



Pharmacocinétique descriptive

Dr. Ahmane. A

Objectifs

- *Connaitre les différents processus définissant devenir du médicament dans l'organisme
- *Comprendre les applications cliniques de la pharmacocinétique descriptive

Sommaire

Introduction

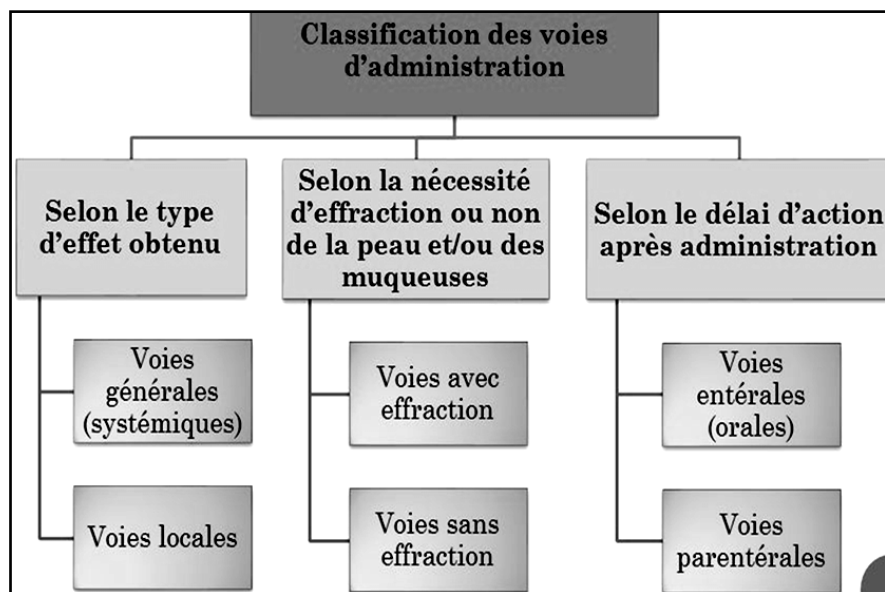
I- Absorption des médicaments

II- Distribution des médicaments

III- Métabolisme des médicaments

IV- Excrétion des médicaments

◆ INTRODUCTION



De l'administration à l'obtention de l'effet: plusieurs étapes

Phase biopharmaceutique

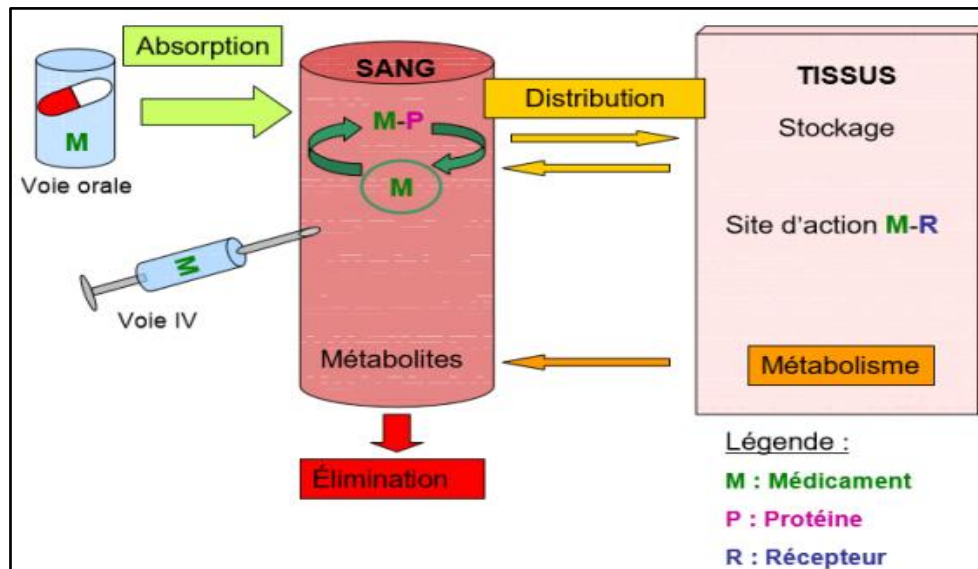
Phase pharmacocinétique

Phase pharmacodynamique

La pharmacocinétique:

Discipline de la pharmacologie qui étudie, aussi bien sur le plan descriptif, qualitatif que sur le plan quantitatif, le devenir d'une substance active contenue dans un médicament après son administration à l'organisme

Devenir du médicament dans l'organisme:



Absorption des médicaments

Distribution des médicaments

Métabolisme des médicaments

Excrétion des médicaments

**SYSTÈME
A-D-M-E**

I- Absorption des médicaments

+ Définition

*Passage du médicament dans la circulation sanguine depuis son site d'administration

*Temps de passage influencé par la libération du PA → **Phase biopharmaceutique**

*La quantité administrée n'est pas toujours retrouvée en totalité au niveau de la circulation → **Effet de 1^{er} passage**

❖ Absorption

**Absorption des
médicament**

**Absorption des
médicament**

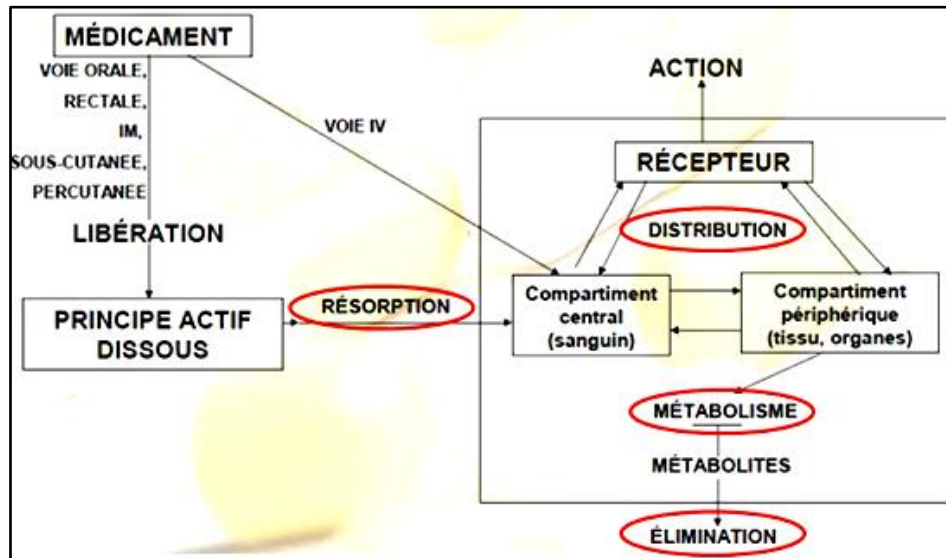
**Résorption des
médicament**

FPH perte de mdct avant d'atteindre la circu par contact premier avec son organe métaboliseur

Définition de la résorption

Passage d'un PA, déjà en solution, dans la circulation systémique depuis son site d'administration.

Ensemble des phénomènes qui conduisent à l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine générale après une administration extravasculaire

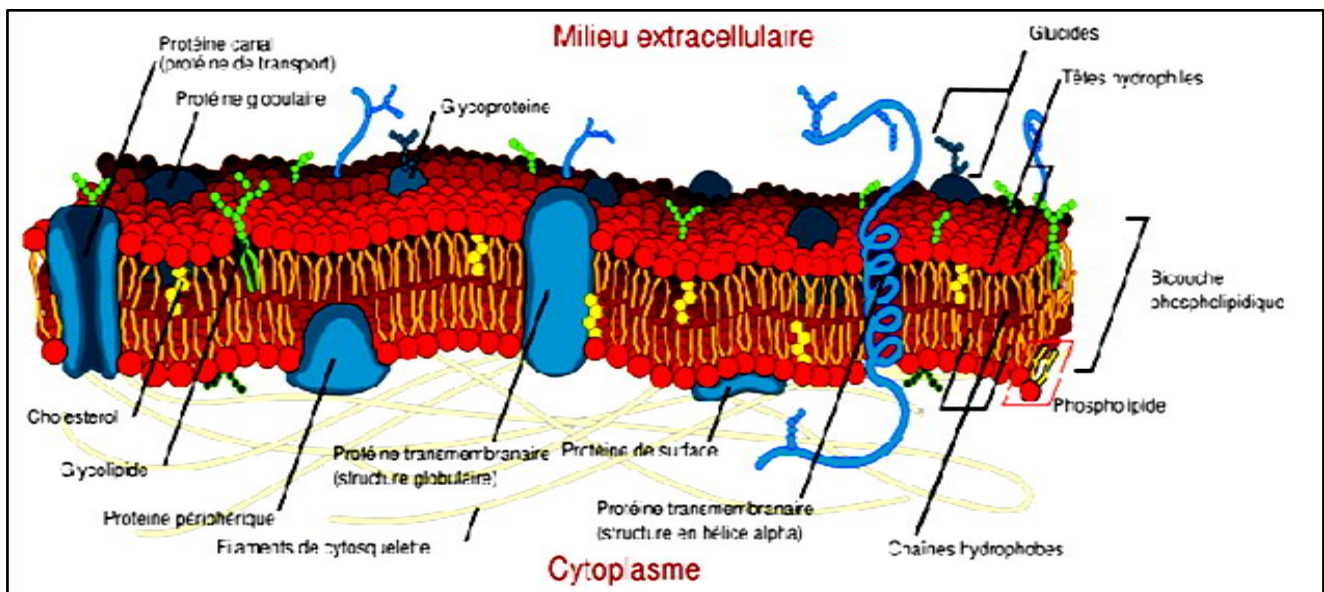


Mécanismes de la résorption

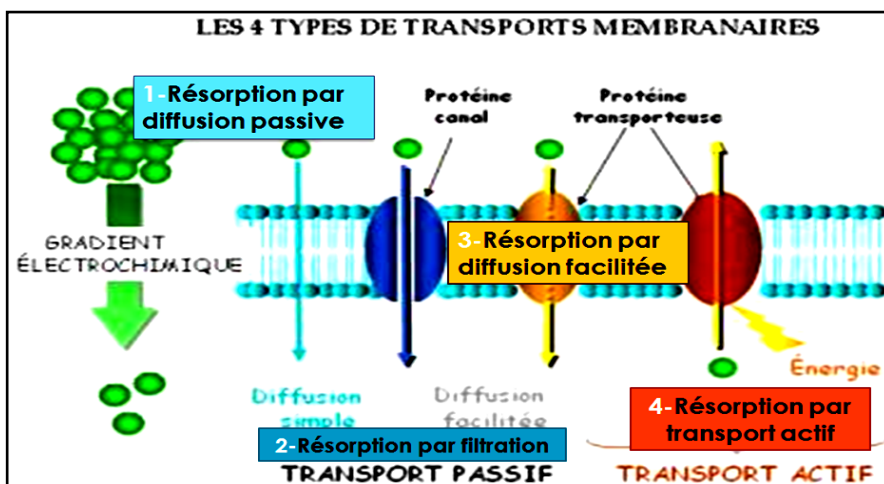
-Passage d'un PA, déjà en solution, dans la circulation systémique depuis son site d'administration.

-Ensemble des phénomènes qui conduisent à l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine générale après une administration extravasculaire

Tractus digestif
Tissus sous cutanés
Muscle
muqueuses



Différents types de résorption



Solute carrier: SLC

Organic anion carrier: OAC

Organic cation carrier :OCC

Facteurs conditionnant la résorption

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1- le gradient de [C] | 2- la taille moléculaire | 5- le degré d'ionisation |
| 2- la surface et l'épaisseur de la membrane | 3- la liposolubilité | |
| | 4- l'hydro-solubilité | |

Seule la forme non ionisée, liposoluble et dissoute est résorbée

Coefficient de partage [C]ds un milieu apolaire / [C] ds un milieu polaire

Liposolubilité de la forme non ionisée§§§§§

En pratique

La résorption par voie digestive

Facteurs limitant la résorption digestive

1- propriétés physicochimiques et concentration des médicaments

2- facteurs physiologiques

- | | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Vidange gastrique | Inactivation digestive |
| Motilité intestinale | Systèmes d'efflux (p-GP, MDR, BCRP) |
| Débit splanchnique | Effets de premiers passages |

Facteurs pouvant modifier la résorption digestive

- | | | |
|-----------------|------------------------------|-------------|
| Forme galénique | Interactions médicamenteuses | Grossesse |
| Alimentation | Age | Pathologies |

Résorption par les autres voies d'administration

La résorption par voie IM

Variable en fonction de facteurs:

- | | |
|----------------|---------------------------------|
| Physiologiques | Liés à l'administration du mdct |
| Liés au PA | Liés à la forme galénique |
| Liés au milieu | |

La résorption par voie sous cutanée

La résorption par voie rectale

La résorption par voie buccale

La résorption par voie pulmonaire

La résorption par sublinguale et transdermique

II- Distribution des médicaments

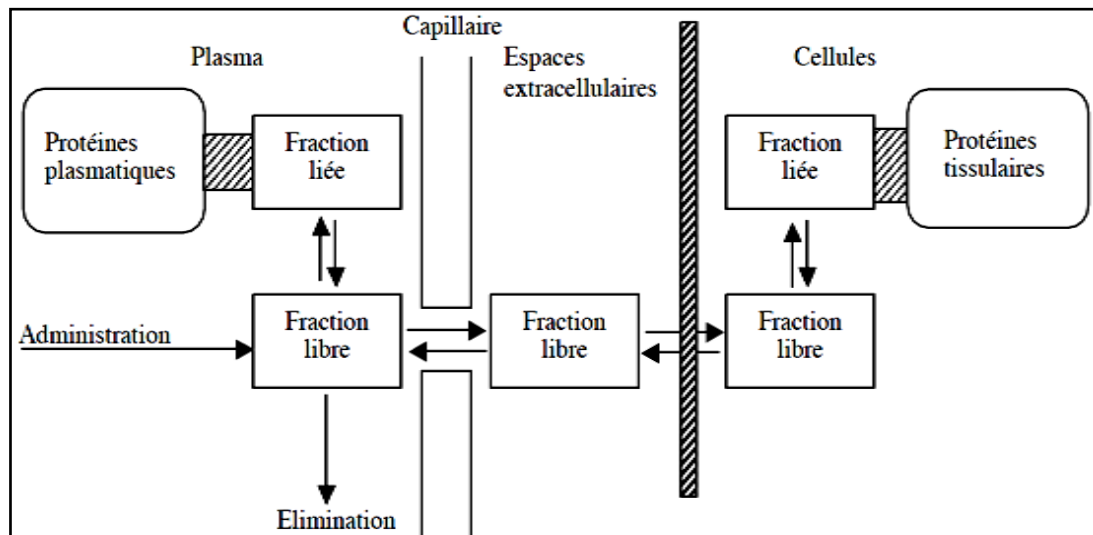
Définition

*processus de transfert (réversible) du PA, à partir de la circulation vers les organes et tissus.

*Répartition

*Contact avec les constituants de l'organisme

- éléments sanguins
- protéines plasmatiques
- tissus (stockage, élimination, cible)



Distribution plasmatique

1- fixation aux protéine plasmatique

- Protéines de transport
- Complexe mdct –prt
- forme libre: Diffusible, active et éliminable.
- forme liée: forme de transport et de réserve transitoire, inactive
- Distribution plasmatique

2- Protéines fixant les médicaments

- L'albumine, la plus abondante des protéines, fixe surtout les médicaments acides ;
- L'orosomucoïde ou α_1 -glycoprotéine acide. Elle fixe surtout les molécules basiques ;
- Les globulines (α , β , γ) ;
- Les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL).

3-Caractéristiques de la fixation:

- Nature réversible
- Affinité
- Nombre de site de fixation
- Spécificité

% de liaison	Classification	pourcentage
>75%	fortement fixés	– Warfarine (99%) – Rifampicine (89%)
>45 et <75%	moyennement fixés	– Pénicilline G (52%) – Quinidine (75%)
< 45%	faiblement fixés	– Isoniazide (0%) – Paracétamol (4%) – Morphine (35%)

4- facteurs influençant la fixation protéique

- ♦ pH sanguin
- ♦ Concentration en protéines plasmatiques (facteurs physiologiques et pathologiques)
- ♦ Concentration du médicament et Saturation des sites de fixation
- ♦ Nature du médicament
- ♦ Interactions médicamenteuses

Fixation aux éléments figurés du sang

Sur les membranes cellulaires ou les constituants intra cellulaire : hémoglobine et anhydrase carbonique.

Exp : Promazine, Salicylate, Phénytoïne.

Névrose, psychose, schizophrénie : Hyper albuminémie

Infarctus du myocarde, maladie de Crohn : $\uparrow \alpha_1$ -glycoprotéine acide.

Infections chroniques : $\uparrow \gamma$ -globuline

Hyperthyroïdisme : \uparrow lipoprotéines

Distribution tissulaire

- ♦ Répartition dans l'ensemble des tissus et compartiments liquidiens.
- ♦ interaction avec les récepteurs spécifiques pour donner une réponse pharmacologique
- ♦ Réactions de biotransformations et / ou stockage
- ♦ état d'équilibre entre les deux formes tissulaires libre et liée.
- ♦ La forme libre tissulaire est en équilibre avec la forme libre plasmatique.

Facteurs influençant:

- Caractéristiques physicochimiques du médicament
- Fixation aux protéines plasmatiques
- Fixation aux protéines tissulaires et affinité tissulaire
- Irrigation tissulaire

Distribution dans le tissu adipeux et phénomène de redistribution

deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité.

Stockage tissulaire des mdcts: tétracyclines

Passages particuliers: Barrière hémato-encéphalique et fœto-placentaire

III- Métabolisme des médicaments

Définition

- ♦ Processus de biotransformation des médicaments au sein de l'organisme sous l'action enzymatique.
- ♦ Le but étant la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux: les métabolites
- ♦ C'est un des paramètres dont peut dépendre l'élimination

Sites de métabolisation

-Sites tissulaires: foie***, rein, poumon, intestin, glandes surrénales, peau, plasma

-Sites subcellulaires:

Mitochondries: MAO

Cytosol : protéases

Microsomes du RE CYT P450

Caractéristiques des métabolites

1- Sur le plan chimique:

- ⊙ Des structures différentes
- ⊙ Moins lipophiles et moins résorbées
- ⊙ Plus hydrophiles, facilement excrétées
- ⊙ Caractéristiques des métabolites

1- Sur le plan pharmacologique

- ⊙ **métabolite inactif a partir de médicament actif:** Phénobarbital / P-hydroxyphenobarbital
- ⊙ **métabolites actif a partir de médicament actif:** Carbamazepine / epoxycarbamazepine
- ⊙ **métabolite actif a partir de médicament inactif (Prodrogues) :** Spironolactone / Canrenone
- ⊙ **métabolites réactif:** Paracétamol / N- acetyl parabenzoquinonimine

Les voies métaboliques

*Réactions de phase I; de fonctionnalisation (OH, COOH, SH, O₂,NH₂)

*Réactions de phase II; de conjugaison (agents endogènes)

1- réactions de phase I:

- Modification des structures primaires
- Métabolites actifs inactifs ou toxiques
- Formation de molécules plus polaires comportant des sites de conjugaison pour la phase II
- Phase non obligatoire, les médicaments peuvent d'emblée subir la phase II
- **oxydation:** mono oxygénases (CYP P450), MAO, Déshydrogénases
- **Réduction:** moins fréquentes et peu explorées (prednisone/prednisolone)
- **Hydrolyse:** estérases

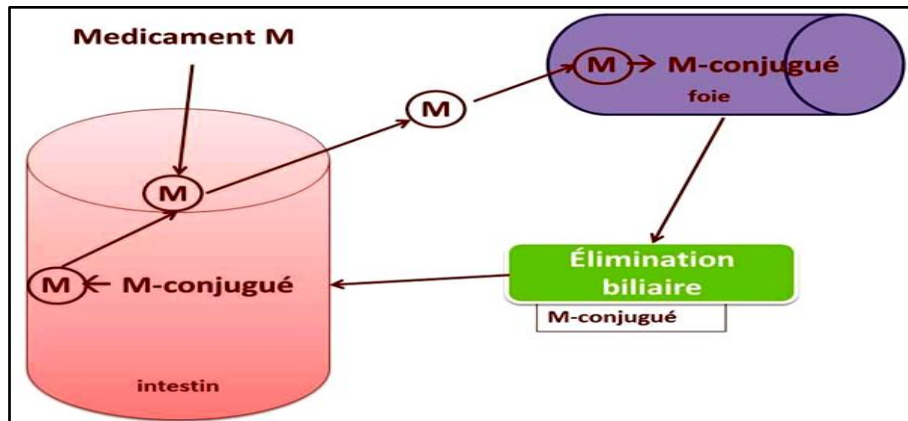
2- réactions de phase II:

- Réactions de conjugaison aux acides organiques
- Métabolites généralement inactifs hydrosolubles
- Glucurono , sulfo glutathion, acétylation

Le système enzymatique des cytochromes P450

- *Intérêt capital (interactions)
- *Hémoprotéine + NADPH cypP450 réductase+ NADPH+O₂
- *Nomenclature: CYP P450/famille/sous famille/ gène (exp:CYP P4503A4)
- * 3A, 2D6, 2C9, 1A2.....
- *Un isoforme métabolise des substrats différents
- *Un meme substrat est métabolisé par plus d'une isoenzyme

Le cycle enterohépatique



Les facteurs de variations

- *Age , sexe
- *Polymorphisme génétique
- *États pathologiques
- *Interactions médicamenteuses: **Compétition** **induction** **inhibition**

Induction:

stimulation de la synthèse ou de l'activité de certaines enzymes (CYTP450***) par des médicaments augmentant le métabolisme des médicaments associés aux inducteurs avec risque d'échec ou de toxicité. Certains mdcts sont des auto inducteurs (carbamazepine, phenylbutazone)

Inhibition :

inhibition des enzymes par certains médicaments, certains médicaments

IV- Excrétion des médicaments

Définition

- *Phénomènes et processus permettant l'épuration du médicament hors de l'organisme. Elle concerne aussi bien le médicament sous forme inchangée que les métabolites
- *Le processus d'élimination = phénomènes d'excrétion + métabolisme.

- Rénale
- Digestive: biliaire, salivaire, gastrique et intestinale
- Pulmonaire
- Lactée
- Sudorale
- Par les phanères

Excrétion rénale

1- la filtration glomérulaire:

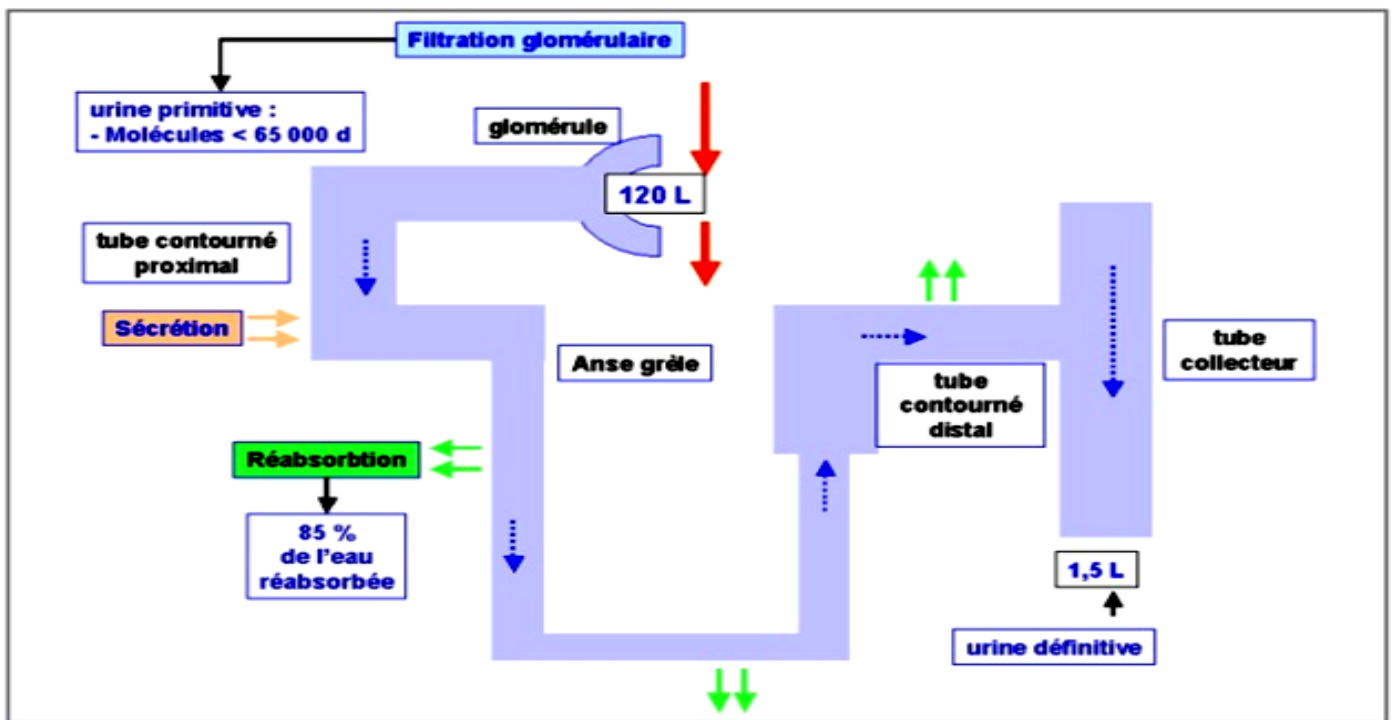
- filtre semi perméable pour:
- Les molécules de $PM < 68000$
- Les mdcts sous forme libre
- Les molécules ayant un certains degré d' hydrophilie
- Dépendance du débit sanguin

2- la sécrétion tubulaire

- 02 systèmes de transport, un pour les acides faibles et l'autre pour les bases faibles
- Transport actif proximal pour les formes ionisées hydrosolubles libres ou liées (molécules non filtrées)

3- la réabsorption tubulaire

- Partie terminale du tubule proximal, anse de Henley**** et tubule distal
- Passive ou active
- Molécules iposolubles et non ionisée, de structure proche des substances endogènes
- Dépendance du pKa et du pH urinaire (4.5-7.5)
- Influence des modifications du pH urinaire



Facteurs de variation

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Age
- Modification de pH urinaire
- Interactions médicamenteuses

Excrétion digestive

1- voie biliaire:

- Mécanisme passif quand le gradient de concentration est favorable et actif dans le cas contraire.
- Phénomènes de saturation et de compétitions
- Molécules à PM>300Da (mdcts conjugués), de grande polarité et en partie ionisables.
- cycle enterohépatique

2- voie salivaire:

- Passive +/- active (Li, phénytoïne, ATB)
- Forme libre.
- Possibilité de dosage des médicaments dans la salive (dopage)
- Effets indésirables type coloration de la salive

3- voie gastro-intestinale:

- passive
- Excrétion partielle des bases faibles dans l'estomac
- Excrétion intestinale (fécale) direct sans absorption (mdcts a effet local) ou après passage dans la circulation

Excrétion pulmonaire

**Substances gazeuses et volatiles,

Peut être même à l'origine de l'effet pour certains produits. Ex: huiles essentielles et camphre pour TRT d'appoint des affections respiratoires

Autres voies d'excrétion

⊙ Excrétion lactée :

- passive ou active ,
- bases faibles préférentiellement
- molécules de petite taille, liposolubles et faiblement liées aux protéines plasmatiques
- risque chez le nouveau né.

⊙ Excrétion sudorale : quelques médicaments. Ex: griséofulvine

⊙ Excrétion par les phanères

⊙ Excrétion lacrymale