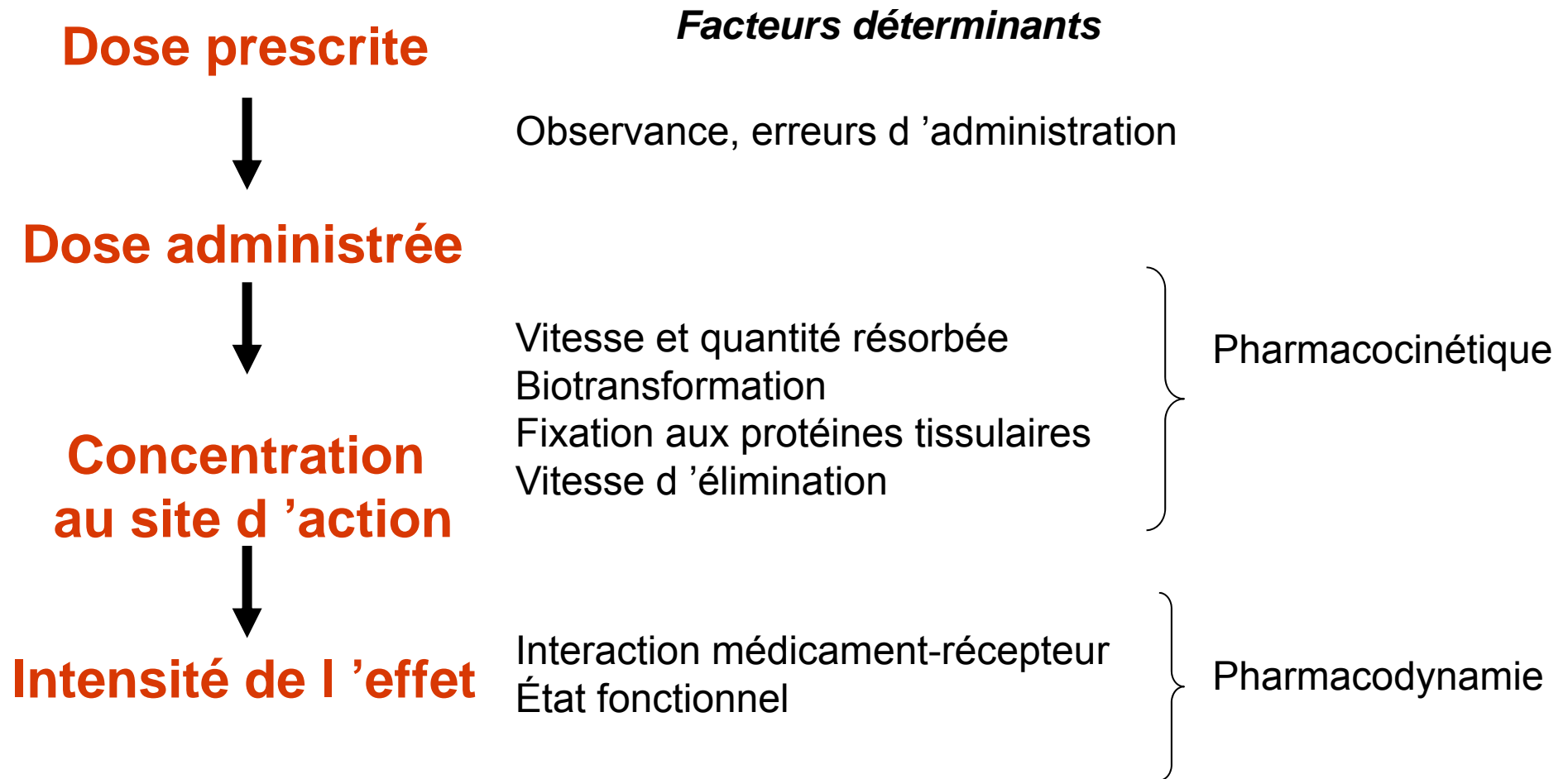
Aspects pharmacocinétiques :

***les sources de variabilité de la
réponse à un médicament***

Objectifs du cours

- Connaître le devenir des médicaments dans l'organisme :
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Elimination
- Connaître les notions de pharmacocinétique quantitative
- Connaître les sources de variabilité de la réponse aux médicaments

Sources de variabilité de la réponse à un traitement



Sources de variabilité de la réponse à un traitement

- Facteurs influençant la pharmacocinétique :
 - la présentation galénique
 - la voie d'administration
 - le contexte physiopathologique
 - le pH digestif, la vitesse de vidange gastrique et la motilité intestinale
 - la fonction hépatique ou rénale
 - les interactions médicamenteuses
 - la modification du nombre ou de la fonction des récepteurs
 - les facteurs génétiques

Les paramètres pharmacocinétiques

- Sont mesurés tout au long du développement clinique d'un médicament :
 - En phase 1 et 2 : estimation *de la valeur* des paramètres pharmacocinétiques
 - En phase 3 et après l'AMM : estimation *de la variabilité* des paramètres pharmacocinétiques
- Sont utilisés pour proposer une adaptation posologique personnalisée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, et dans des situations physiopathologiques particulières : *suivi thérapeutique pharmacologique*.

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.