

Pharmacocinétique clinique (système ADME)

A. Introduction :

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacocinétique (descriptive et quantitative) est importante pour définir les modalités d'administration du médicament (voie d'administration, dose et rythme d'administration). Elle permet également de connaître l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, pathologies...) ou des médicaments associés.

B. Définition de la pharmacocinétique :

En termes pharmacocinétiques, le devenir des médicaments dans l'organisme se fait en quatre étapes regroupant l'**A**bsorption de la molécule, la **D**istribution dans l'organisme, l'**E**limination comprenant la biotransformation ou **M**étabolisme et l'excrétion (Système **ADME**).

1) L'absorption :

Ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interactions médicamenteuses significatives. Les voies d'administration des médicaments sont divisées en :

- Voies avec effraction cutanée et/ou muqueuse : se divisant en :
 - Voies vasculaires (intraveineuse, intra-artérielle, intracardiaque).
 - Voies extravasculaires (intramusculaire, sous-cutanée, intra-rachidienne)
- Voies sans effraction cutanée et/ou muqueuse : Comprenant :
 - Voies à visée systémique (orale, sublinguale, pulmonaire...)
 - Voies à visée locale (oculaire, nasale, auriculaire...)

a) Principes généraux de l'absorption :

Le médicament doit d'abord être mis en solution afin de franchir les membranes (voie orale++).

-Une étape de libération ou dissolution:

Désintégration de la forme solide de la molécule (comprimé, gélule, poudre, dragée, cristaux...).

Formes à libération immédiate, retardée ou prolongée...

-Une étape de résorption:

Une fois dissout, le médicament passe la barrière digestive principalement par:

-**Diffusion passive** (molécules doivent être liposolubles et non ionisées): non saturable, pas de risque compétition.

-**Transport actif**: passage via un transporteur membranaire. Spécifique, saturable, interaction possible.

Cas particulier de transport actif: la P-Glycoprotéine (P-gp ou protéine d'efflux), limitation de l'absorption des médicaments

b) Bio-transformation intestinale et hépatique: effets de premier passage (EPP):

Les entérocytes et les hépatocytes sont pourvus de nombreuses enzymes :

→ Limiter l'absorption du médicament lors de son passage au travers des entérocytes = l'effet de premier passage (EPP) intestinal.

→ Une fois que le médicament a atteint le système veineux porte, il peut subir une biotransformation par les systèmes enzymatiques des hépatocytes → réduire encore la fraction absorbée = l'effet de premier passage (EPP) hépatique.

c) Facteurs de variabilité de l'absorption par voie orale:

- Propriétés physico-chimiques du médicament :

Liposolubilité (coefficient de partage logP), -Degré d'ionisation (constante d'ionisation pKa)-Taille (masse moléculaire).

- Forme galénique du médicament :

Conditionne la vitesse de libération du principe actif et le lieu de la résorption

- Activité enzymatique des entérocytes et des hépatocytes et systèmes transporteurs entérocytaires :

Possibilité d'interactions médicamenteuses

- Facteurs physiologiques ou pathologiques :

Peuvent affecter le pH gastrique, la vidange gastrique et la motilité intestinale (transit intestinal).

- Médicaments co-administrés :

Exemples: -Modification du pH gastrique par les antiacides.
-Modification du transit intestinal par les laxatifs.

d) Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption:

- La Biodisponibilité : La fraction de la dose administrée du principe actif qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus.
- Le Tmax : Le temps nécessaire pour atteindre la concentration sanguine maximale (C_{max}).

2) La Distribution :

Correspond à la diffusion du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Passe par une étape plasmatique, puis une étape tissulaire.

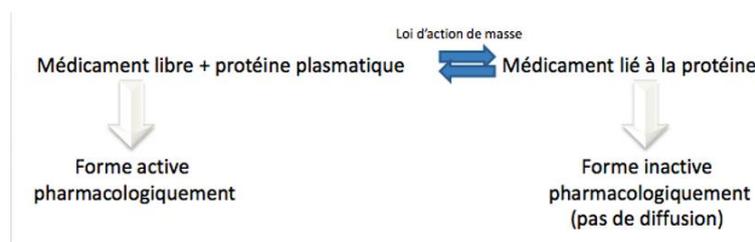
a) Étape plasmatique:

Dans le sang, le médicament est soit:

- **Libre.**
- **Lié** (aux protéines plasmatiques ou aux éléments figurés du sang).
 - La fixation aux éléments figurés du sang:
- Moins importante que la fixation sur les protéines plasmatiques.
- Sur les hématies [Membrane cellulaire et constituants intracellulaires (hémoglobine)].

Exemple : Promazine, Chlorpromazine, Phénobarbital, Phénytoïne.

- La fixation aux protéines plasmatiques:



Loi d'action de masse:

$$K_a = \frac{[m-p]}{([m] + [p])}$$

K_a : Constante d'association (phénomène réversible).

Protéines impliquées: Albumine (+++)/ α 1-glycoprotéine acide (orosomucoïde) (++)/
Lipoprotéines/ Globulines (α , β et γ).

Cette fixation dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments:

	Médicaments acide faible	Médicament base faible
Protéines impliquées dans la fixation	Albumine	α 1-glycoprotéine
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Peu de sites	Beaucoup de sites
Possibilité d'interactions médicamenteuses	Possible	Peu probable
Exemples de médicaments	AINS, AVK, Sulfamides hypoglycémiantes, Barbituriques...	β -bloquants, certains antidépresseurs, Quinidine...

Le pourcentage de liaison des médicaments aux protéines plasmatiques permet de les diviser en:

- Médicaments fortement liés (% de liaison >75%): Ex **Warfarine 99%** ; **Tolbutamide 98%** ; **Acénocoumarol 97%**...
- Médicaments moyennement liés (% de liaison compris entre 45-75%): Ex **Phénobarbital 50%**/ **Méthotrexate 63%**/ **Aspirine 61%**
- Médicaments faiblement liés (% de liaison < 45%): Ex **Gentamicine 10%**/ **Morphine 35%**/ **Paracétamol 4%**

-Facteurs influençant la fixation protéique :

Facteurs liés aux médicaments : Propriétés physico-chimiques-Concentration

Facteurs liés à la protéine liante : Augmentation ou diminution de sa concentration (états physiologiques ou pathologiques). **Exemples:** Hypoalbuminémie (Personne âgée, Grossesse, Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, Brûlures, Infections...).

Facteurs modifiant l'affinité entre le médicament et la protéine : Modification du pH sanguin. Interactions avec des substances endogènes (acides gras, bilirubine) ou exogènes (médicaments fortement liés)

-Conséquence de la fixation protéique et de ses variations:

Impact clinique important pour les médicaments acides faibles ayant une forte fixation aux protéines plasmatiques (>90%) et un index thérapeutique étroit.

• **Exemple:**

Les **anti-vitamines K**, anticoagulants oraux comme **Acénocoumarol** (Sintrom®) qui est lié à 97% à l'albumine plasmatique, liaison pouvant être déplacée, avec un risque hémorragique, par de nombreux médicaments comme les **fibrates hypolipémiants** (Fénofibrate) et divers **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (Aspirine, Phénylbutazone...).

b) Etape tissulaire :

Le passage des molécules médicamenteuses du plasma vers les tissus nécessite le franchissement des membranes cellulaires (les mêmes mécanismes que ceux de l'absorption).

➤ Facteurs influençant la distribution tissulaire:

Liaison aux protéines plasmatiques : Facteur limitant, Seule la forme libre d'une substance médicamenteuse peut diffuser vers les tissus

Liaison aux protéines tissulaires : La capacité de fixation est parfois plus importante pour les tissus que pour le plasma.

Caractères physicochimiques du produit : pKa, coefficient de partage, état d'ionisation, lipophilie

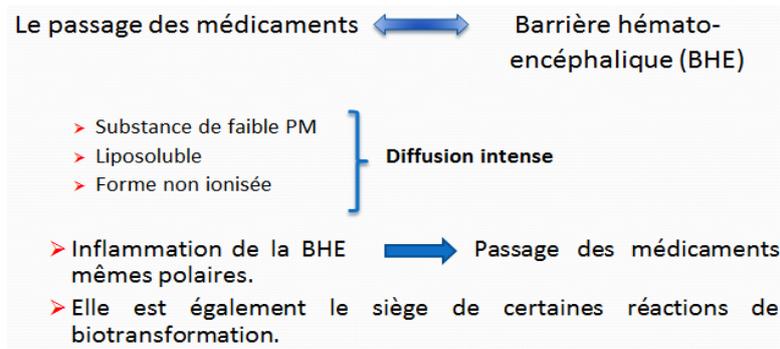
Irrigation des organes : Corrélation entre la vitesse de perfusion des organes et la vitesse de distribution tissulaire.

Tissus richement vascularisés: cœur/Tissus moyennement vascularisés: peau/ Tissus peu vascularisés: moelle/ Tissus très peu vascularisés: os, phanères.

Affinité particulière pour les organes : Composés très lipophile et tissu adipeux/ Tétracyclines et os ou dents

➤ Passages particuliers du médicament:

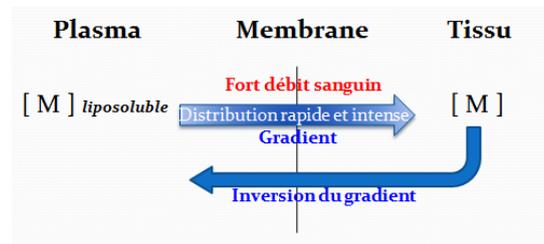
-Distribution dans le système nerveux central (Barrière hémato-encéphalique BHE):



-Diffusion fœto-placentaire (Barrière placentaire) :

- ❖ Mauvais filtre à médicaments.
- ❖ Passent, en règle générale tous les produits d'un PM <1000 Da.
- ❖ Grosses molécules ne passent pas (Héparine, Insuline, Curares).
- ❖ Mécanismes: Diffusion passive +++ (à travers la membrane du trophoblaste et de l'endothélium capillaire).
- ❖ Plus la grossesse avance et plus le passage est aisé (épaisseur de la mb tropho ↓ et sa surface↑).

-Phénomène de redistribution: Ex : Thiopental et tissu adipeux



c) **Paramètre pharmacocinétique de la distribution:**

Volume de distribution (Vd): un volume fictif dans lequel se distribue une quantité de médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique, c'est à dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma $Vd = \frac{\text{Quantité injectée}}{C_0}$.

Exprimé en L ou L/Kg

C0:Concentration plasmatique à t₀

Il est proportionnel à la diffusion tissulaire des médicaments.

Bonne diffusion tissulaire à partir de Vd ≥ 50L.

3) **Le métabolisme (Biotransformation) :**

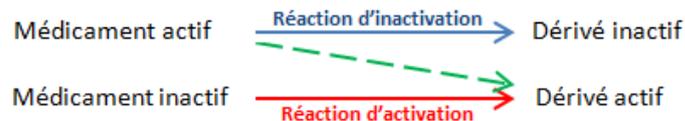
a) **Définition:**

Transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés (Métabolites)

Fonction principale du métabolisme: rendre hydrosolubles des molécules lipophiles → favoriser l'élimination de l'organisme.

Les biotransformations des médicaments sont essentiellement hépatiques [débit sanguin et équipement enzymatique= cytochromes P 450(CYP 450)] et intestinales même s'il existe aussi un métabolisme pulmonaire, rénal ou plasmatique.

D'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule parente.



Lorsque le principe actif est inactif et que son métabolite est actif, le médicament est appelé « prodrogue »

b) Les phases du métabolisme (les voies métaboliques):

- Réactions de phase I: Phase de fonctionnalisation: Modifier ou adjoindre des groupements fonctionnels par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse
- Réactions de phase II: Réactions de conjugaison: Les réactions de conjugaison résultent d'un transfert de groupements polaires sur la molécule par l'acide glucuronique (glucuronoconjugaison)++, la glycine (glycoconjugaison), le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl...).

Exemple: le paracétamol est un médicament métabolisé par glucuronoconjugaison.

Les réactions de conjugaison permettent d'obtenir des métabolites hydrosolubles, donc éliminables par voie rénale.

c) Les facteurs de variabilité :

➤ Les facteurs physio-pathologiques:

- Âge: Immaturité chez le nouveau-né/ chute du métabolisme hépatique chez le sujet âgé.
- Sexe: métabolisme inférieur chez la femme
- Pathologies: malnutrition/ Insuffisance hépatique/ Cirrhose... (diminution du métabolisme hépatique).
- Polymorphisme génétique: Peut concerner les enzymes des réactions de phase I ou II. Exemple: l'acétylation de l'isoniazide (antituberculeux) pour lequel on distingue des acétyleurs rapides (demi-vie d'élimination d'environ 1 heure) et des acétyleurs lents (une demi-vie d'élimination d'environ 3 heures).

➤ Les interactions médicamenteuses:

Le métabolisme des médicaments peut aussi être affecté par la co-administration d'autres médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques.

• **L'induction enzymatique:**

Entraîne une accélération du métabolisme des médicaments (par augmentation de l'expression des gènes des cytochromes et la synthèse des protéines correspondantes). Celle-ci va se traduire par:

- une diminution de l'effet si les métabolites sont inactifs
- une augmentation de l'effet ou de la toxicité si les métabolites sont actifs ou toxiques.

Exemples d'inducteurs enzymatiques: **rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine et l'alcool**

- **L'inhibition enzymatique:** une diminution du métabolisme des médicaments, on aura:
 - Soit par une augmentation des effets bénéfiques ou toxiques du médicament (pour les molécules directement actives)
 - Soit une diminution de l'effet (pour les prodrogues).

Exemples d'inhibiteurs enzymatiques: **Macrolides, antifongiques imidazolés, antirétroviraux, jus de pamplemousse**

4) **L'élimination (l'excrétion) :**

C'est l'étape finale du devenir du médicament.

Concerne le médicament sous forme inchangée et ses métabolites.

Principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire.

Toute altération du fonctionnement de l'organe responsable de l'élimination se traduit par une diminution de l'élimination et un risque d'accumulation.

a) **L'excrétion rénale :**

Principale voie d'excrétion des médicaments.

- Mécanismes d'élimination des médicaments par le rein:

Filtration glomérulaire	Sécrétion tubulaire
<ul style="list-style-type: none">-Phénomène passif.-Dépend de la taille des particules (<65000 Da).-Seule la fraction libre des médicaments peut être filtrée.-Elle est évaluée par la clairance de la créatinine endogène.-Pas de transporteurs, pas d'énergie, pas de saturation → pas de risques de compétition.	<ul style="list-style-type: none">-Phénomène actif-Deux systèmes de transport actif: un <u>anionique</u> (élimination des acides Ex: Pénicilline, acide salicylique), un <u>cationique</u> (élimination des bases Ex: la quinine, la morphine).-Saturable → compétition possibleCe type d'interaction est exploité pour prolonger l'effet thérapeutique d'un médicament (Ex: pénicilline et probénécide).

- La réabsorption tubulaire:

-Elle consiste dans le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang.

-Elle peut se faire selon deux mécanismes : l'un actif et l'autre passif.

-La réabsorption active concerne essentiellement les substances endogènes (sodium, potassium, acide urique, glucose et les acides aminés), et quelques médicaments dont la structure est très proche de celle des acides aminés (Ex: l' α -méthyl-dopa).

-Elle s'effectue essentiellement au niveau du tubule proximal

-La réabsorption passive influencée par le degré d'ionisation du médicament : seule la fraction non ionisée au pH urinaire est réabsorbée.

-Elle se fait au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur.

-Ainsi l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles (Ex **Phénobarbital**).

-L'acidification des urines favorise l'élimination des bases faibles (Ex **Amphétamine**).

- Facteurs modifiant l'élimination rénale des médicaments:

- **Facteurs physiopathologiques :** Âge: Variation chez le nouveau-né, sujet âgé. Insuffisance rénale: Favorise l'accumulation des médicaments (adaptation posologique). Insuffisance cardiaque: Diminution du flux de perfusion rénale
- **Facteurs exogènes :** Interactions médicamenteuses: compétition au niveau de la sécrétion tubulaire. Modification du pH urinaire: alcalinisation ou acidification des urines.

b) L'excrétion hépatique :

Métabolisme hépatique + sécrétion biliaire

➤ La sécrétion biliaire:

Permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes. PM > 300. Molécules polaires.

➤ Le cycle entéro-hépatique:

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans l'intestin et rejoindre la circulation générale.

Conséquences: Prolongation de la durée de séjour du PA dans l'organisme.

EX: chloramphénicol, rifampicine, tétracycline

c) L'excrétion pulmonaire :

Concernent surtout les médicaments volatils.

Ex: anesthésiques généraux (Halothane), antiseptiques pulmonaires (Eucalyptol).

Conditionnée par les propriétés physico-chimiques du médicament.

L'élimination de l'alcool par voie pulmonaire est mise à profit pour en déduire la concentration plasmatique correspondante (alcootest).

d) Autres voies d'excrétion:

➤ Excrétion lactée:

- Voie accessoire d'élimination pour la femme.
- Peut constituer un danger pour le nouveau-né: à surveiller durant l'allaitement.
- Mécanismes complexes: actifs et passifs.

➤ Excrétion salivaire:

- L'excrétion salivaire des médicaments n'est pas quantitativement importante.
- La concentration salivaire des médicaments liposolubles est le reflet de leur concentration plasmatique sous forme libre.
- Diffusion passive

L'excrétion par les sécrétions sudorales, gastro-intestinales, lacrymales, nasales, génitales, bronchiques, par la peau et les phanères est possible mais quantitativement négligeable.

e) Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination:

➤ La clairance (Cl): Elle correspond au volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps (unité: L/h ou ml/min)

-Clairance par organe : $Cl=Q \times E$ [$E=(Ca-Cv)/Ca$]

Q:Débit de perfusion de l'organe.

Ca: Concentration du médicament à l'entrée de l'organe.

Cv: Concentration du médicament à la sortie de l'organe.

E: Coefficient d'extraction de l'organe.

-Clairance totale:

Ou clairance corporelle ou plasmatique, ensemble des clairances partielles (rénale, hépatique, pulmonaire.....)

$$Cl_{totale} = Cl_{rénale} + Cl_{hépatique} + Cl_{pulmonaire} + Cl_{autres}$$

Rq : $Cl_{rénale} = Cl_{filtration} + Cl_{sécrétion} - Cl_{réabsorption}$

$Cl_{hépatique} = Cl_{métabolique} + Cl_{biliaire}$

➤ Le temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$):

-Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration diminue de moitié.

-La demi-vie est exprimée en unité de temps.

- Elle peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.
- Rq : plus la $\frac{1}{2}$ vie d'un médicament est courte, plus le nombre de prises par jour sera important et la fréquence d'administration rapprochée.