

Pharmacocinétique

Cours N° 1

Dr. F. DESPAS

Santé

1



Plan du cours

1. Définitions
2. Passage des barrières physiologiques
 - 2.a. Transfert paracellulaire
 - 2.a.1. À travers les espaces inter-cellulaires
 - 2.a.2. Au travers de l'endothélium vasculaire
 - 2.a.3. Filtre poreux
 - 2.b. Transfert transcellulaire
 - 2.b.1. Diffusion passive
 - 2.b.2. Canal aqueux
 - 2.b.3. Transport actif
3. Etudes de Pharmacocinétique

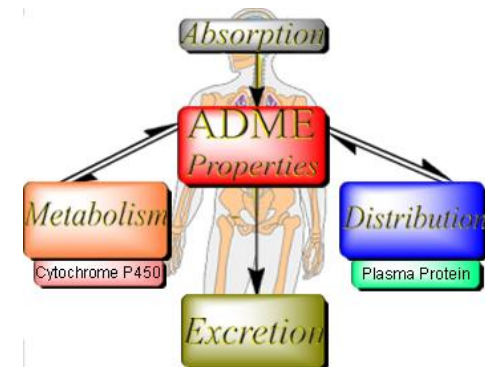
Plan du cours

1. Définitions
2. Passage des barrières physiologiques
 - 2.a. Transfert paracellulaire
 - 2.a.1. À travers les espaces inter-cellulaires
 - 2.a.2. Au travers de l'endothélium vasculaire
 - 2.a.3. Filtre poreux
 - 2.b. Transfert transcellulaire
 - 2.b.1. Diffusion passive
 - 2.b.2. Canal aqueux
 - 2.b.3. Transport actif
3. Etudes de Pharmacocinétique

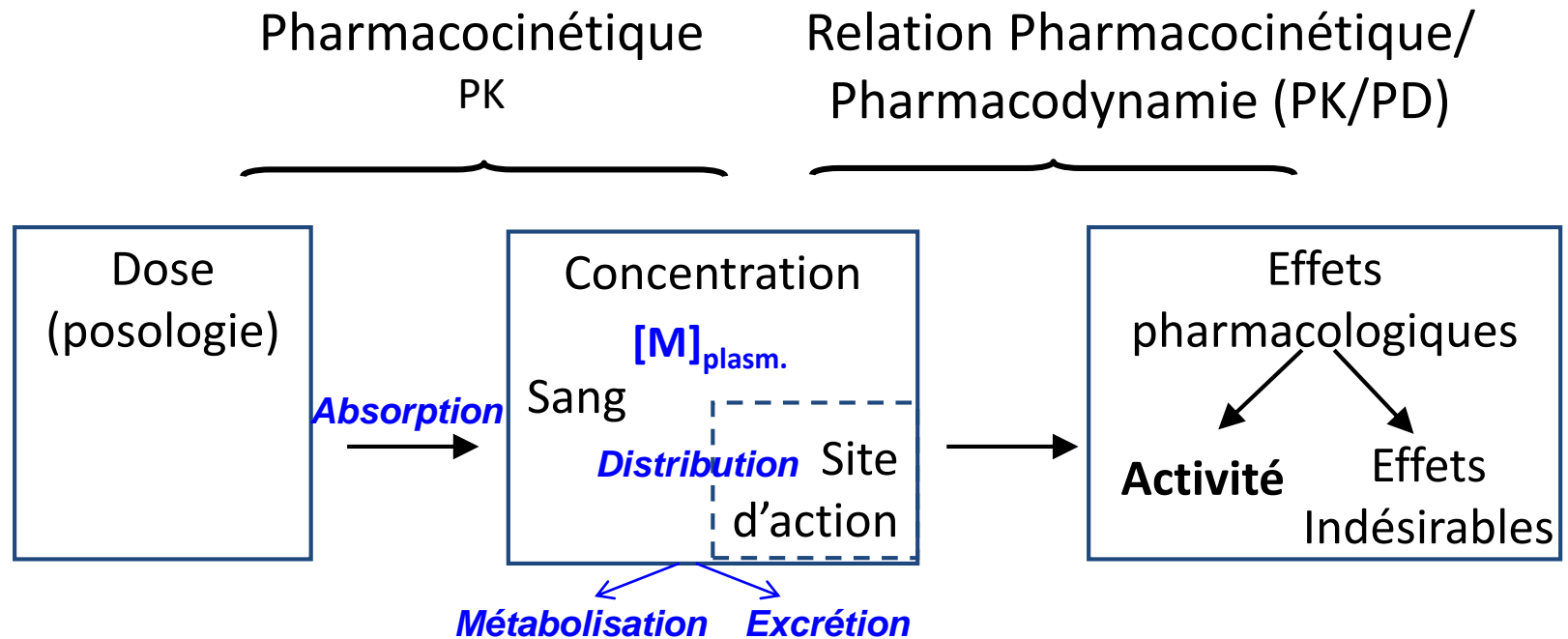
1. Définitions

- Etymologie de Pharmacocinétique
 - **Pharmaco-** :
 - Grec [φάρμακον] *pharmakon* : poison et remède
 - **-cinétique** :
 - Grec [κινητικός] *kinetikos* : mouvement, force vive
- *In English* : **Pharmacokinetics** (PK)
- Etude du devenir du Principe Actif (PA) dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination
 - **A**bsorption
 - **D**istribution
 - **M**étabolisation
 - **E**xcrétion

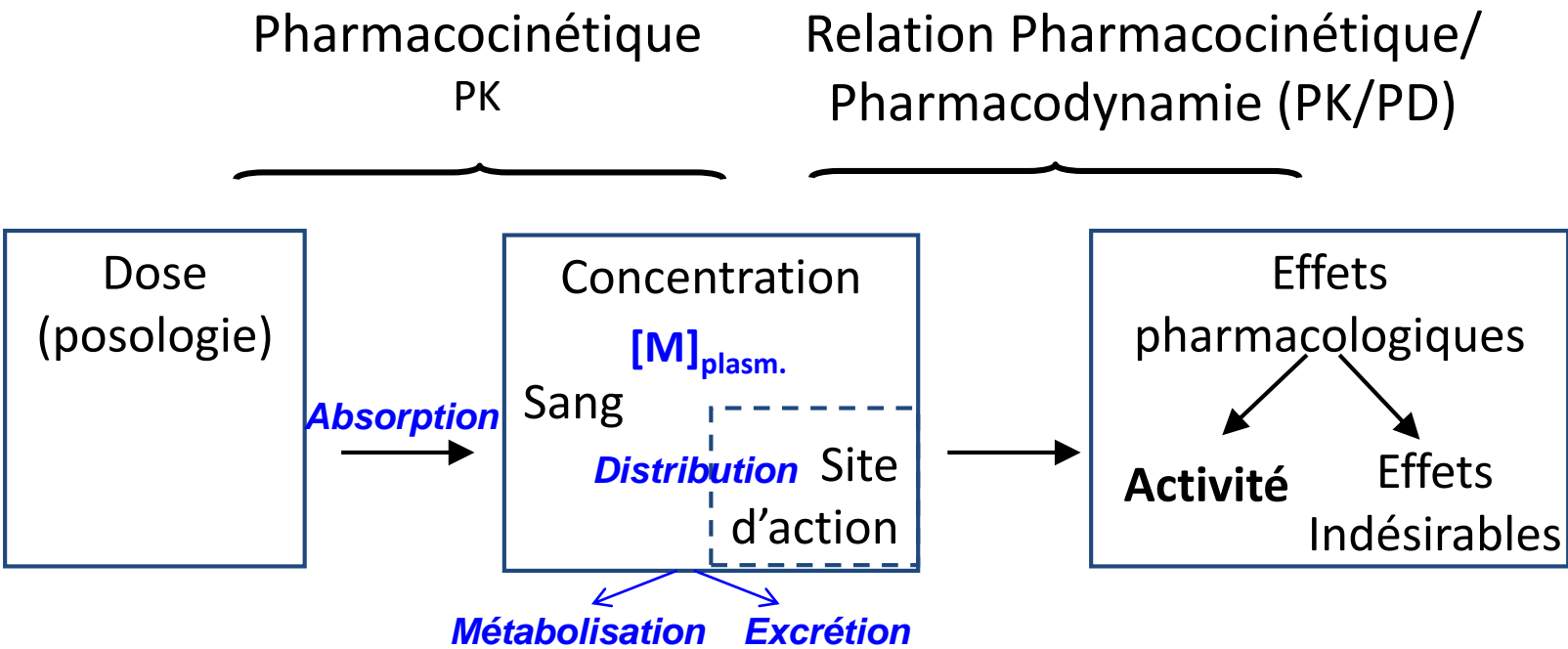
Phases A, D, M et E coexistent dans le temps



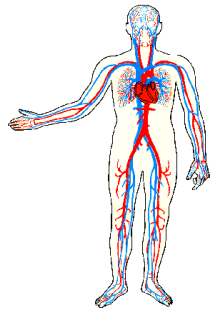
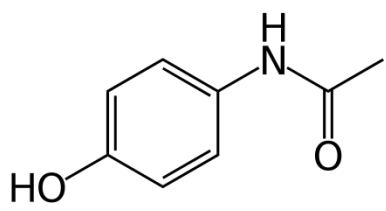
1. Définitions



1. Définitions



Paracétamol (Doliprane®) 1 g cp
« Mécanisme d'action central et périphérique »



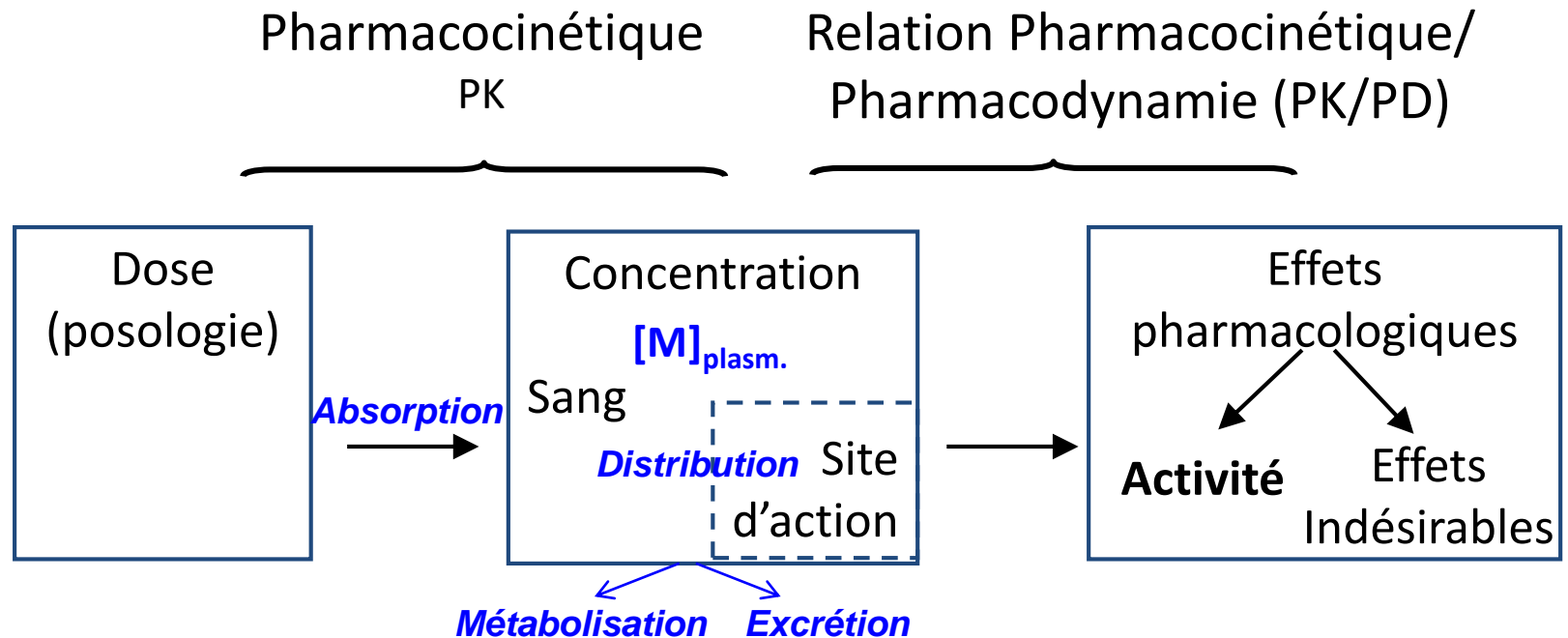
Canaux ioniques « Voltage dépendants »
Voltage-operated channel (VOC)

Les grandes familles de VOC: les canaux TRP*

Le paracétamol: un médicament des canaux ioniques?
*David A Andersson, Nature Communications, November 2011

Souris TRPA1^{-/-} → disparition des effets antalgiques du paracétamol...

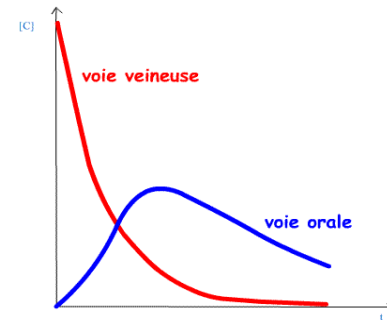
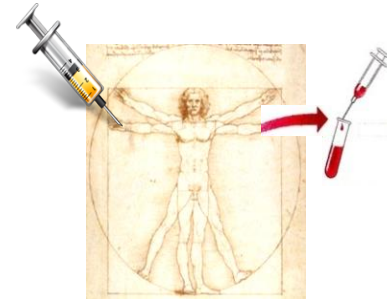
1. Définitions



- Relation PK/PD = un médicament agit, si
 - Présent au site d'action (cible pharmacologique)
 - Durée suffisante de contact avec sa cible pharmacologique
 - Concentration optimale au site d'action
- **Relation concentration plasmatique/effets pharmacologiques**

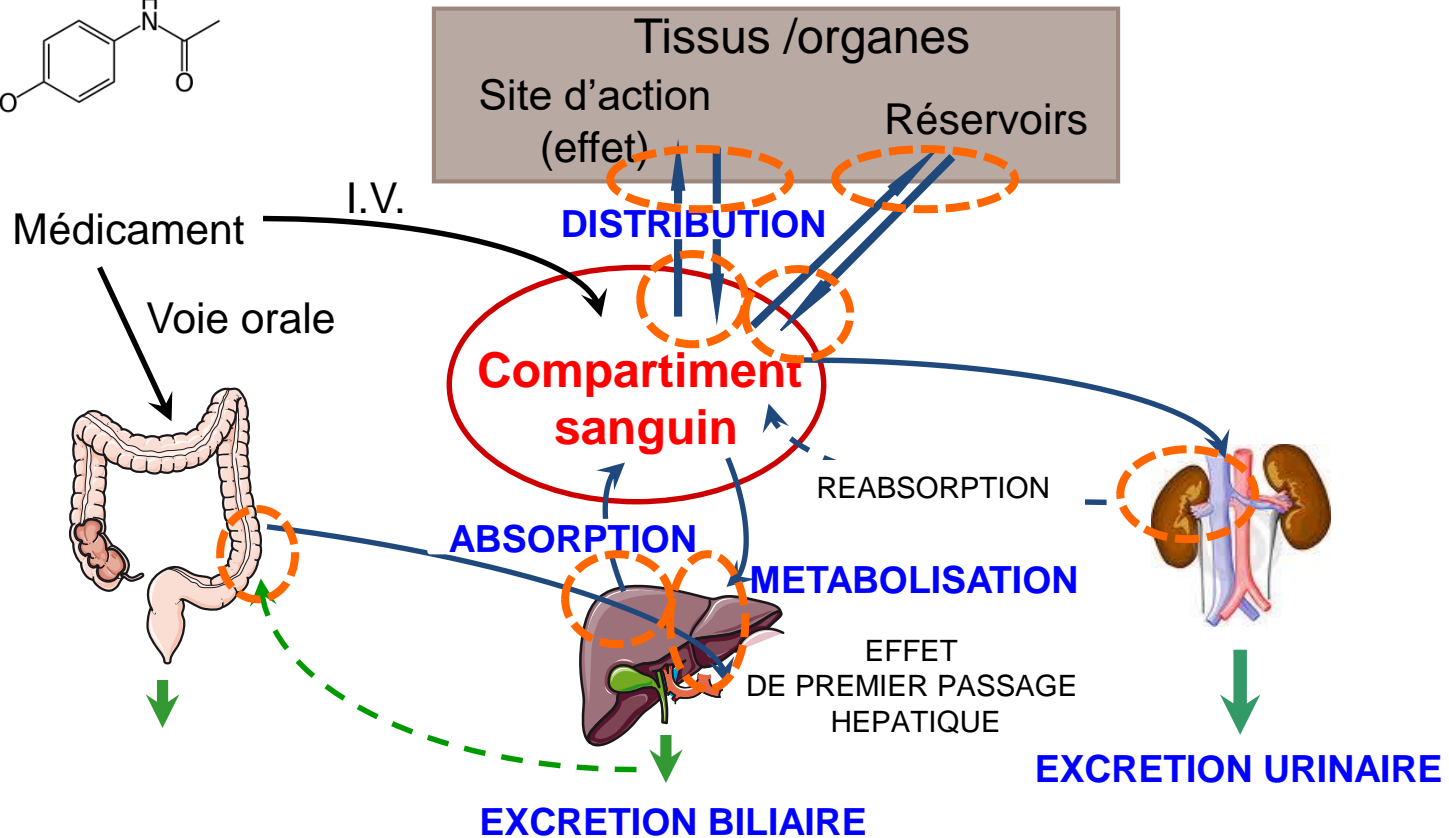
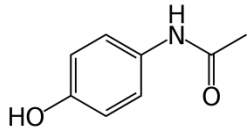
1. Définitions

- Etudes concentrations du médicament dans l'organisme
 - En pratique, principalement dosage plasmatique
 - Courbes concentration/fonction du temps obtenues sont \pm complexes suivant médicaments
 - Modèles mathématiques : $[M]_{\text{Plasm.}} = f_{(t)}$
 - Modèles mono-, bi-, tricompartimentaux...
 - Aux doses utilisées : en dehors zones saturations
 - Evolution différentes suivant modalités d'administration



1. Définitions

Paracétamol



- Transfert des médicaments au niveau des barrières physiologiques**
- transfert paracellulaire
 - transfert transcellulaire

Plan du cours

1. Définitions
2. Passage des barrières physiologiques
 - 2.a. Transfert paracellulaire
 - 2.a.1. À travers les espaces inter-cellulaires
 - 2.a.2. Au travers de l'endothélium vasculaire
 - 2.a.3. Filtre poreux
 - 2.b. Transfert transcellulaire
 - 2.b.1. Diffusion passive
 - 2.b.2. Canal aqueux
 - 2.b.3. Transport actif
3. Etudes de Pharmacocinétique

2. Passage des barrières physiologiques

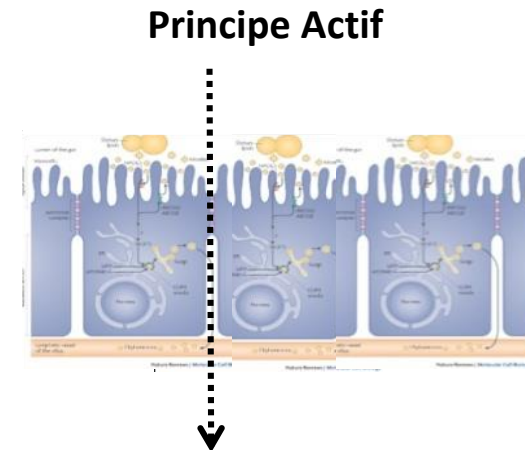
2.a. Transfert paracellulaire

- Etymologie
 - Para- : *à côté de*
 - -cellulaire : *petite chambre*
- Phénomènes passifs
- Dépendant d'un gradient de concentration

1) À travers les espaces inter-cellulaires

- 0,01 à 0,1% de la surface épithéliale totale
- Diamètre des espaces $\approx 4 \text{ \AA} \approx$ diamètre des molécules médicamenteuses de $\text{PM} < 200$ Daltons
- Seules filtrent :
 - Petites molécules hydrosolubles
 - Peu ionisées
 - Peu hydratées
 - Ex: urée, glycérol, éthanol...

Donc très peu de médicaments !

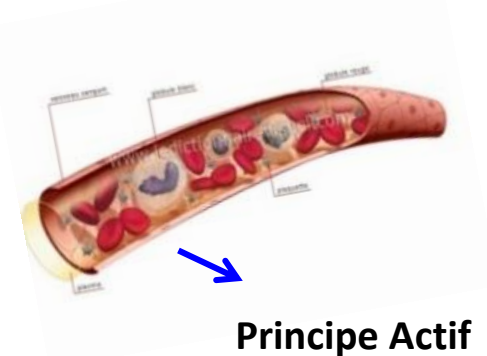


2. Passage des barrières physiologiques

2.a. Transfert paracellulaire

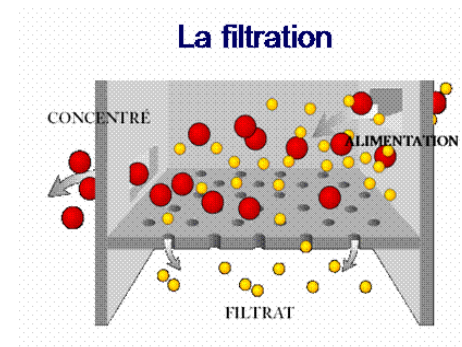
2) Au travers de l'endothélium vasculaire

- Composé d'un endothélium capillaires fenestrés (micropore)
- Molécules de PM < 30 000 D \Rightarrow la plupart des médicaments, sauf polymères ou protéines thérapeutiques
- Seuls diffusent hors du secteur vasculaire les PA non liés aux protéines plasmatiques (fraction libre)



3) Filtre poreux, dans glomérule rénal

- Libre passage à travers les pores de la membrane
- Seuls diffusent hors du secteur vasculaire les PA non liés aux protéines plasmatiques (fraction libre)
- Dépendant de la taille des molécules
 - PM < 65 000 Da



Plan du cours

1. Définitions
2. Passage des barrières physiologiques
 - 2.a. Transfert paracellulaire
 - 2.a.1. À travers les espaces inter-cellulaires
 - 2.a.2. Au travers de l'endothélium vasculaire
 - 2.a.3. Filtre poreux
 - 2.b. Transfert transcellulaire
 - 2.b.1. Diffusion passive
 - 2.b.2. Canal aqueux
 - 2.b.3. Transport actif
3. Etudes de Pharmacocinétique

2. Passage des barrières physiologiques

2.b. Transfert transcellulaire

- Etymologie
 - Trans- : *passer à travers*
 - -cellulaire : *petite chambre*

1) Diffusion passive

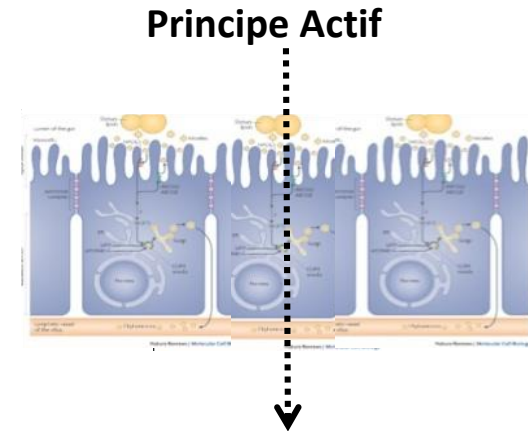
- Phénomène le plus courant pour les médicaments
- Vitesse de transfert est modélisée par la loi de FICK :

$$V = \frac{D \times S \times K_p (C_2 - C_1)}{E}$$

- D = constante diffusion molécule
- S et E = Surface et Epaisseur membrane
- Kp = coeff. partage Médicament entre membrane et eau
- C2-C1 = delta concentration de part et d'autre membrane

- Caractéristique du transfert

- Dépendant propriétés physico-chimiques
- Dans le sens du gradient de concentration
- Non spécifique
- Non saturable
- Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)
- Sans compétition entre molécules

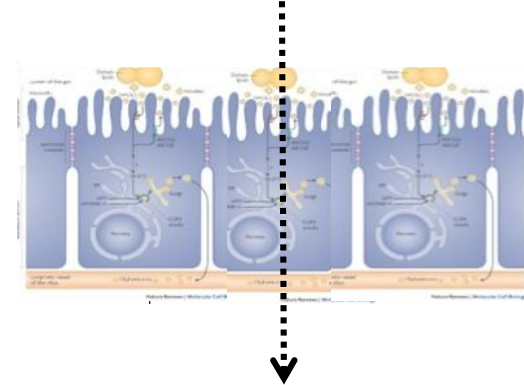


2. Passage des barrières physiologiques

2.b. Transfert transcellulaire

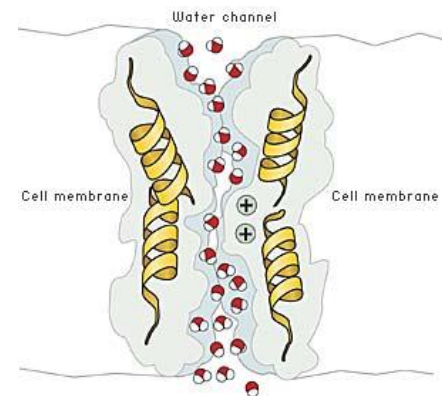
- Les molécules diffusant rapidement sont :
 - De petit Poids Moléculaire
 - Liposolubles (fort coefficient de partage $\text{huile/eau} = K_p$)
 - Non ionisées (ionisation fonction du pK_a de la molécule et du pH du milieu)
 - Non liées aux protéines plasmatiques (fraction libre)

Principe Actif



2) Canal aqueux : Aquaporine

- Protéines membranaires formant des pores perméables aux molécules d'eau
- Diffusion pour molécules de très petites tailles
- Rôle limité pour médicaments

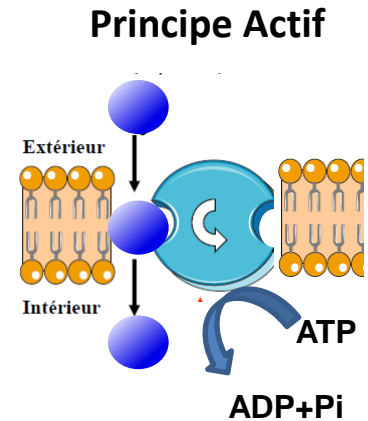


2. Passage des barrières physiologiques

2.b. Transfert transcellulaire

3) Transport actif

- Transfert indépendant du gradient de concentration
- Fait appel à des transporteurs membranaires
 - Spécifiques (\pm)
 - Saturables
 - Énergie fournie par l'hydrolyse d'ATP
 - Compétition possible entre molécules
- Présents au niveau de très nombreux tissus
 - Certains transporteurs sont spécifiques de certains tissus
- Favorise l'entrée des PA dans la cellule, ou au contraire leur expulsion
 - Transporteurs d'influx
 - Transporteurs d'efflux

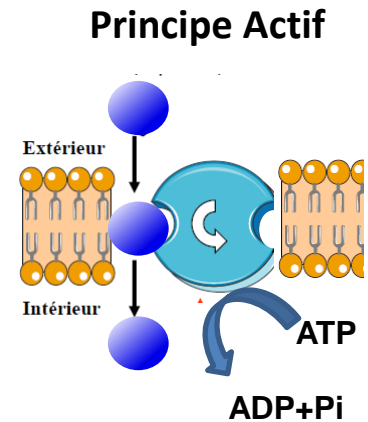


2. Passage des barrières physiologiques

2.b. Transfert transcellulaire

— Les transports actifs les plus importants pour la pharmacocinétique des médicaments sont au niveau de

- Intestin grêle
- Foie
- Tube contourné du néphron
- Barrière hémato-encéphalique
- Placenta



— Ex : Transporteurs d'influx ou d'efflux

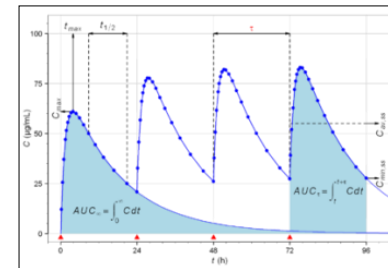
- ABC (ATP binding cassette)
 - P GlycoProtéine (PGP), gène ABCB1
- OCT (Organic **Cation** Transporter)
- OAT (Organic **Anion** Transporter)
 - Transporteur OATP1B1, gènes Solute Carriers ; ex.: SLCO1B1

Plan du cours

1. Définitions
2. Passage des barrières physiologiques
 - 2.a. Transfert paracellulaire
 - 2.a.1. À travers les espaces inter-cellulaires
 - 2.a.2. Au travers de l'endothélium vasculaire
 - 2.a.3. Filtre poreux
 - 2.b. Transfert transcellulaire
 - 2.b.1. Diffusion passive
 - 2.b.2. Canal aqueux
 - 2.b.3. Transport actif
3. Etudes de Pharmacocinétique

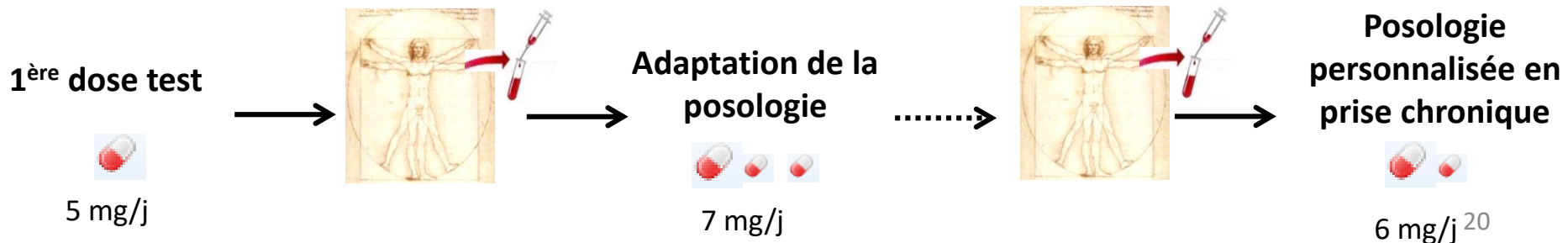
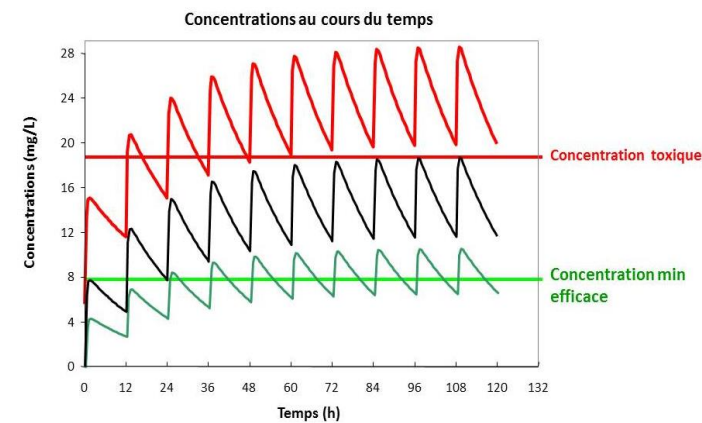
3. Etudes de Pharmacocinétique

- Développement préclinique
 - Pharmacocinétique chez l'animal (A.D.M.E.)
- Développement clinique
 - Essais cliniques **Phase I** (volontaires sains), **Phase II** (malades)
 - Paramètres pharmacocinétiques (Biodisponibilité, V_d , $t_{1/2}$...) et établir la posologie usuelle appropriée
 - **Dose : D** (μg , mg , g) pour voie d'administration donnée
 - **τ : Intervalle d'administration** (temps entre 2 administrations d'une dose D)
 - Essais cliniques de **phase III** et données **post-AMM**
 - Estimation variabilité des paramètres pharmacocinétiques
 - Sujets âgés
 - Insuffisance rénale et/ou hépatique
 - Interactions médicamenteuses
 - ...



3. Etudes de Pharmacocinétique

- Pratique clinique
 - **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Certains médicaments présentent variabilité pharmacocinétique interindividuelle
 - A posologie identique, risques de $[M]_{\text{plasm.}}$ différentes
 - Intérêt STP pour médicaments à index thérapeutique étroit (Conc. Tox./Conc. min. efficace)
 - Personnalisation posologie fonction $[M]_{\text{plasm}}$
 - Antibiotiques : Ex. aminosides
 - Anticancéreux : Ex. méthotrexate
 - Antiépileptiques : Ex. phénytoïne
 - Immunodépresseurs : Ex. tacrolimus
 - ...

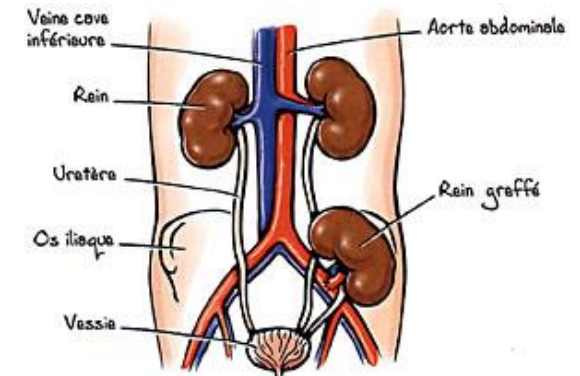
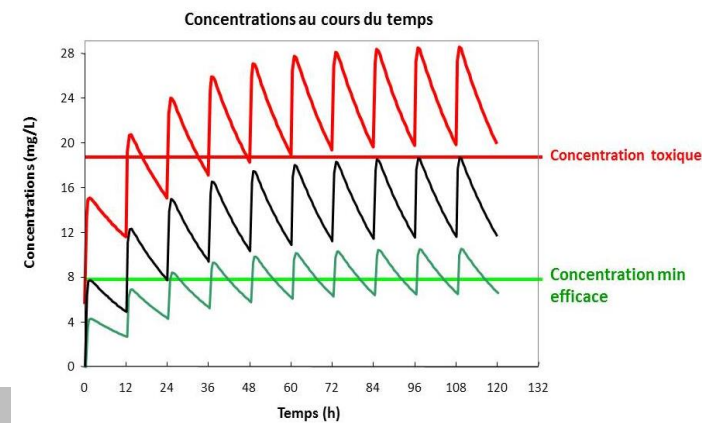


3. Etudes de Pharmacocinétique

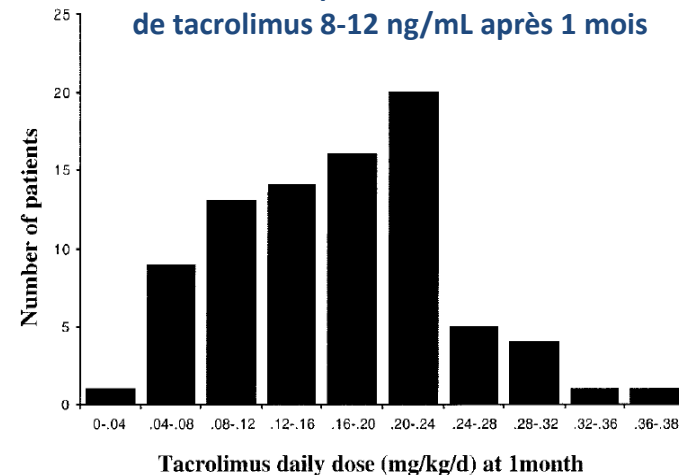
- Pratique clinique
 - Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

- **Ex Posologie par STP: Tacrolimus** (immunodépresseur)

- Posologie initiale : 2 x 0,05mg/kg/j per os
- Concentration résiduelle cible (8 h post-dose)
 - 0 à 6 mois : 8 – 12 ng/ml
 - 6 à 12 mois : 8 – 10 ng/ml
 - après 12 mois : 6 – 8 ng/ml



Dose nécessaire pour obtenir concentration de tacrolimus 8-12 ng/mL après 1 mois



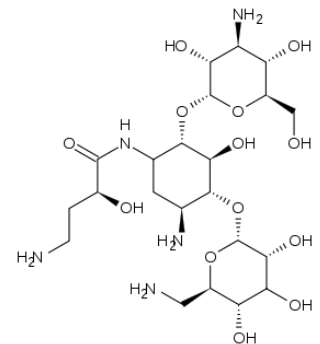
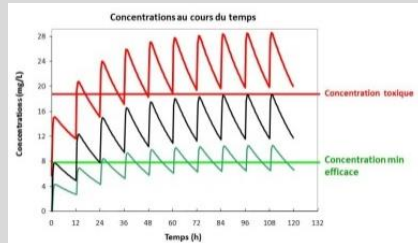
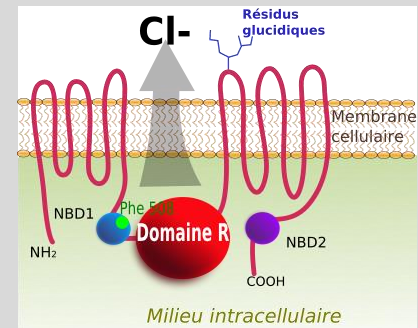
Mlle. Y. 19 ans, 46 kg atteint de mucoviscidose

- Est admise en pneumologie en raison d'une fièvre élevée et d'une dégradation des capacités respiratoires
- Une infection à *Pseudomonas aeruginosa* est mise en évidence. Une antibiothérapie est initiée :
 - Bêtalactamine (ceftazidime : 2g x 2f/jour Intraveineuse)
 - Aminoside (amikacine : 7,5 mg/kg/jour en 1 administration I.V. en initiation posologie à adapter suivant STP)

1. Pourquoi posologie amikacine suivant STP ?

2. Quel est le risque en cas de sous-dosage ?

3. Quels sont les risques en cas de surdosage ?



Merci de votre attention