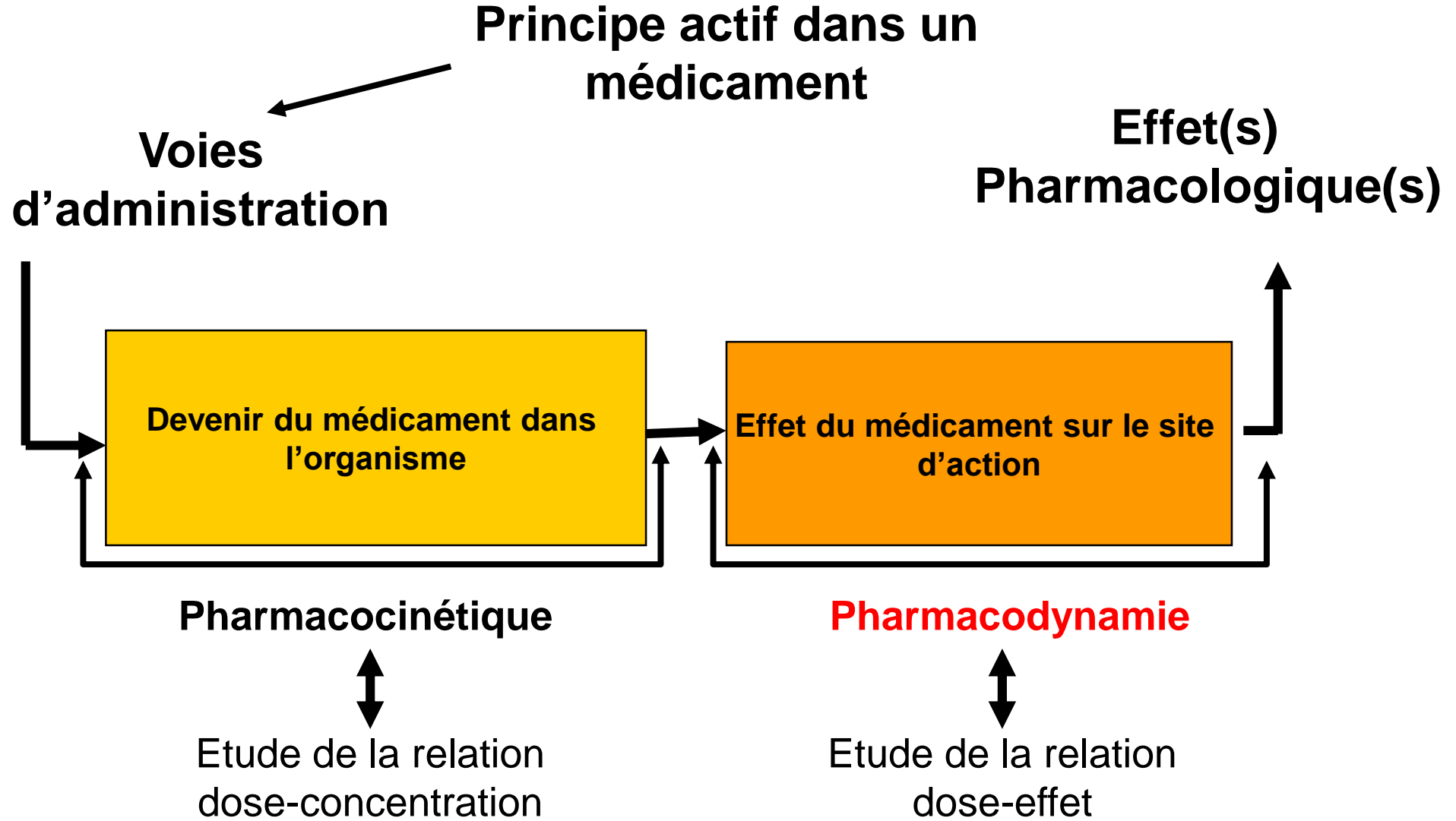


UE 6 - Pharmacologie

# Chapitre 2 : Aspects pharmacocinétiques

Professeur Françoise STANKE-LABESQUE



# Objectifs du cours

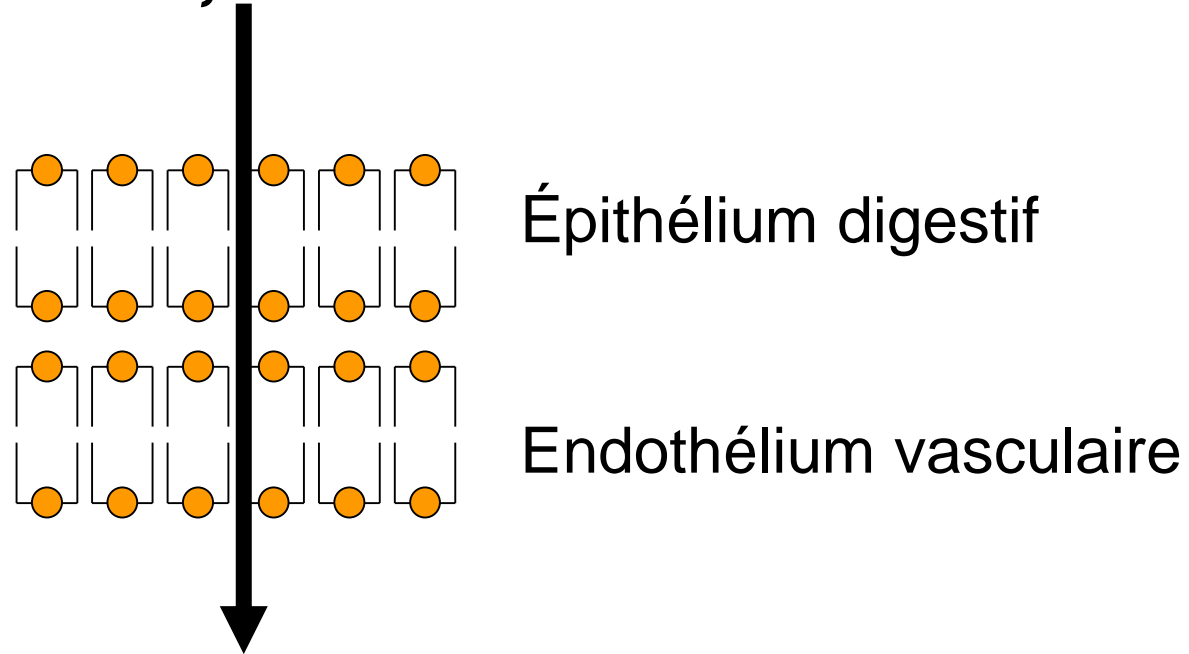
- Connaître le devenir des médicaments dans l'organisme :
  - Absorption
  - Distribution
  - Métabolisation
  - Elimination
- Connaître les principaux paramètres de pharmacocinétique quantitative
- Connaître les sources de variabilité de la réponse aux médicaments

# **Aspects pharmacocinétiques :**

## ***l'absorption***

# Absorption (après administration orale)

**- libération, dissolution du PA**

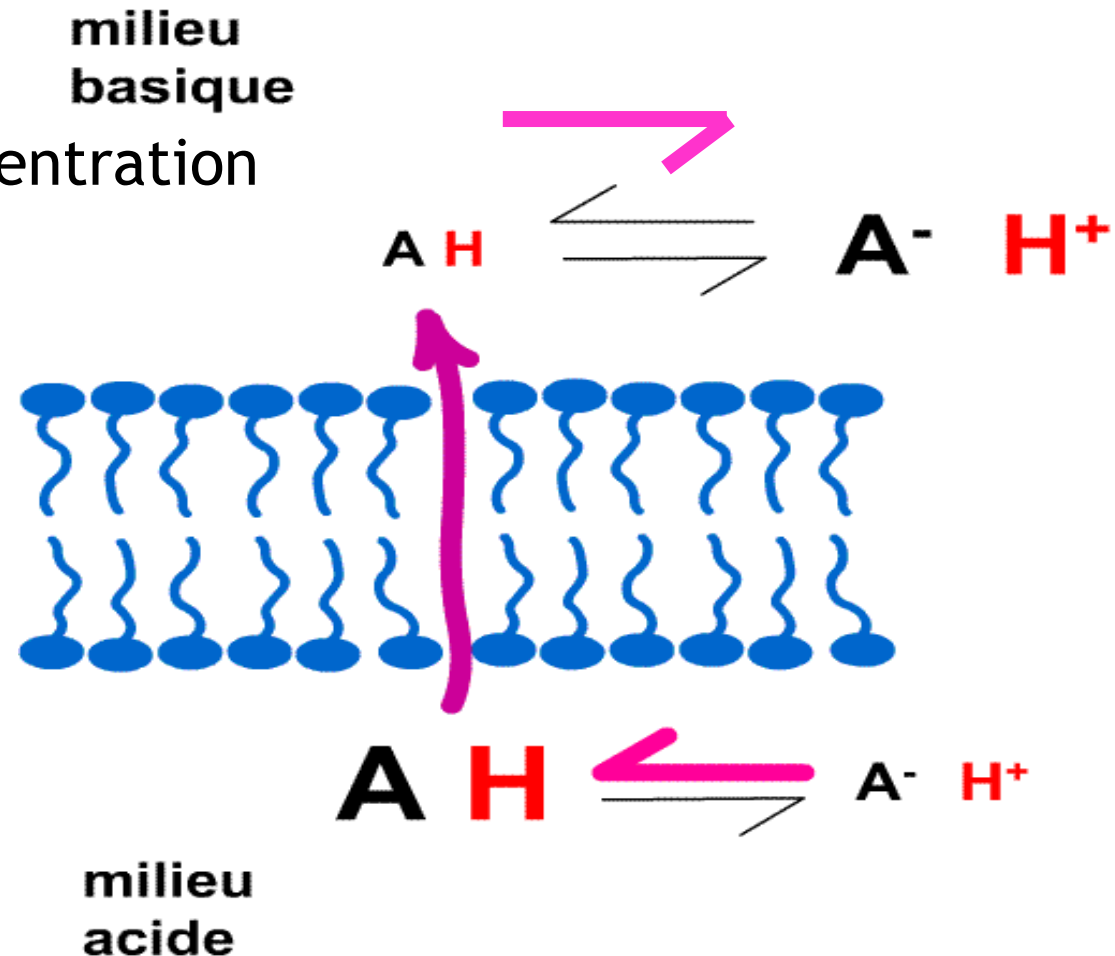


**-Résorption = passage dans la circulation sanguine**

# Absorption des médicaments

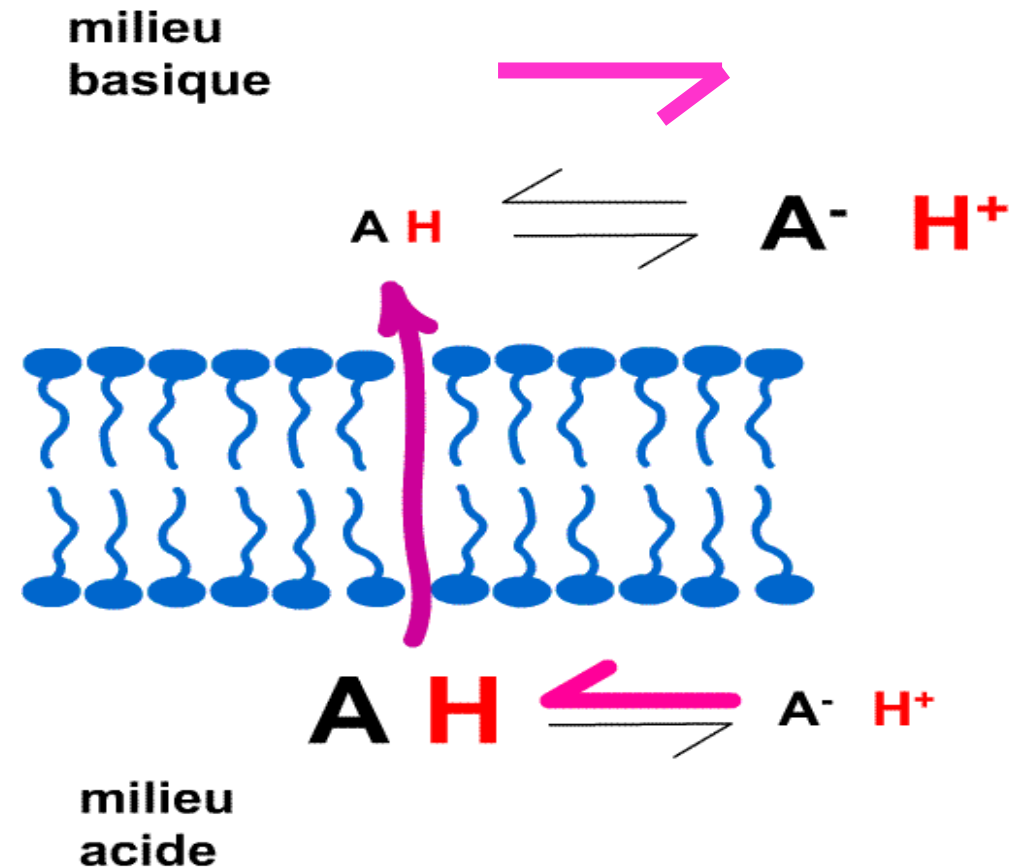
- **par diffusion passive**

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



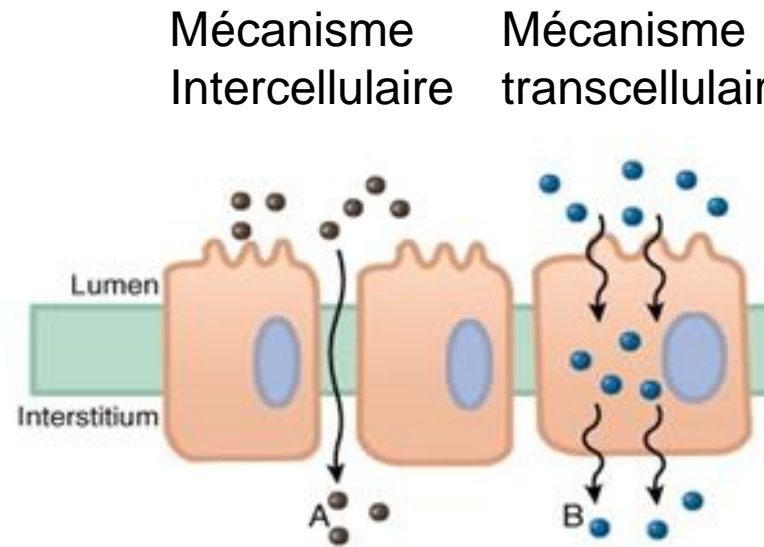
# Absorption des médicaments

- **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





# Diffusion passive

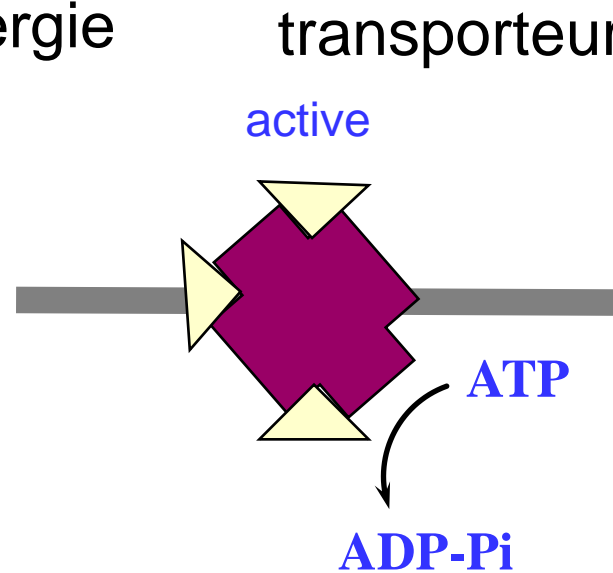
- Le transfert passif d'un composé selon un gradient de concentration est déterminé par la loi de Fick :

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

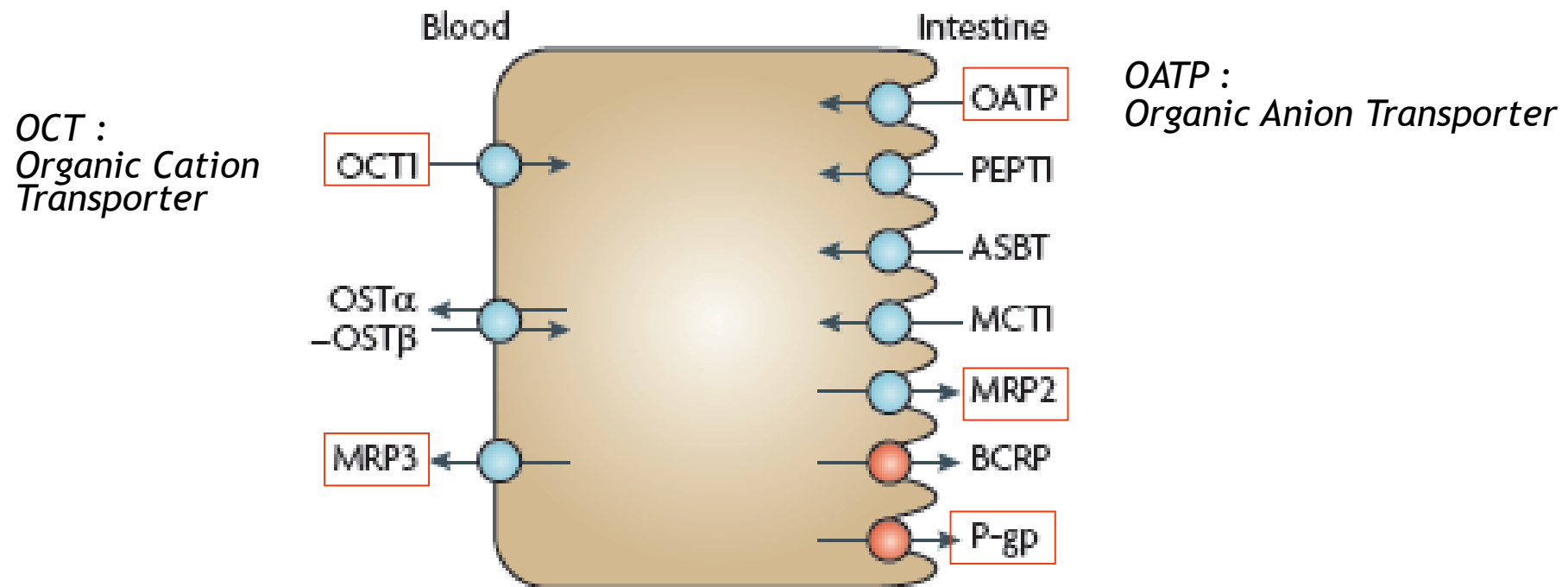
# Franchissement des barrières

## • par transport actif

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

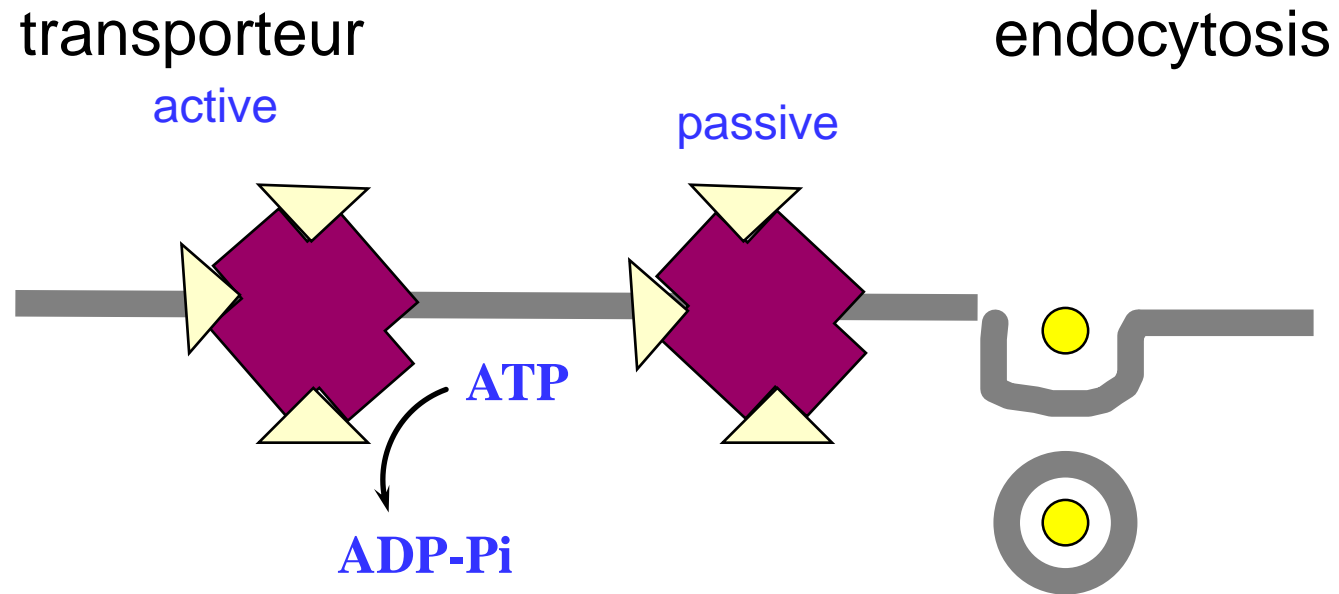


# Résorption digestive par mécanisme actif : rôle des transporteurs entérocytaires

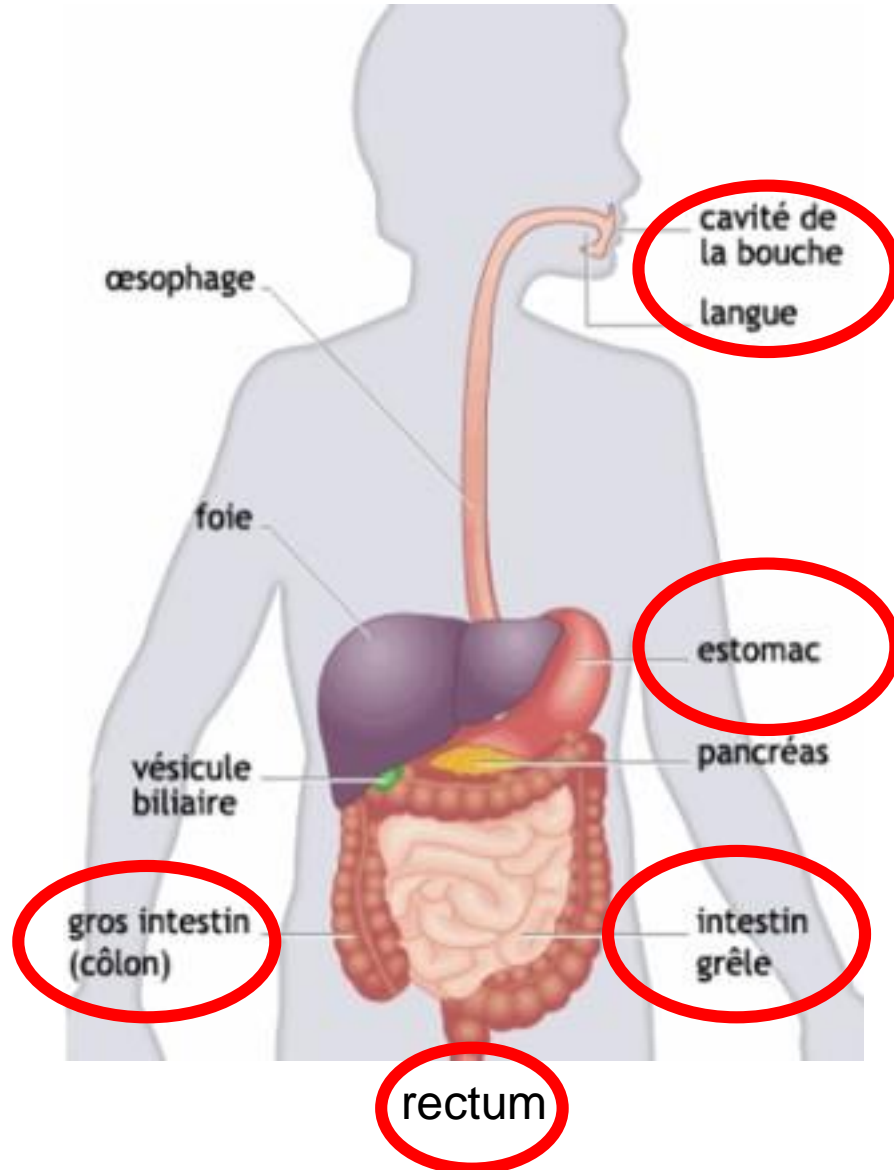


# Franchissement des barrières

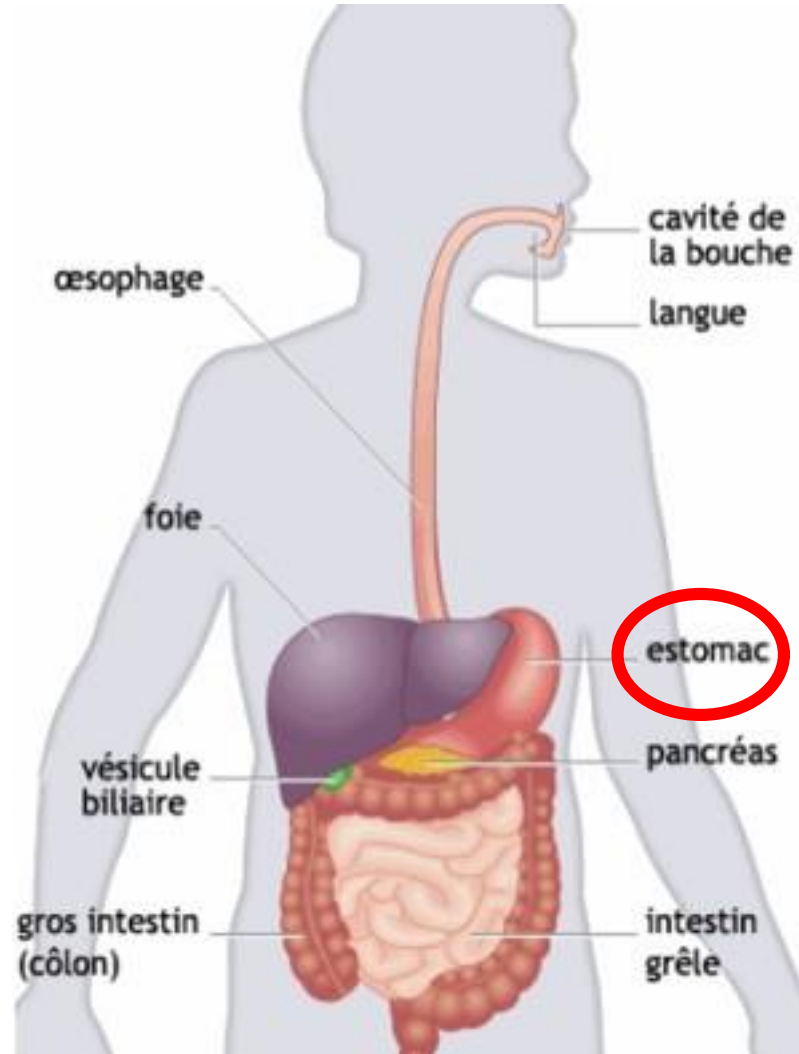
- par endocytose



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

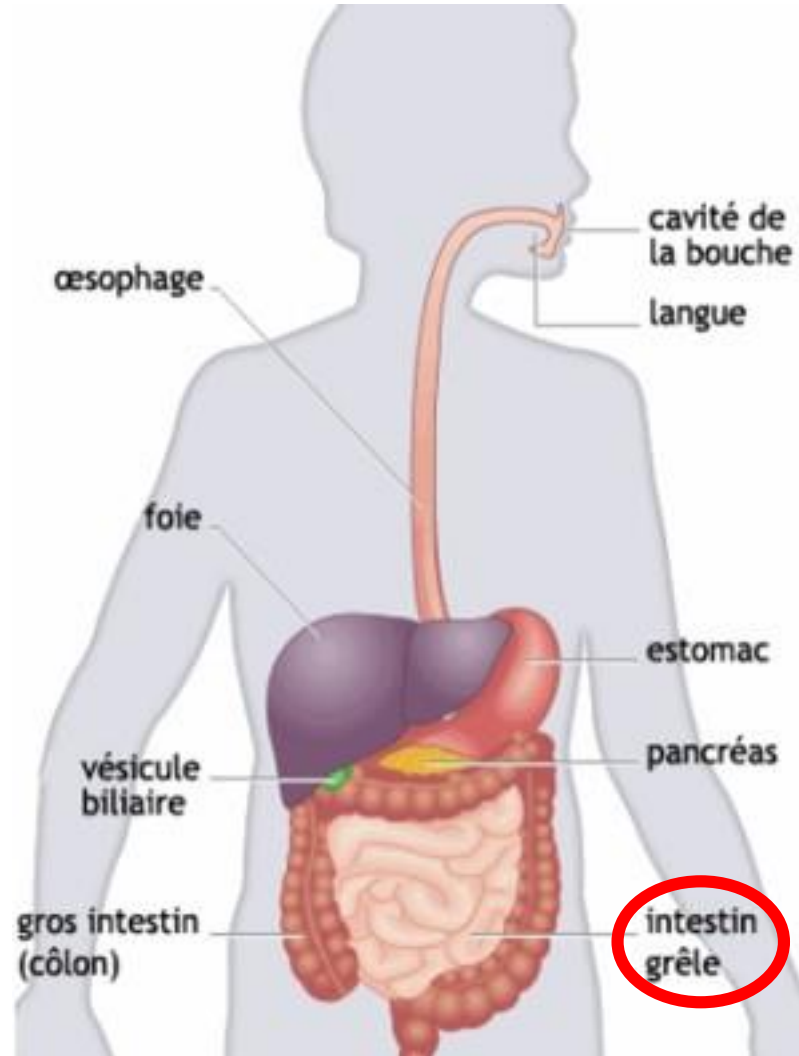


# L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif



- Surface 1 m<sup>2</sup>
- 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 m<sup>2</sup>
- pH alcalin (6-8)
- Débit sanguin élevé : 1l/min

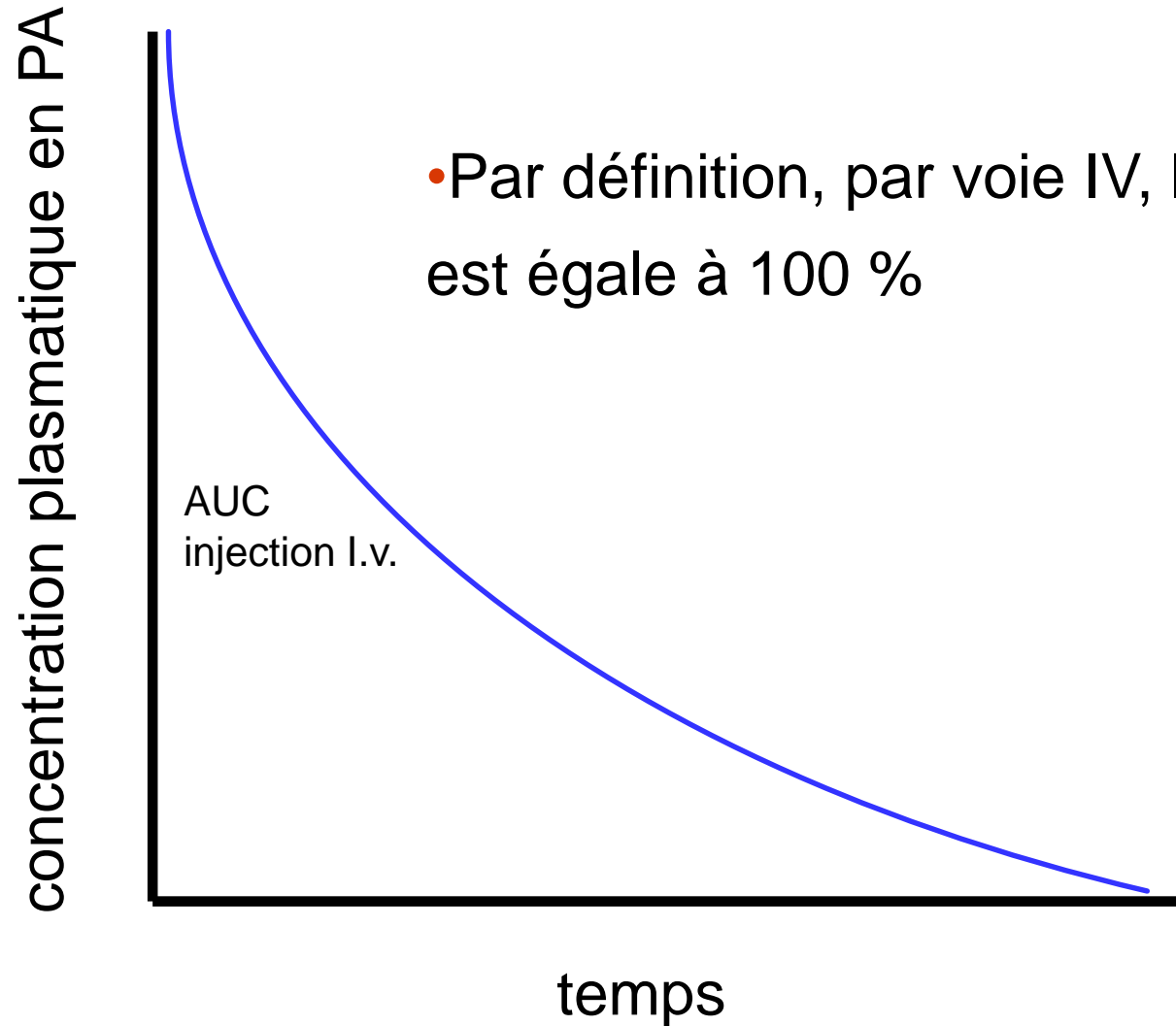
# Paramètres PK mesurant l'absorption

## 1-la biodisponibilité (F)

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

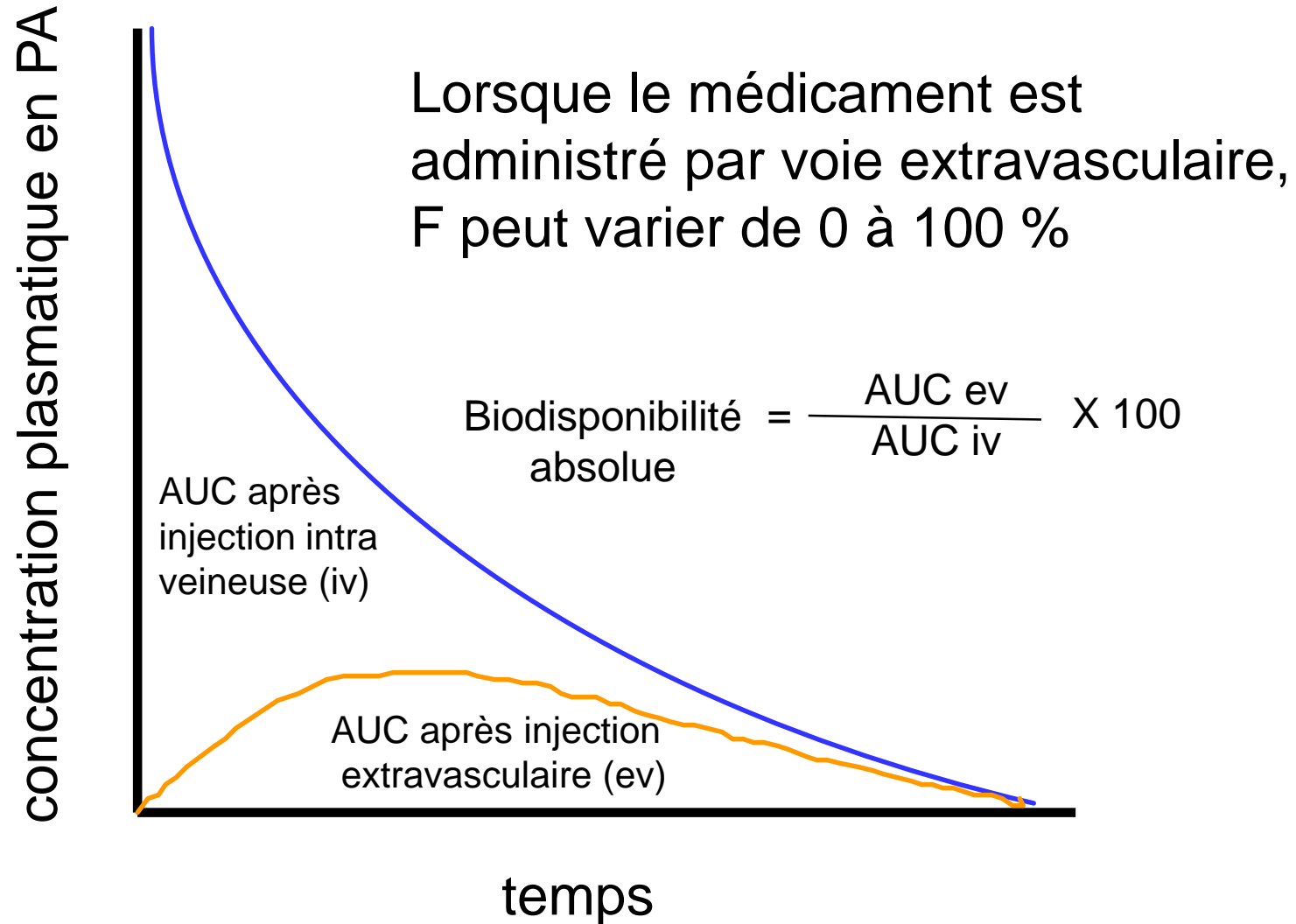


# La biodisponibilité



- 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)

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

- 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)**

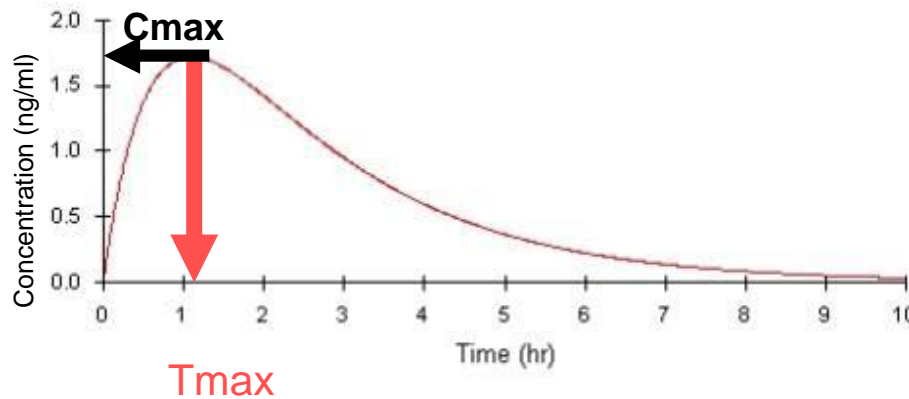
**2-le facteur vitesse d'absorption**

# Le facteur vitesse d'absorption

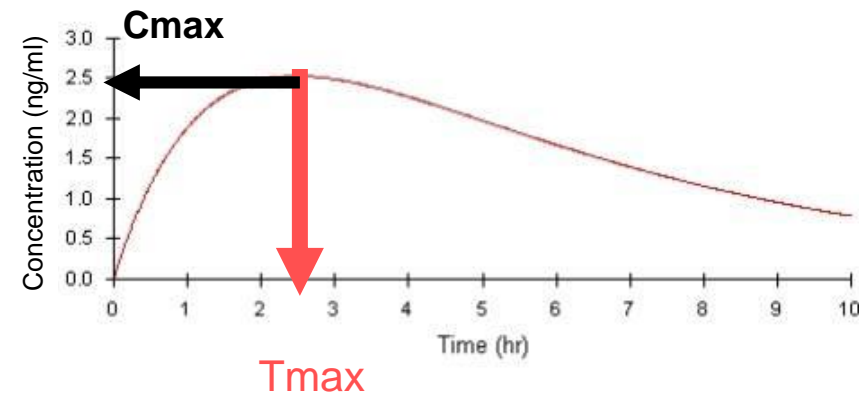
## Le facteur vitesse d'absorption

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

Médicament A



Médicament B



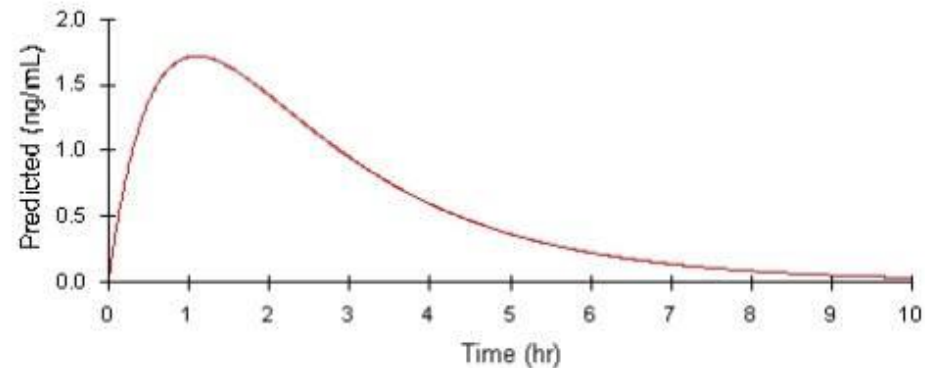
$T_{max}$  : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)  
 $C_{max}$  : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

# 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

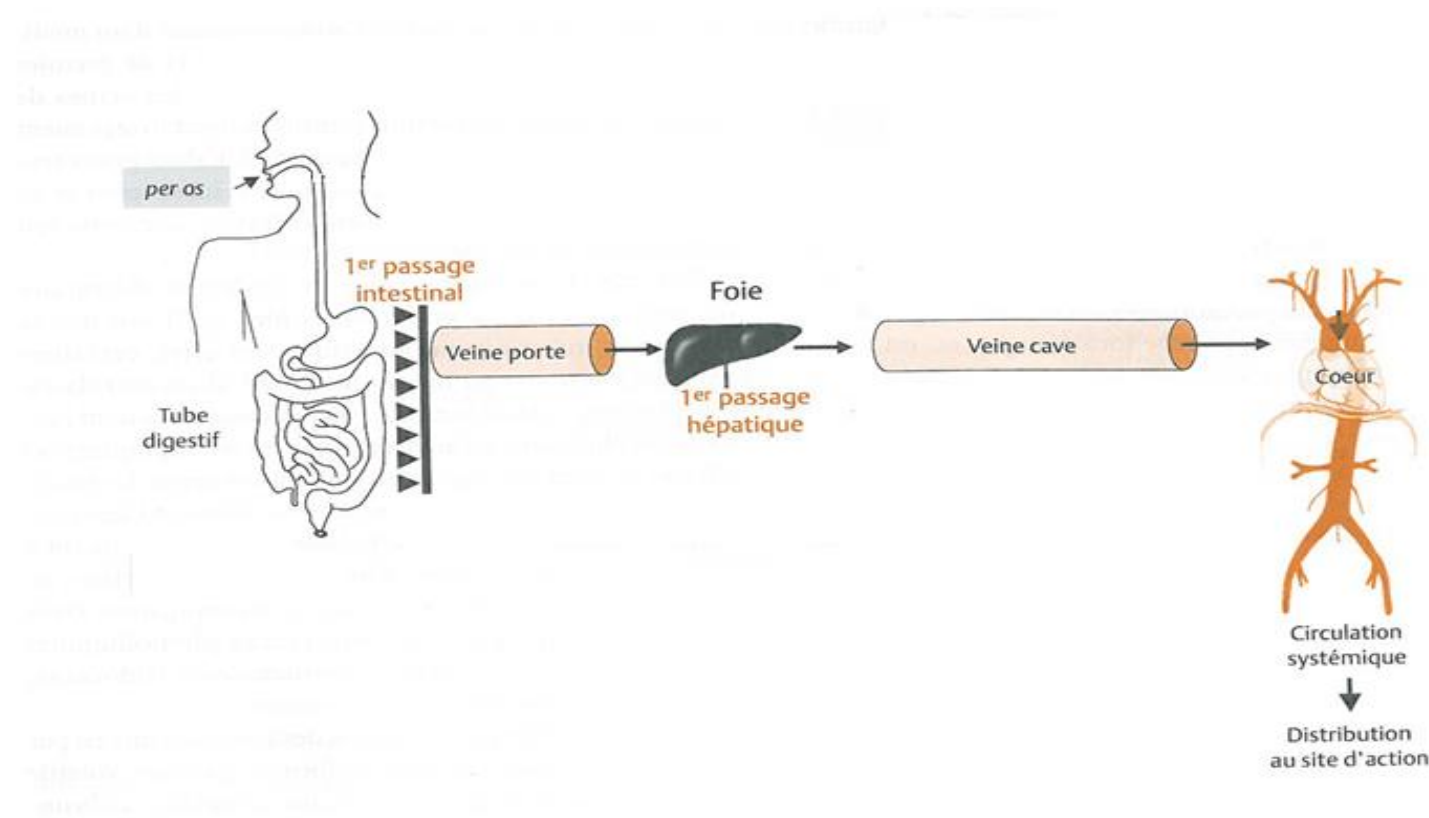
- les pathologies associées : digestives, cardiaques ( \débit...)

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

→ **Variabilité intra et interindividuelle**

# Facteurs limitant l'absorption

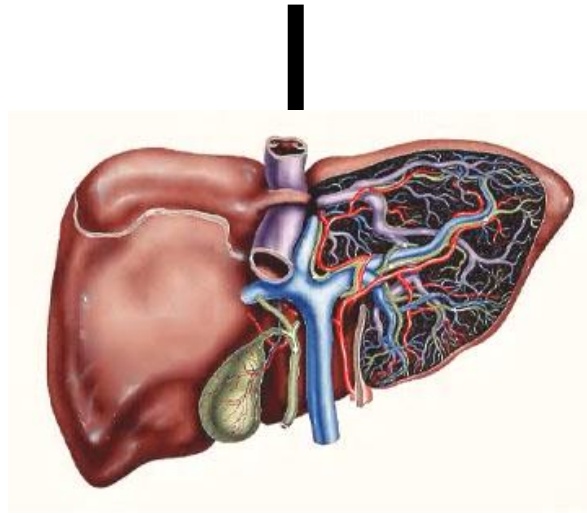
## Effets de premier passage





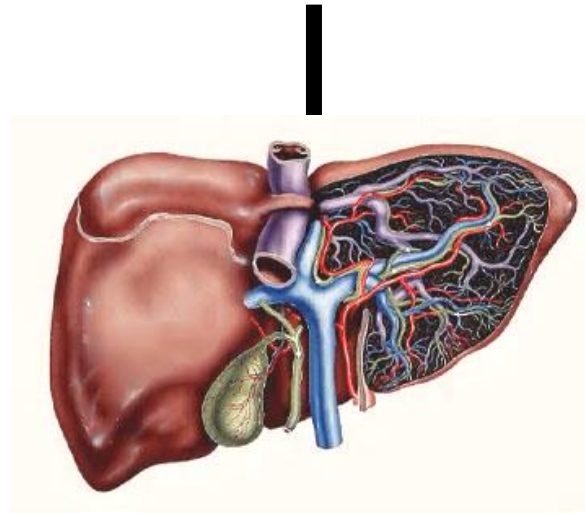
# Effet du 1<sup>er</sup> passage hépatique sur la biodisponibilité (administration orale)

Principe actif A



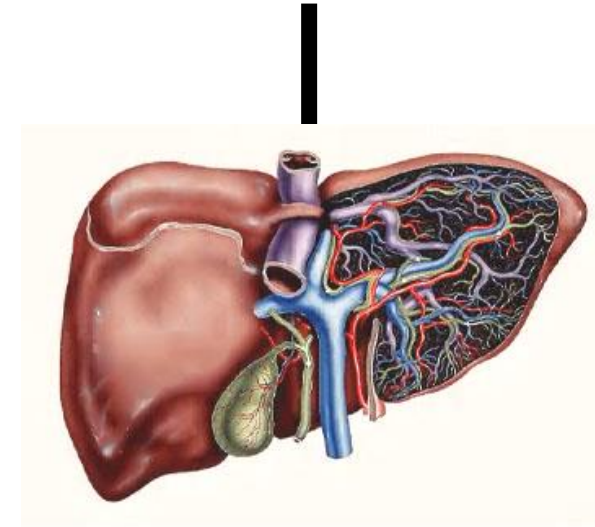
Métabolite  
inactif

Principe actif B



Métabolite  
actif

Pro-Médicament



Métabolite  
actif

**Aspects pharmacocinétiques :**

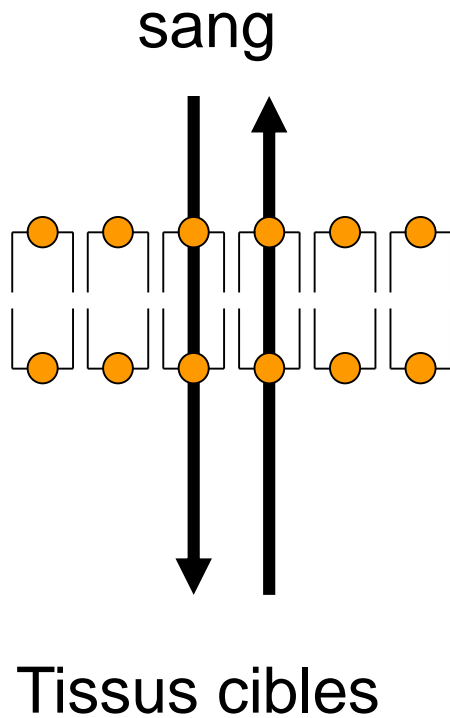
***la distribution***

# Objectifs du cours

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

# Distribution

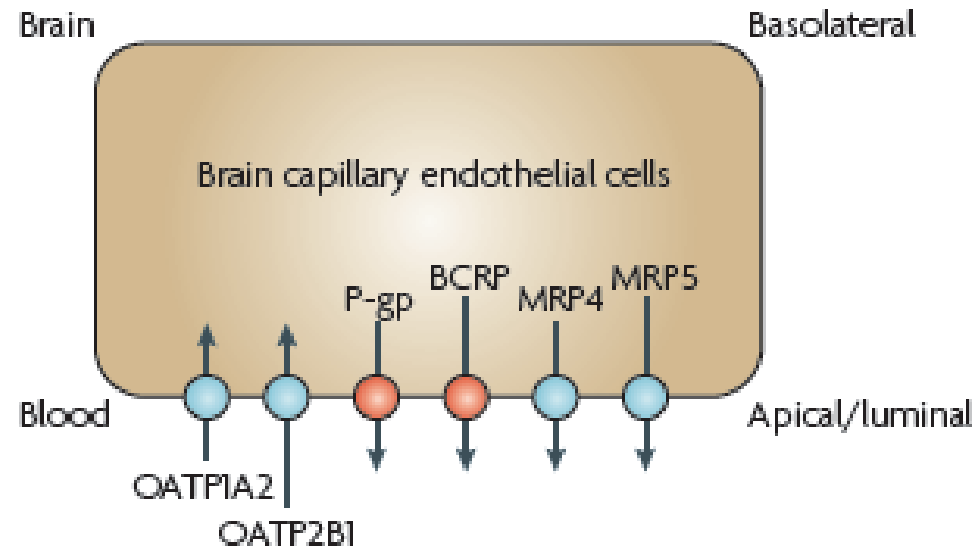
absorption, **distribution**, métabolisme, élimination



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



- 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



# 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 ( $V_d$ )

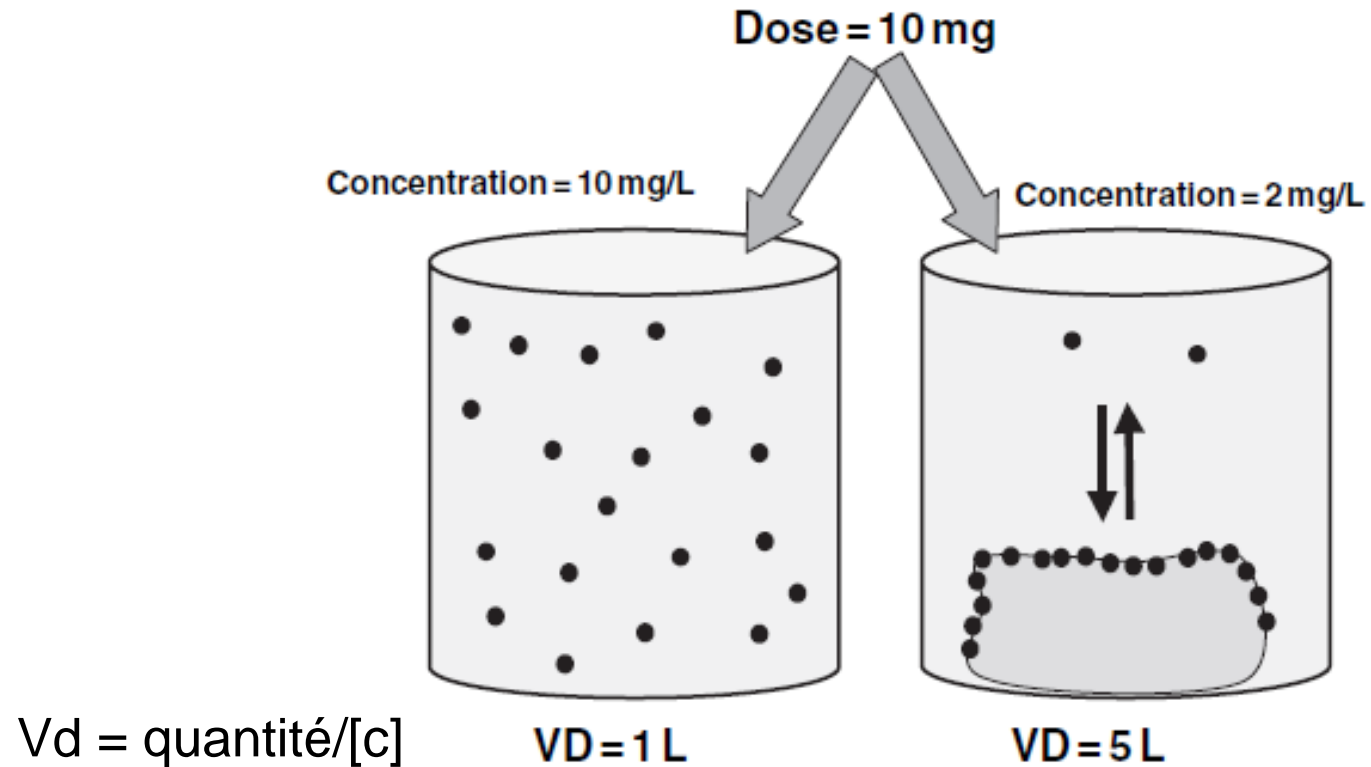
Ex de  $V_d$

Gentamicine	18 L
Digoxine	380 L
Flunitrazépam	5230 L

**$V_d$  grand** concentration tissulaire élevée/plasma  
distribution non homogène

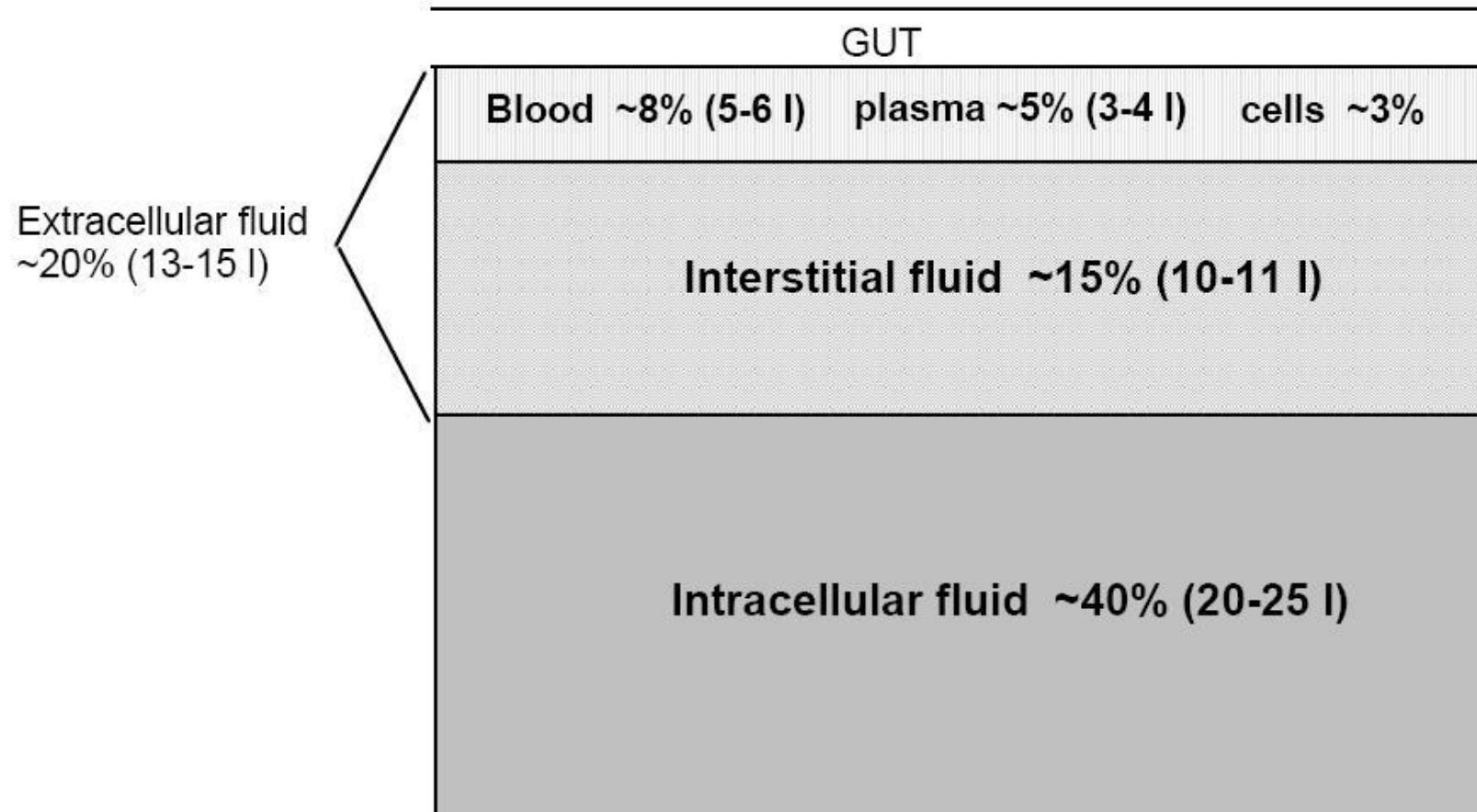
**$V_d$  petit** Au minimum volume plasmatique = 3-4 L

# Une expérience simple

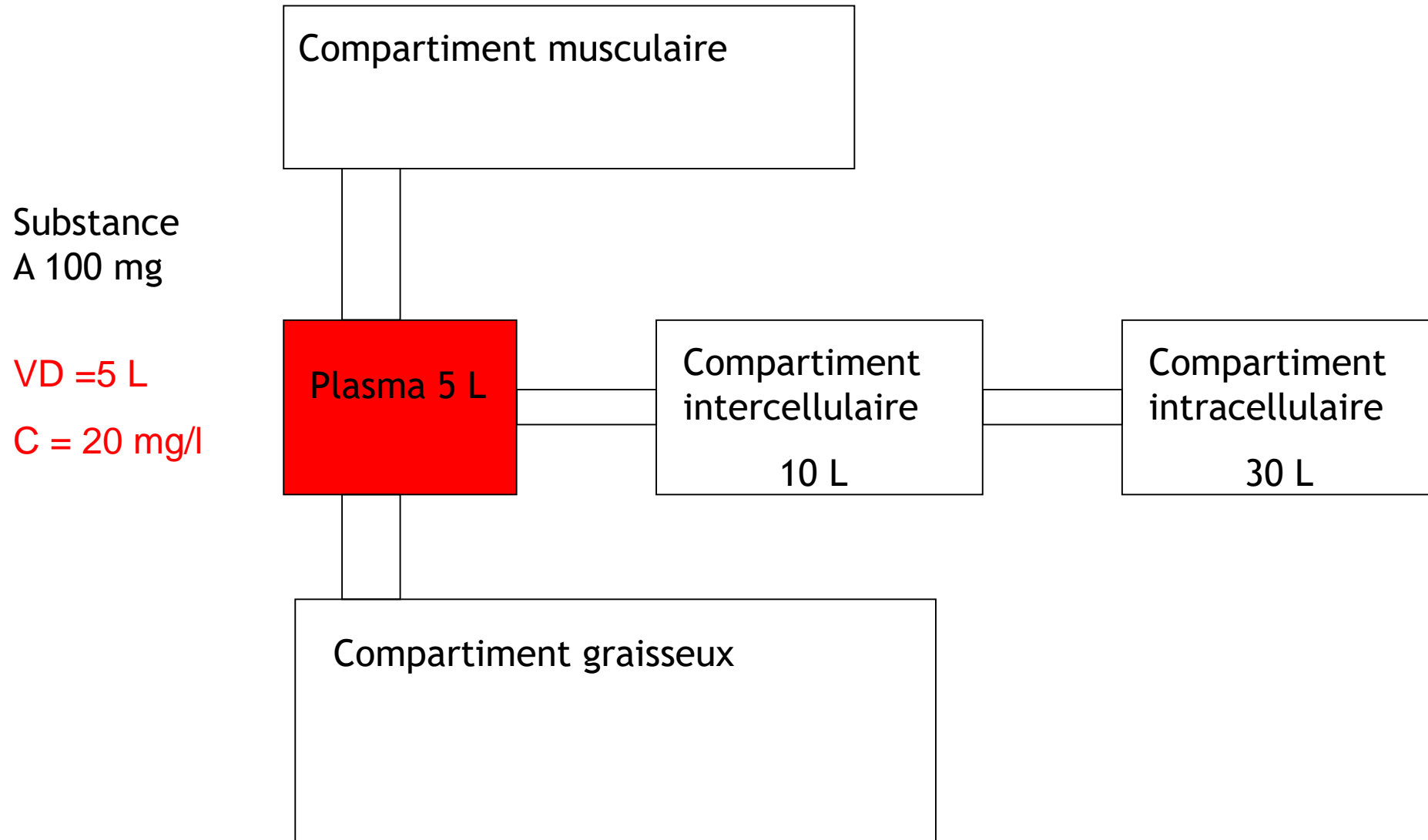


# Volume des fluides corporels

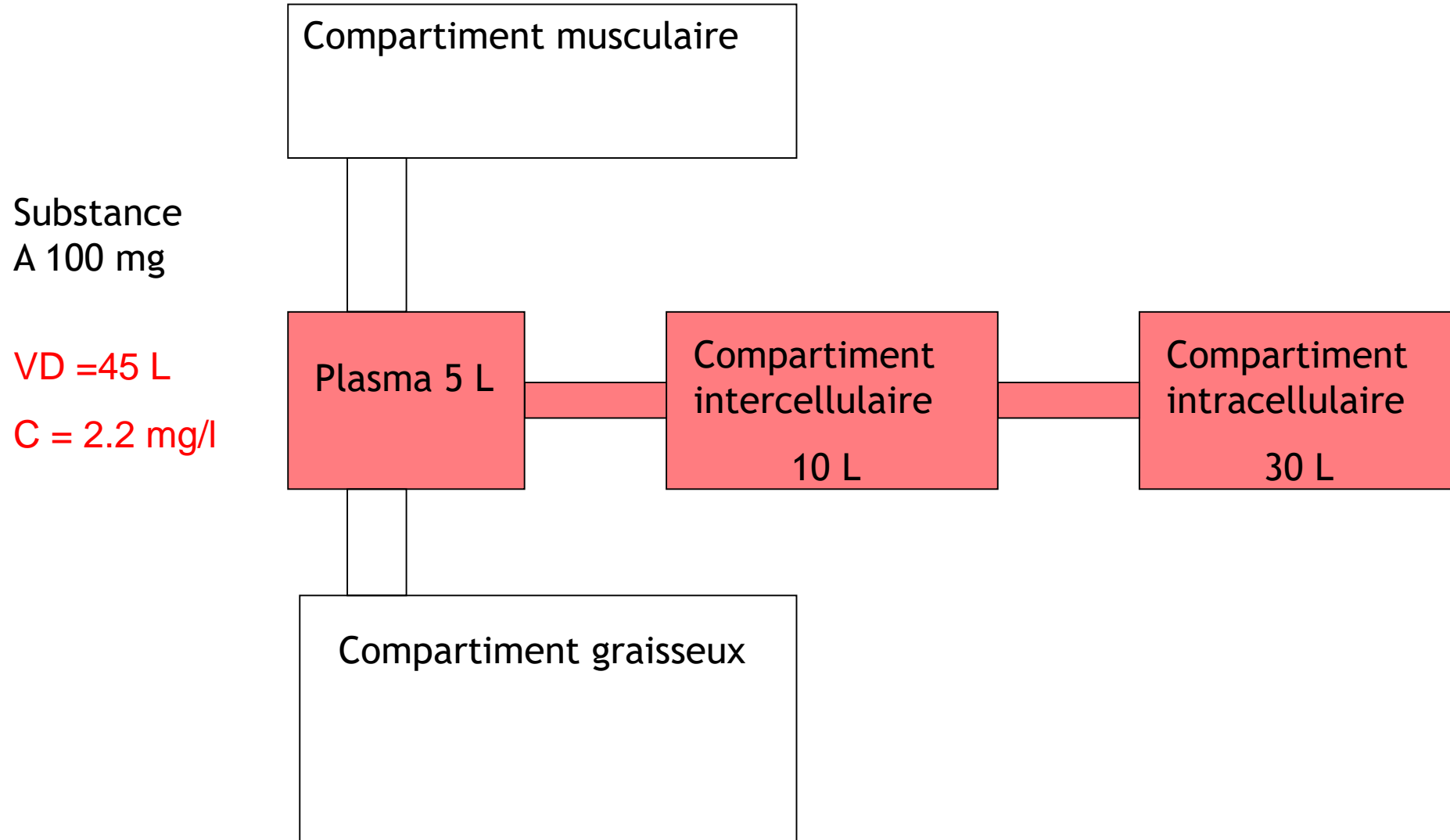
**Total Body Water ~60% of body weight**  
(calculations based on 70 kg male)



# Notion de volume de distribution



# Notion de volume de distribution



# **Aspects pharmacocinétiques :**

## ***la métabolisation***



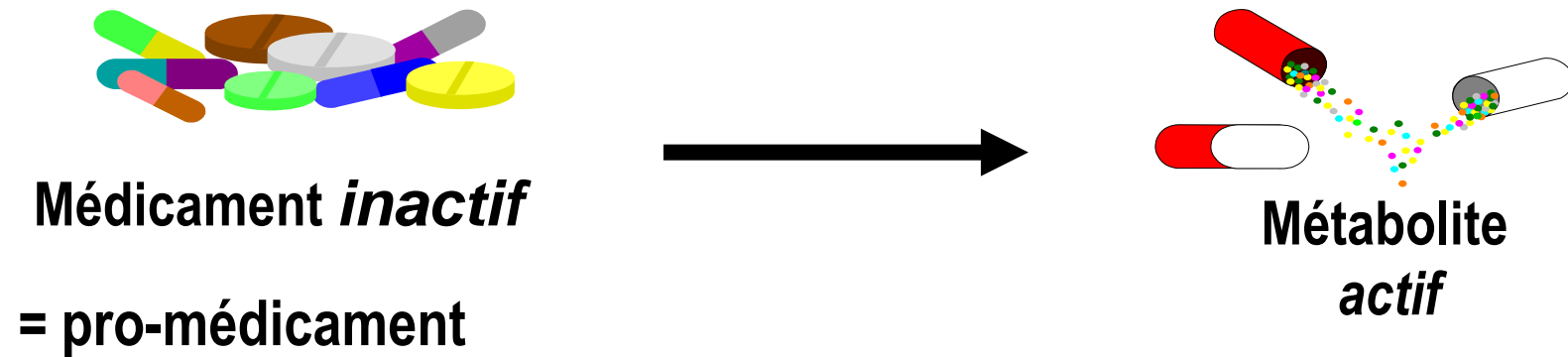
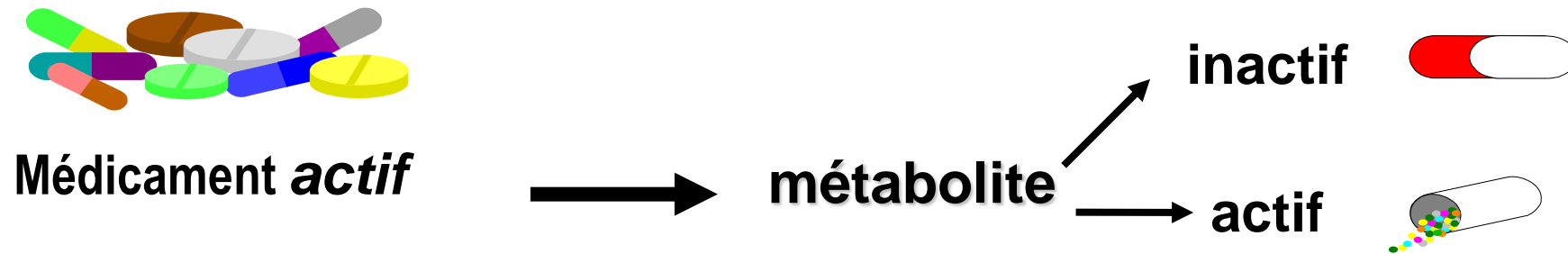
# Objectifs du cours

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

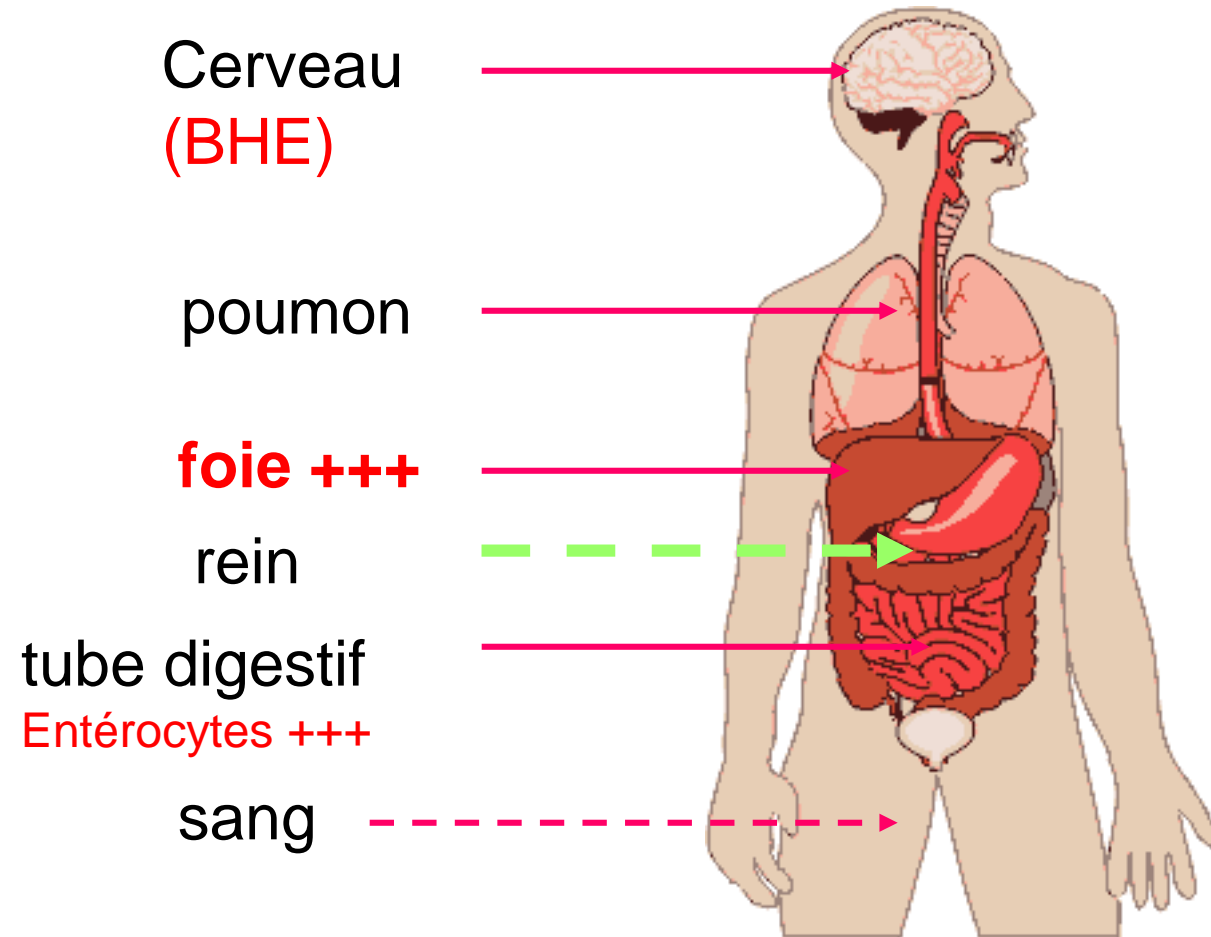
# Métabolisme

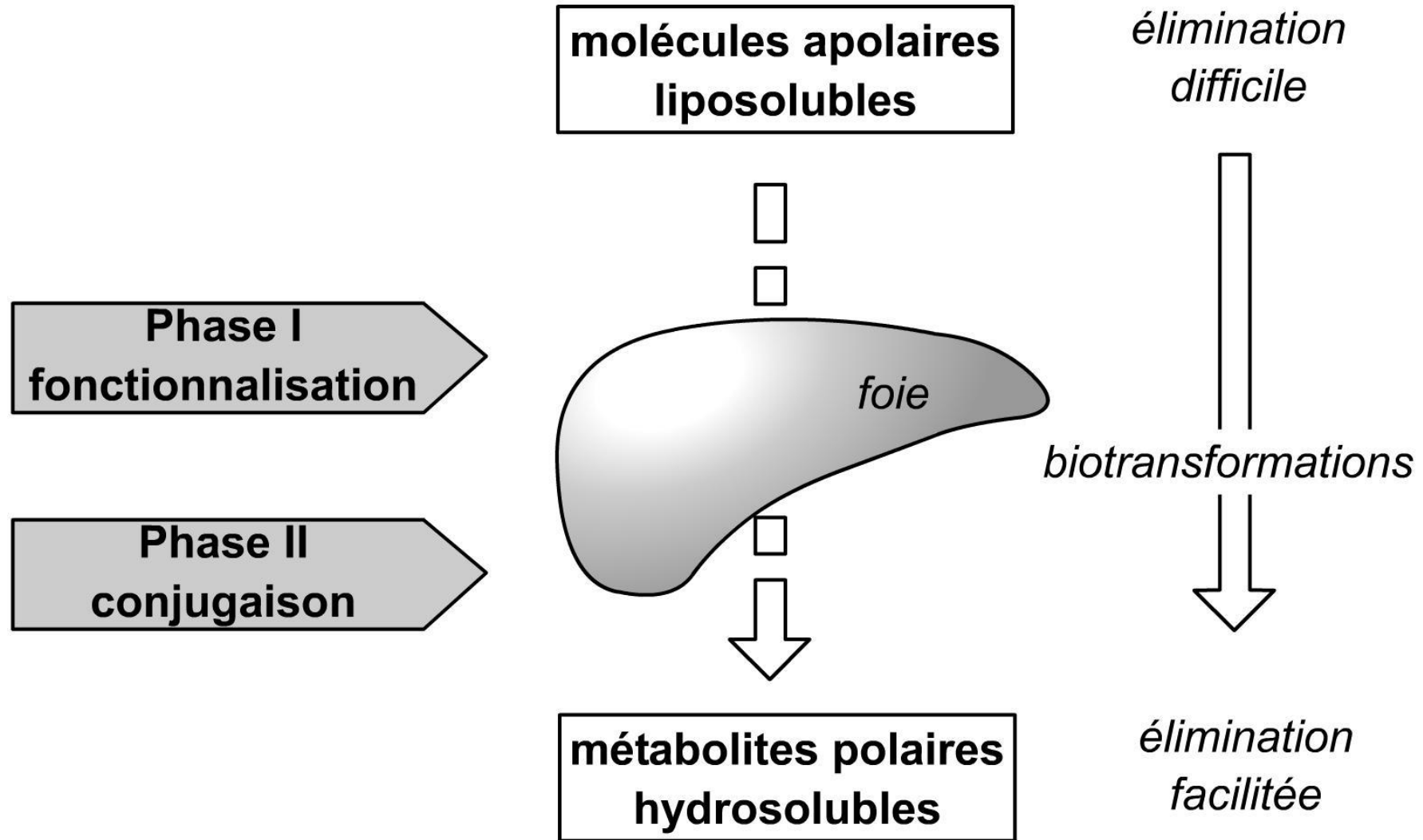
- Définition  
= conversion chimique irréversible d'une espèce chimique en une autre.
  - Métabolisme ou biotransformation
  - Finalité : détoxification de l'organisme  
réduit ou élimine l'activité du médicament \*.
- \* : une exception : les pro-médicaments ou pro-drogues

# Biotransformation des médicaments



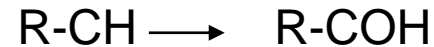
# Le foie est le lieu principal mais non exclusif de la biotransformation des médicaments





# Les réactions de phase 1

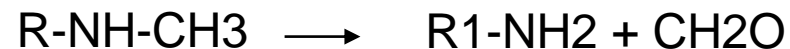
- Sont des réactions d'oxydation, qui comportent :
  - des réactions d'hydroxylation



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

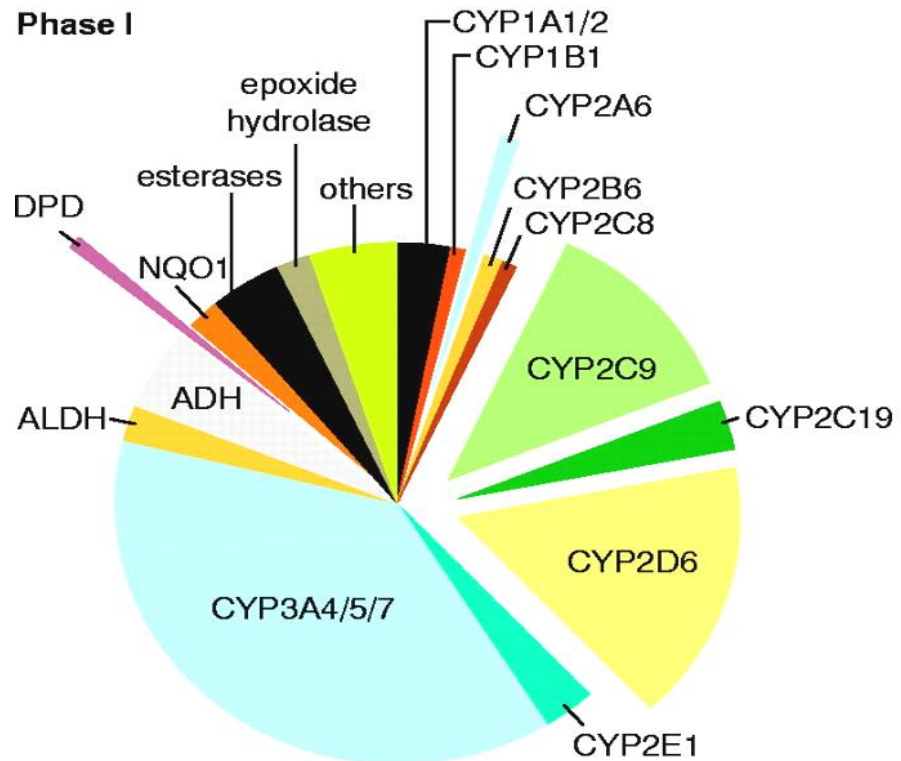


- des réactions de N ou O-désalkylation



# 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)

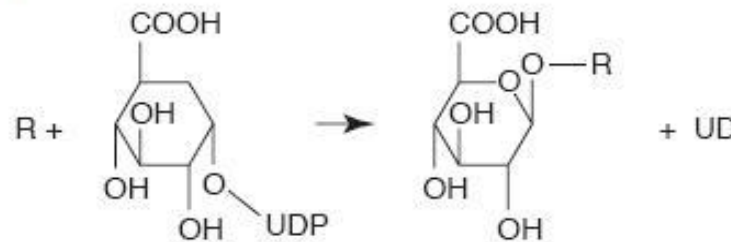


# Réactions de conjugaison (phase 2)

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

## III. Conjugation reactions

Glucuronidation

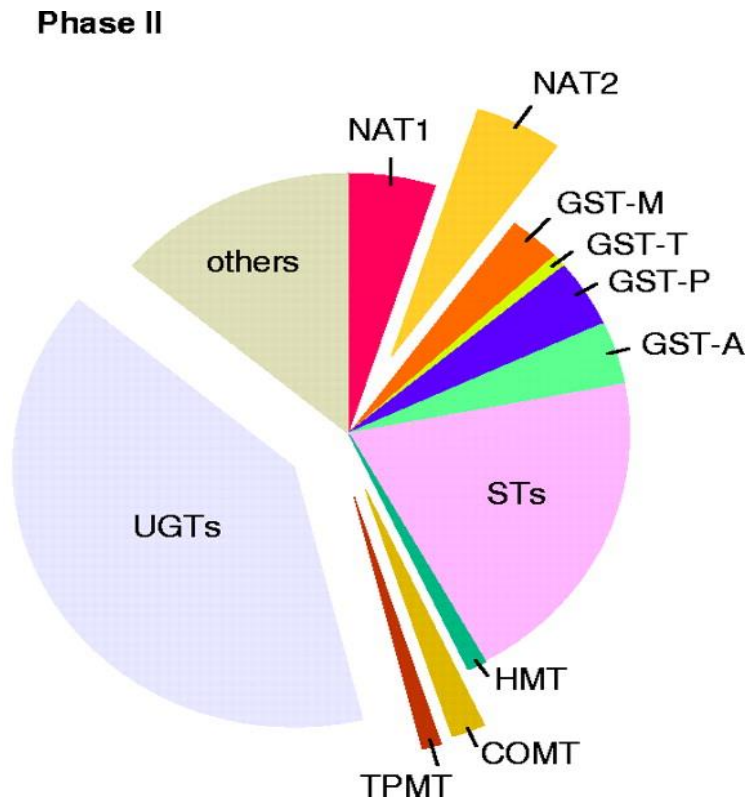


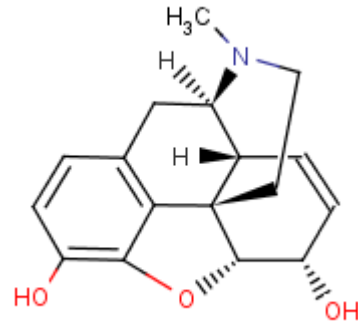
UDP-glucuronic acid

Acetaminophen, morphine, oxazepam,  
lorazepam



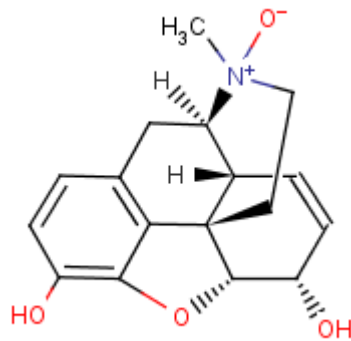
# Les enzymes de la phase 2





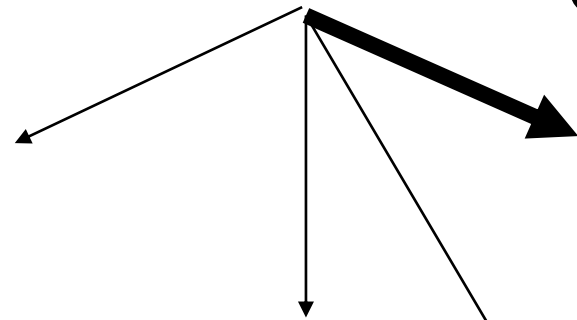
morphine

## Oxydation

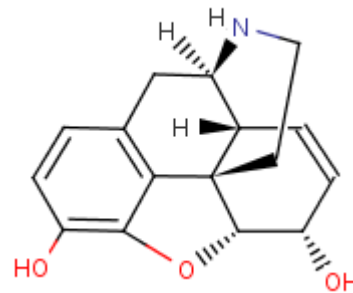


Morphine-N-oxide

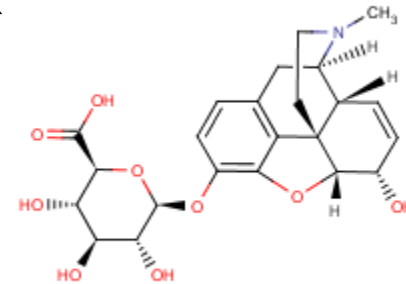
## Glucuroconjugaison



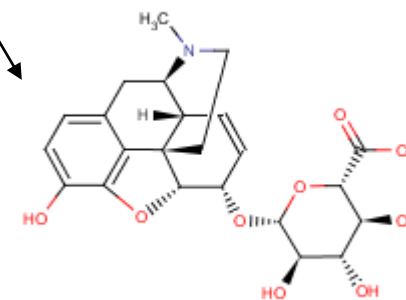
## N-déméthylation



Normorphine



Morphine-3-glucuronide



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

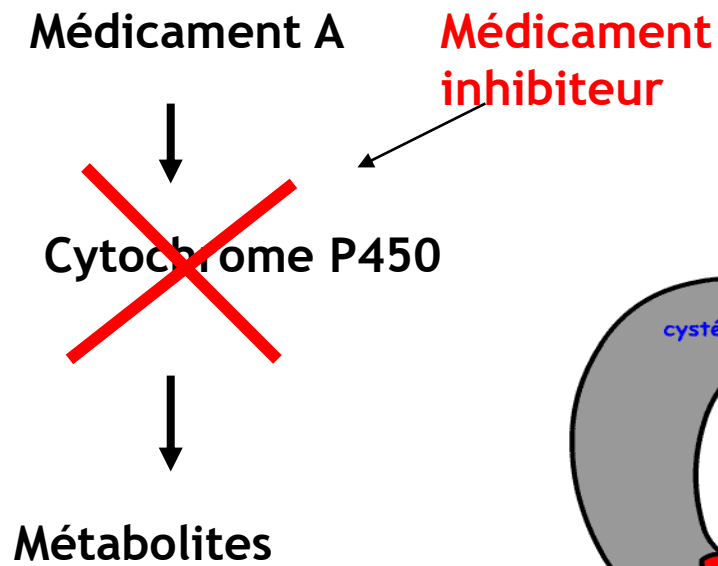
# Interactions médicamenteuses

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

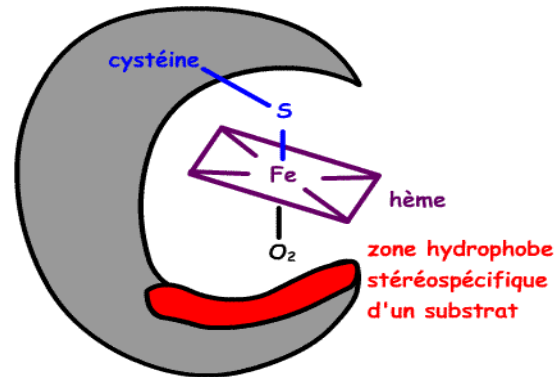
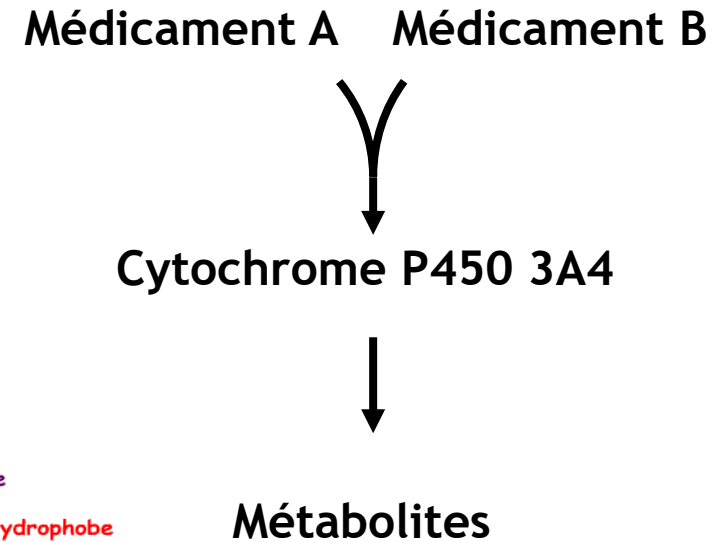
# Inhibition de la biotransformation par les cytochromes P450

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*
- Cas particulier des pro-médicaments

# 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

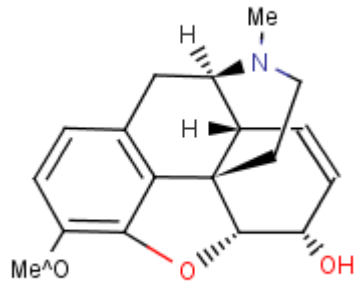
- Existence dans la population générale de différentes versions alléliques d'un même gène
- le variant allélique présente une fréquence  $>1\%$  dans la population



# Polymorphismes génétiques et risques associés

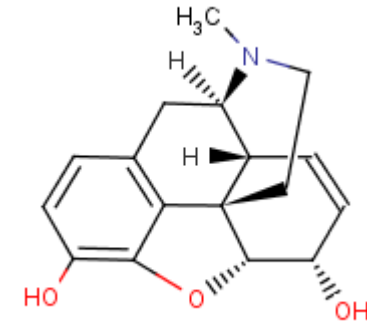
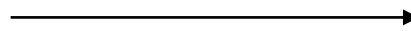
Mécanisme	Conséquences	Conséquences fonctionnelles	risque
Duplication	Augmentation activité enzymatique	Augmentation de la métabolisation	Inefficacité ou toxicité
Délétion	Absence d'enzyme	Absence de métabolisation	Toxicité
Mutation	Activité enzymatique réduite	Métabolisation réduite	Toxicité

# Ex polymorphisme génétique du CYP450 2D6



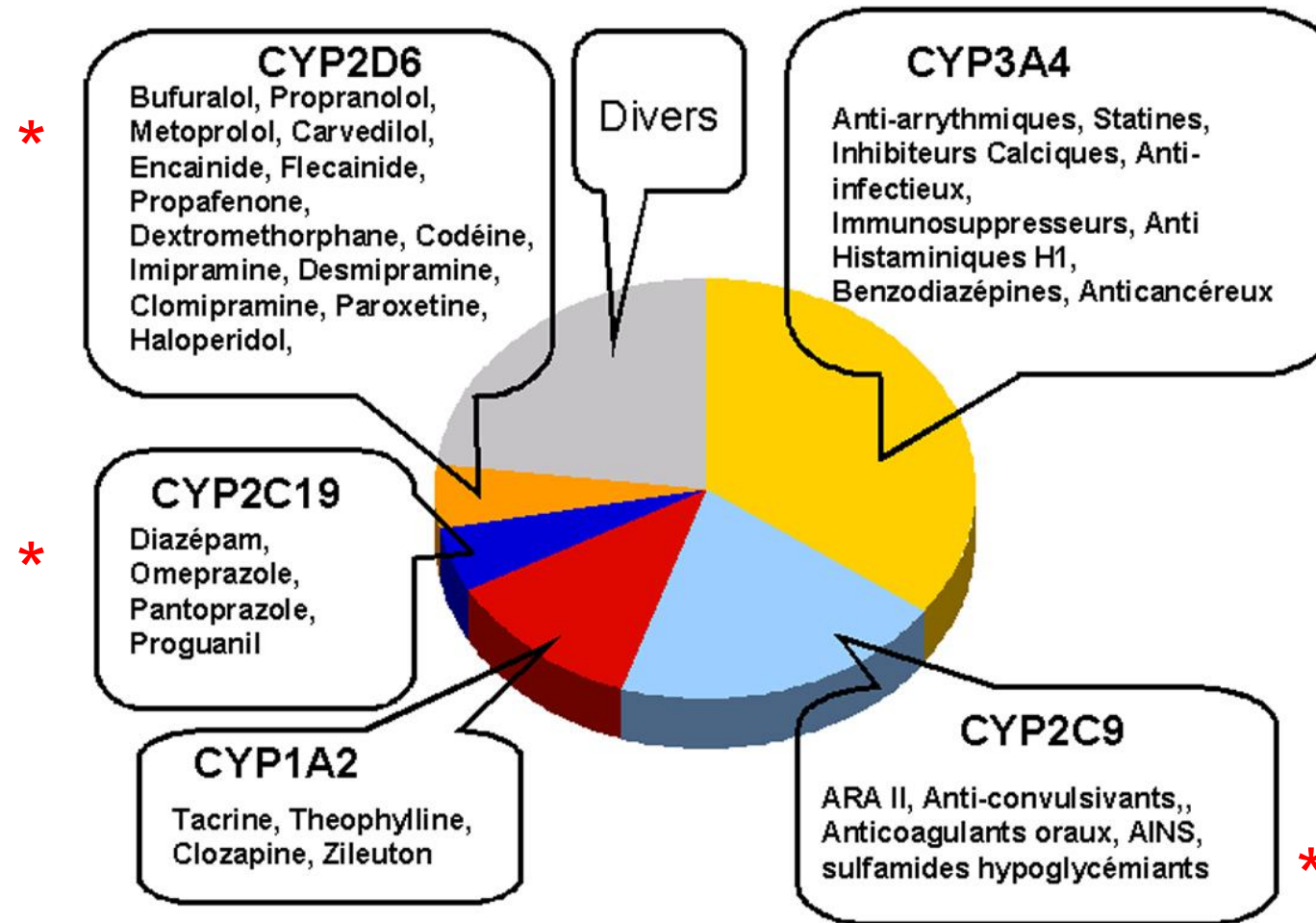
**codéine**

**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

# Elimination par voie urinaire

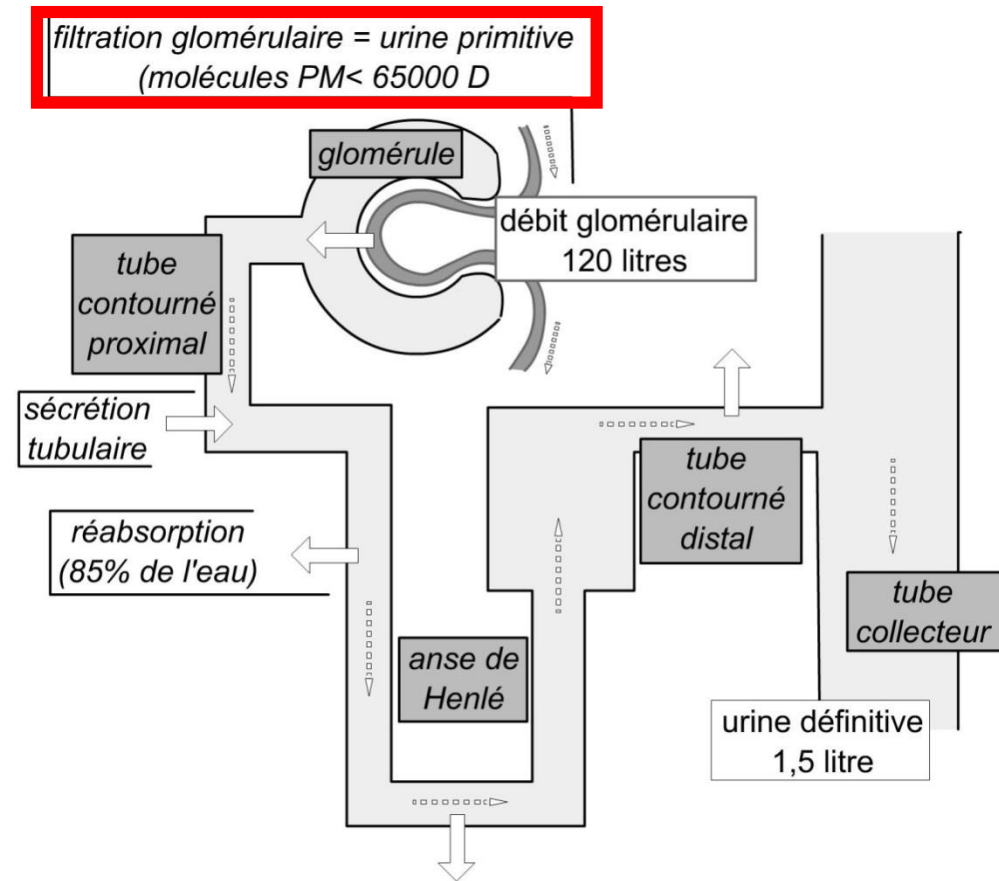
Trois mécanismes principaux déterminent l'excrétion urinaire des principes actifs :

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

# La filtration glomérulaire

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

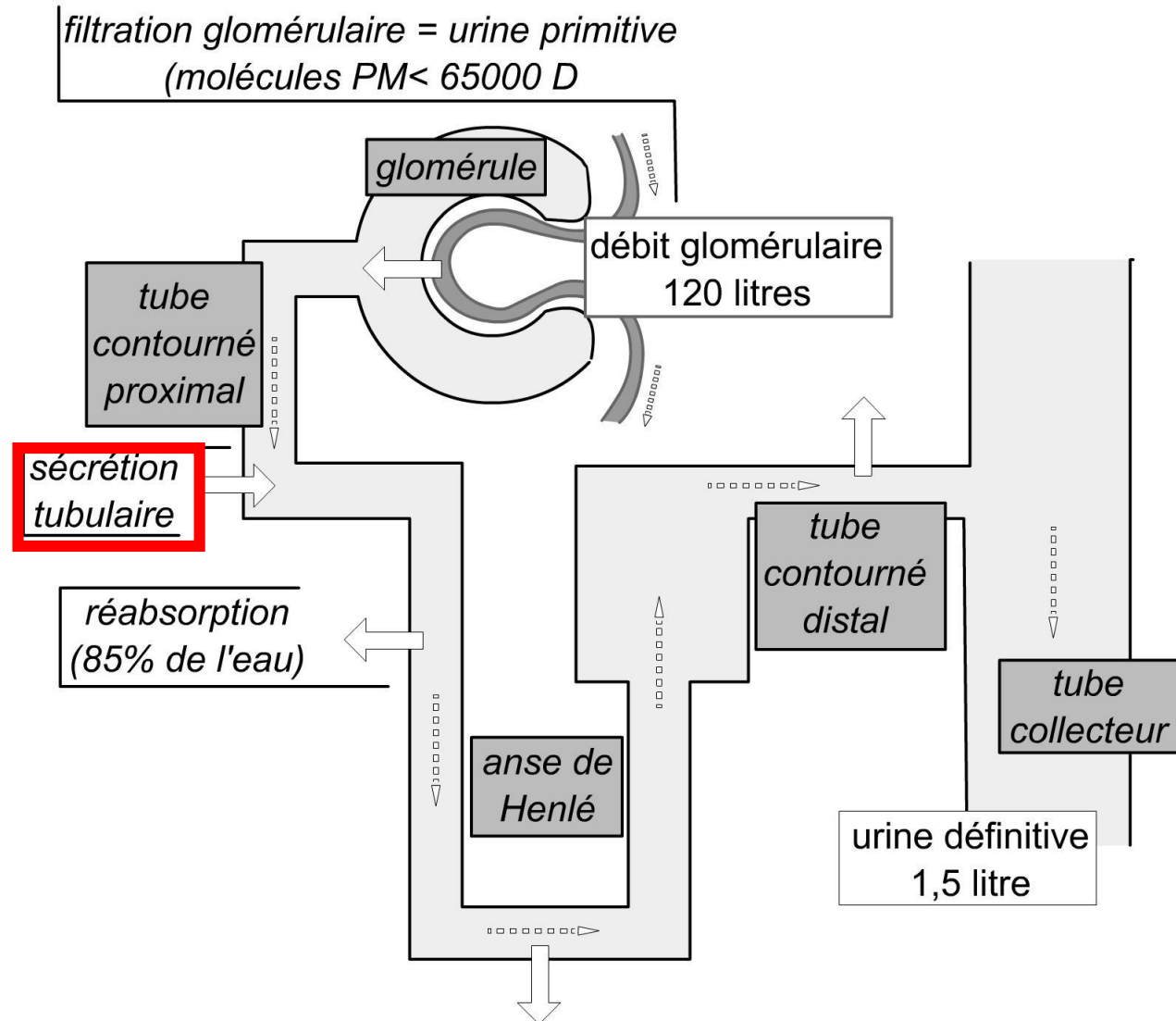
- phénomène passif,
- $PM < 65000 \text{ Da}$
- **fraction libre du médicament**  
**+++**,
- (rôle de la liaison aux protéines, % liaison, [C] protéines)



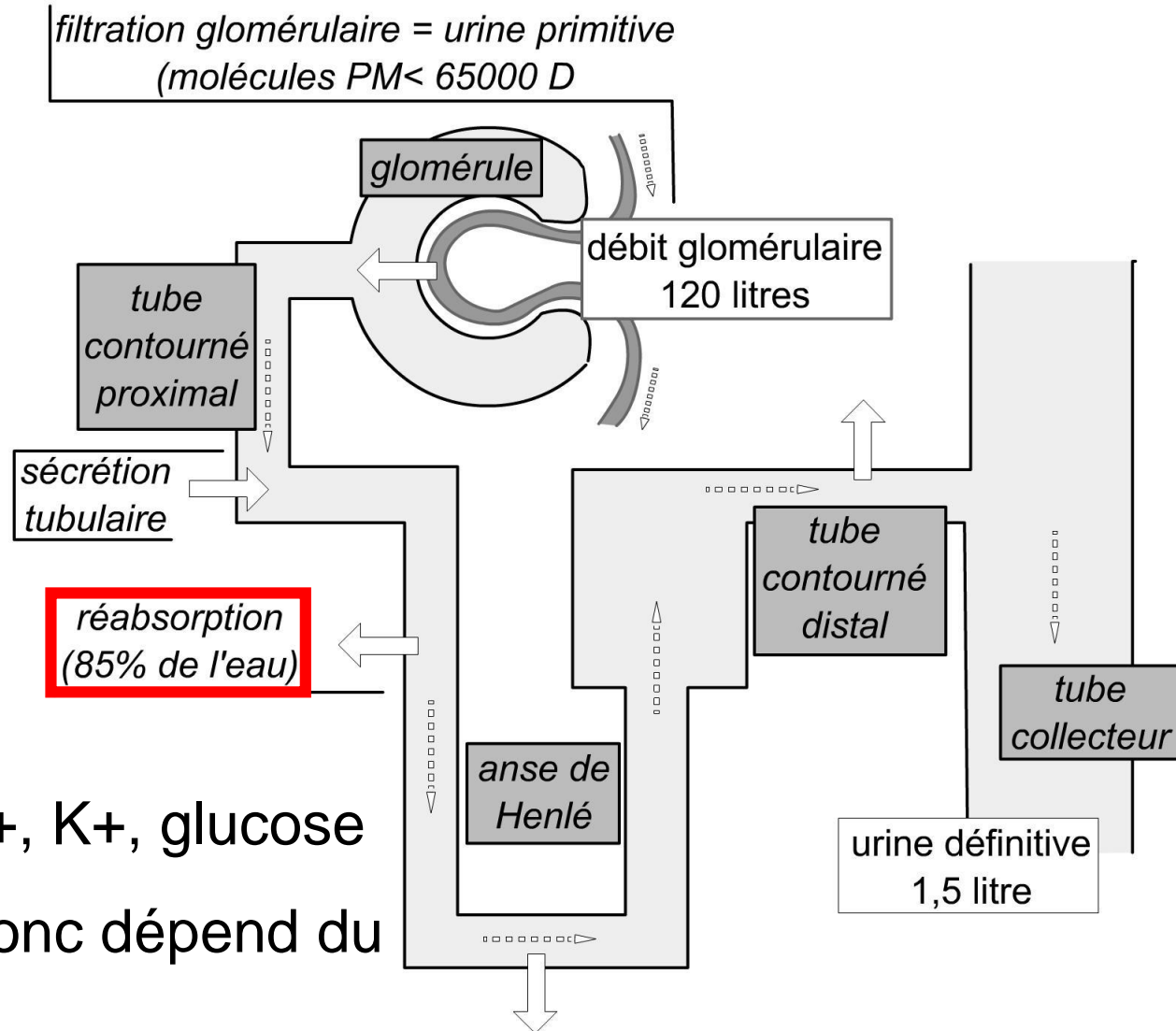


# La sécrétion tubulaire

- phénomène actif
- transporteur
- saturable
- compétition

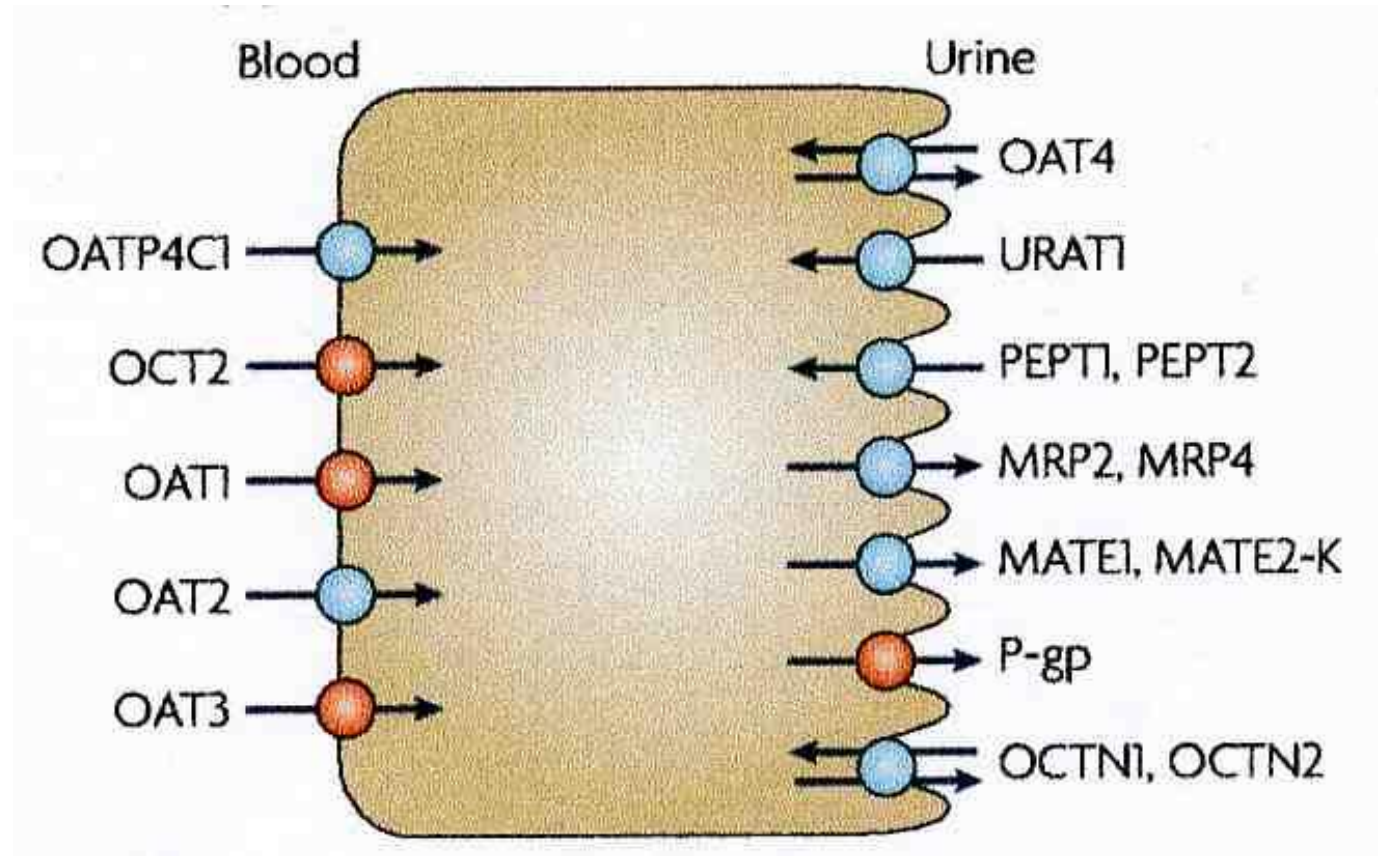


# La réabsorption tubulaire



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

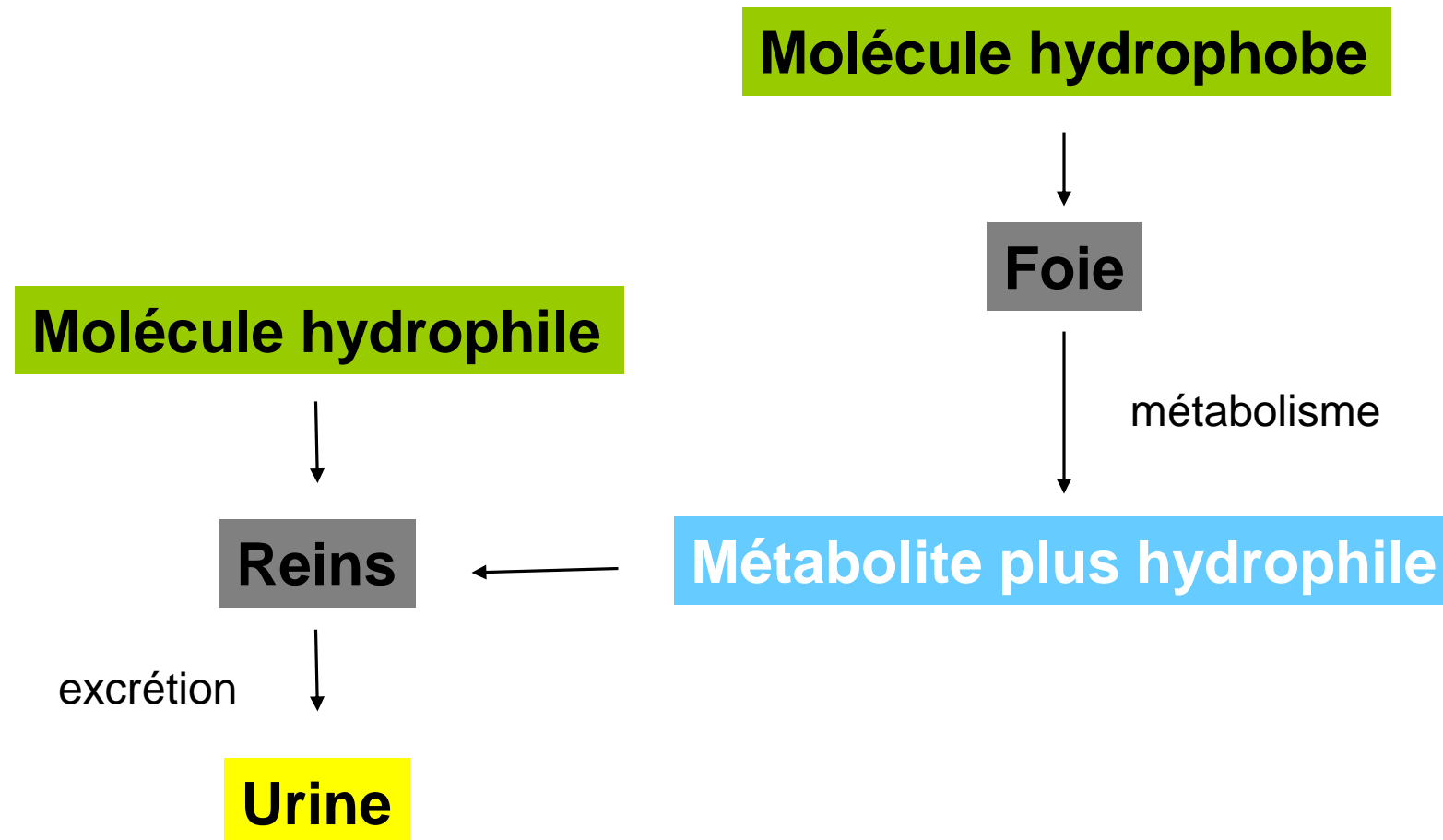
# Présence de nombreux transporteurs au niveau tubulaire



## Au total

- La quantité (Q) de médicament excrétée au niveau rénal  
$$= Q \text{ filtrée} + Q \text{ sécrétée} - Q \text{ réabsorbée}$$

# 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.

$$\text{Clairance} = \text{Débit sanguin} \times \text{Coefficient d'extraction de l'organe}$$

# Notion de clairance

## Coefficient d'extraction



A large white arrow pointing downwards from the process unit diagram to the expression  $(C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}})$ .

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



# 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

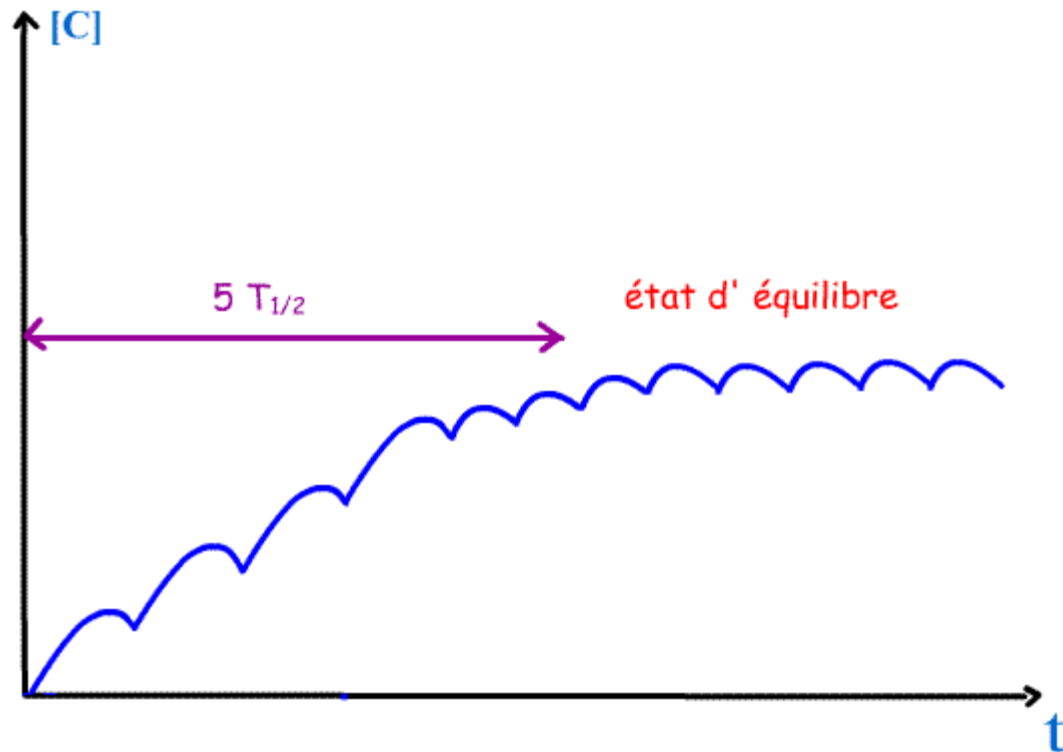
- *Définition :*

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

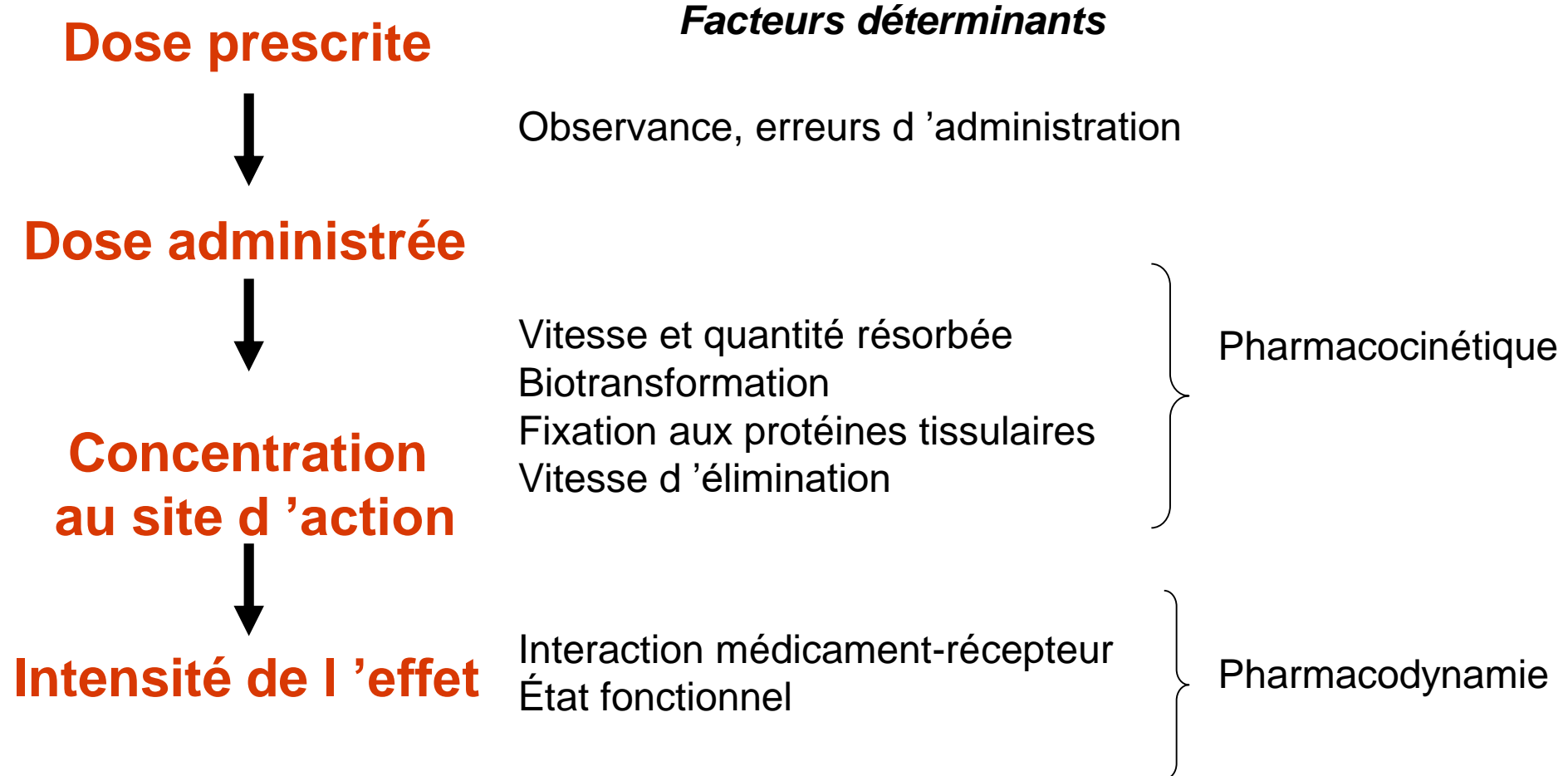
$$7 \times T_{1/2}$$

**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
    - 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 ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit 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 Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.