

## Pharmacocinétique clinique: Système ADME

### PLAN DU COURS

Introduction  
L'absorption  
La distribution  
Le métabolisme  
L'élimination

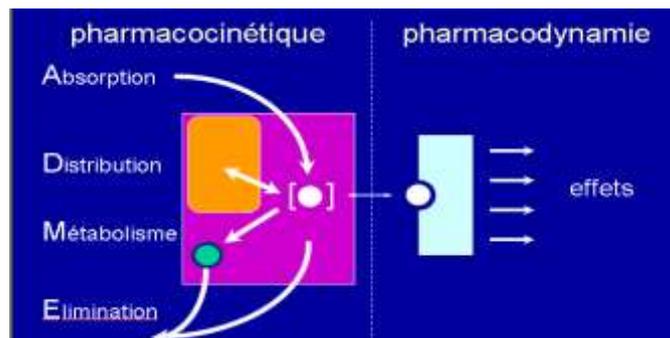
### Introduction

Entre le moment de l'administration du médicament et celui de l'obtention de l'effet, le médicament doit franchir plusieurs étapes groupées en 3 phases:

Phase biopharmaceutique                      Phase pharmacocinétique                      Phase pharmacodynamique

#### Phase biopharmaceutique :

- C'est la mise à disposition de l'organisme du PA du médicament.
- Deux étapes:
  - La libération: Première étape de la mise à disposition du PA après l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide.
  - La dissolution: Pour pouvoir traverser les membranes, le PA doit être dispersé à l'état de molécules dans le milieu aqueux.



#### Définition de la pharmacocinétique :

Etude descriptive et quantitative du devenir d'un principe actif dans l'organisme. Comprend les phases :

- Absorption,
- Distribution,
- Métabolisme,
- Excrétion

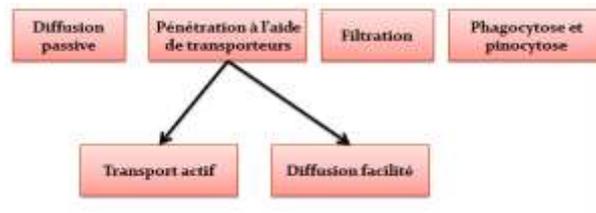
## L'ABSORPTION :

### I/ Définition:

•L'absorption est un phénomène qui correspond au transfert du médicament dans la circulation générale à partir de son site d'administration.

•Au cours de ce transfert le médicament traverse les tissus et les organes qui constituent une barrière physiologique de nature lipoprotidique « Cette barrière est assimilée à la membrane cellulaire ».

II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :



### II/ Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

#### La diffusion passive :

- Selon Un gradient de concentration
- Pas de consommation d'énergie
- Non saturable
- Non spécifique
- Ne présente pas de phénomènes d'inhibition
- Passage des formes non ionisées liposolubles

#### Le Transport actif :

- Passage contre un gradient de concentration
- Nécessite de l'énergie (ATP) et des transporteurs
- Saturable
- Spécifique
- Existence d'une inhibition compétitive

#### La diffusion facilitée :

- Passage selon un gradient de concentration
- Ne nécessite pas d'énergie
- Transport spécifique, peut être inhibé par d'autres molécules
- Saturable

#### La filtration:

- Passage des molécules à travers les pores de la membrane plasmique.
- Le passage se fait en fonction du gradient de pression hydrostatique ou osmotique.
- Absence des phénomènes de saturation et de spécificité.
- Exemple: l'eau et les molécules de faibles poids moléculaires (< 150 D)

#### La pinocytose :

C'est le passage transmembranaire de grosses molécules emprisonnées dans des vésicules formées par invagination de la membrane plasmique.

### III/ Les propriétés physico-chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments :

1. L'état d'ionisation
2. Liposolubilité
3. L'hydro solubilité
4. la Masse molaire

Les principes actifs dissous, non ionisés et suffisamment liposoluble traversent les membranes biologiques du site d'absorption

**IV/ L'absorption des médicaments par les différentes voies d'administration :**

**1. La voie orale :**

Eléments anatomiques	Caractéristiques physiologique	PH	Vascularisation
<b>L'estomac</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☐ constitué d'une membrane épaisse avec une surface petite, (1 m<sup>2</sup>)</li> <li>☐ la vidange gastrique est rapide et le rôle de l'estomac dans l'absorption du médicament est modeste</li> </ul>	<b>1-3,5</b>	Faible (0.2l/min)
<b>Duodénum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Surface d'échange importante</li> <li>- Présence de bile favorisant la dissolution des principes actifs</li> </ul>	<b>4-5</b>	Bonne
<b>L'intestin grêle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- très grande surface absorbante (microvillosité). (200 m<sup>2</sup>), (4-5 m)</li> <li>- le site le plus important pour l'absorption du médicament</li> </ul>	<b>6-8</b>	Importante (1 l/min)

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments :

1. Les facteurs liés aux médicaments
2. Les facteurs physiologiques
3. Les facteurs pathologiques
4. Les interactions médicamenteuses

1. Les facteurs liés aux médicaments Les propriétés physico-chimiques des médicaments :

- ✓ Degré d'ionisation des PA
- ✓ Liposolubilité
- ✓ Dissolution (étape limitante)
- ✓ Forme galénique: (Ex: Formes liquides; résorption plus rapide car principe actif déjà dissout).

2. Les facteurs physiologiques :

- Les constituants physiologiques de la digestion: Le PH du milieu, Les enzymes métaboliques
- L'alimentation : ↑ du débit sanguin splanchnique, ↑ de la sécrétion biliaire, ↓ de la vidange gastrique.
- La motilité ou vidange gastrique :
- Le débit sanguin splanchnique : Influence directement la résorption des médicaments liposolubles

3. Les facteurs pathologiques:

Le niveau de perturbation	Exemples	Conséquences
<b>Sécrétion digestives</b>	Absence de la sécrétion du facteur intrinsèque	Diminution de l'absorption de la vitamine <b>B12</b>
	Absence de sécrétion biliaire	Diminution de l'absorption de la vitamine <b>K</b>
<b>Muqueuses intestinales</b>	Dégénérescence des villosités intestinales (maladie de Crohn)	Diminution de l'absorption de tous les médicaments
<b>Transit intestinal</b>	Diarrhées: Diminution du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinal.	Diminution de l'absorption de tous les médicaments

4. Les interactions médicamenteuses:

- Modification du pH de l'estomac ou de l'intestin: antiacides
- Modification de la VG: laxatifs, anti diarrhéiques.

- Phénomènes de complexation: tétracyclines et produits laitiers
- Phénomènes d'adsorption: adsorption par charbon

#### **Voie perlinguale:**

Molécules liposolubles et NI: rapidement absorbées

- Mais surface limitée ce qui réduit la quantité absorbée
- Permet d'éviter le foie
- Lésion de la muqueuse buccale: augmente l'absorption et l'effet pharmacologique

#### **Voie Rectale :**

- ✓ limitée par la surface de contact
- ✓ Favorisée par le Tps de séjour
- ✓ Les veines hémorroïdales < évitent FPH

#### **Voie Pulmonaire :**

L'absorption est favorisée par:

- ✓ Grande Surface d'échanges
- ✓ Débit sanguin intense
- ✓ Epaisseur réduit de l'épithélium

#### **Voie intramusculaire :**

Par diffusion passive ou facilitée

- Résorption en fonction
- De la vascularisation du site d'injection
- Du volume injecté
- Liposolubilité,

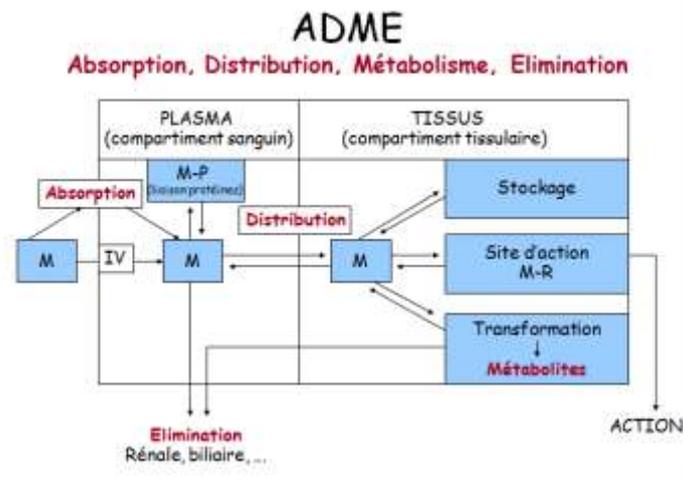
#### **Voie sous-cutanée :**

Par diffusion passive ou facilitée

La vitesse de résorption est inférieure à celle par voie IM à cause de la viscosité de la substance fondamentale du tissu conjonctif (+ enzyme: hyaluronidase)

## La DISTRIBUTION

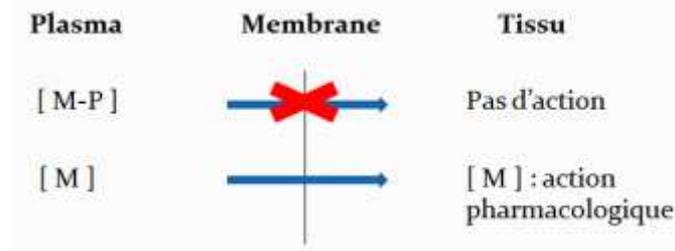
La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes



### I/ ETAPE PLASMATIQUE : Fixation protéique

Médicament + protéine = [protéine – médicament]

Dans le plasma : la Forme libre en équilibre avec la Forme liée



**Forme libre : Forme pharmacologiquement active**

### A/ fixation sur les éléments figurés du sang:

- Moins importante que la fixation sur les protéines plasmatiques.
  - Hématies (Membrane cellulaire et constituants intracellulaires).
- Exemple : Phénobarbital et hémoglobine.

### B/ fixation sur les protéines plasmatiques:

Phénomène réversible, Dépend de:

- Concentration en protéine liante
- Affinité du médicament pour cette protéine

a) Caractéristiques de la fixation plasmatique des médicaments:

- 1) Les protéines plasmatiques impliquées dans la fixation des médicaments :  
Albumine, alpha 1 glycoprotéine acide, globulines, lipoprotéines
- 2) Nature de la liaison: Liaisons réversibles
- 3) Classification:

Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de certains médicaments.

Pourcentage de liaison	Classification	Exemples de médicaments
Supérieur à 75%	Médicaments fortement fixés	- Phénylbutazone (99%) - Warfarine (99%)
Compris entre 45-75%	Médicaments moyennement fixés	- Phénobarbital (50%) - Pénicilline G (52%)
Inférieur à 45%	Médicaments faiblement fixés	- Isoniazide (0%) - Paracétamol (4%) - Morphine (35%)

Pourcentage de liaison = Quantité liée du médicament / Quantité plasmatique totale de ce médicament  
 En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (dépassé les 90%) et si le médicament a une marge de sécurité étroite (les concentrations toxiques proches des concentrations efficaces)

b) Facteurs influençant la fixation protéique des médicaments:

- ✓ pH sanguin
- ✓ Saturation des sites de fixation
- ✓ Variation du taux de protéines plasmatiques
- ✓ Interactions médicamenteuses
- ✓ Interactions avec les substances endogènes : Bilirubine

c) Les conséquences de la variation de la fixation médicaments-protéines plasmatiques:

• Sur le plan pharmacologique :

La forme liée: Forme de transport et de stockage

La forme libre est une forme active

• Sur le plan pharmacocinétique : modification des paramètres (Vd, t1/2).

• Sur le plan thérapeutique : modification de l'effet thérapeutique des médicaments caractérisés par :

- Une forte liaison aux protéines plasmatiques,
- Un volume de distribution faible
- Un index thérapeutique étroit.

**II/ ETAPE TISSULAIRE:**

Forme libre tissulaire en équilibre avec la forme libre plasmatique

Différents mécanismes de passage :

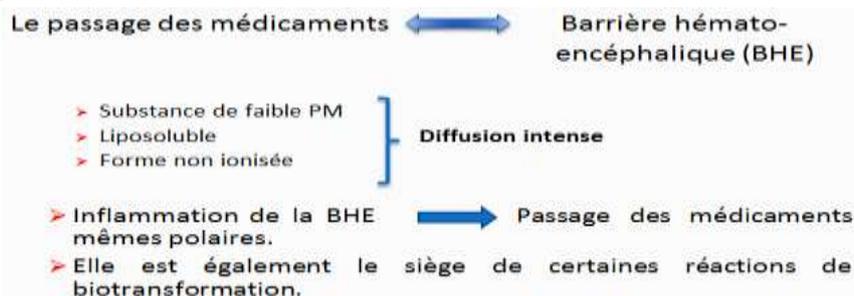
- Transfert passif : diffusion passive, diffusion facilitée, filtration
- Transfert actif : fixation préférentielle de tissus pour certains médicaments (la thyroïde fixe l'iode).

Facteurs limitant la diffusion tissulaire des médicaments :

- ✓ Fixation protéique plasmatique: Seule la fraction libre peut subir le phénomène de distribution.
- ✓ Caractéristiques physico-chimiques de la molécule médicamenteuse: Seule la fraction liposoluble et non ionisée traverse la membrane cellulaire de nature lipido-protidique.
- ✓ Irrigation des organes : La diffusion des médicaments est proportionnelle à l'irrigation
- ✓ Affinité particulière des organes: Pour un même médicament, la quantité fixée peut être différente d'un tissu à l'autre.

**III/ DIFFUSIONS PARTICULIERES DES MEDICAMENTS**

1) Diffusion dans le système nerveux central :



2) Phénomène de redistribution:

**Exemple:** Thiopental (Anesthésique général)



**IV/ NOTION DE VOLUME DE DISTRIBUTION:**

- Volume fictif (ou " apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

$$Vd = \frac{M}{Cm}$$

- Il est proportionnel à la diffusion tissulaire des médicaments.
- Sa valeur est exprimée en **litre** ou en **litre par kg** de poids corporel
- Bonne diffusion tissulaire à partir de  $Vd \geq 50l$

**V/ FACTEURS INFLUENÇANT LA DISTRIBUTION ET LE VOLUME DE DISTRIBUTION :**

✓ États physiologiques:

Âge : nouveau-né et sujet âgé

Grossesse: ↗ Volume plasmatique  
↗ Eau extra cellulaire  
↗ Débit cardiaque et rénale

Corpulence : le poids ; la taille ; rapport graisse / masse maigre.

✓ États pathologiques:

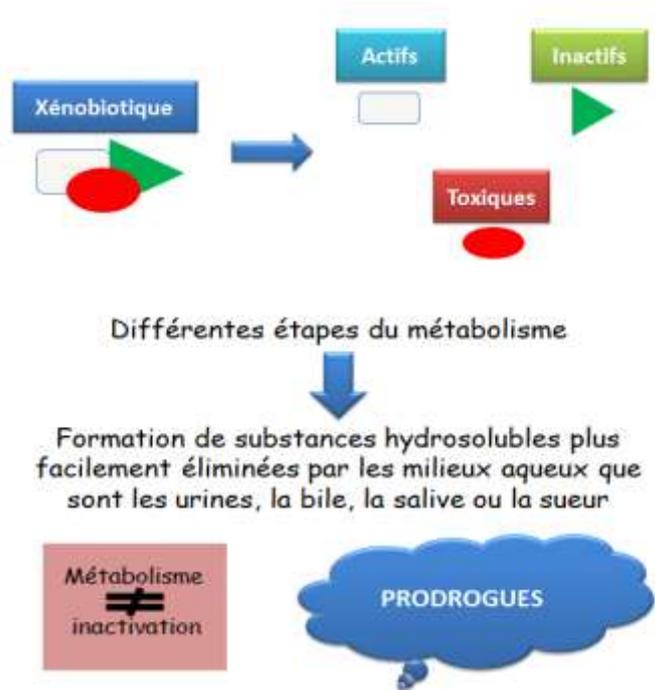
Toute pathologie modifiant la fixation protéique ou le débit modifie le volume de distribution.

Exemple: Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque

## LE METABOLISME

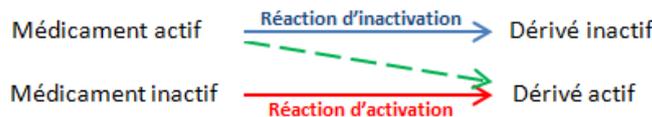
### I/ DEFINITION DU METABOLISME:

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



### II/ CONSEQUENCES DU METABOLISME:

La règle générale veut que les biotransformations des médicaments se pratiquant dans l'organisme entraîne une baisse de leur activité et mène vers leur élimination.



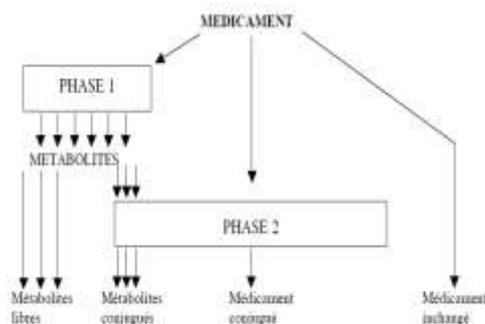
### III/ LIEU DU METABOLISME:

FOIE : est l'organe de métabolisation par excellence:

- Débit sanguin très important
- Microsomes riches en enzymes catalytiques surtout cytochromes P 450(CYP 450)

Reins, Poumons, l'Estomac, l'Intestin, le Plasma et la Peau... peuvent aussi intervenir dans le métabolisme des médicaments

### IV/ LES VOIES METABOLIQUES



## 1° Réactions de phase I: Modification ou adjonction de groupes fonctionnels aux molécules médicamenteuses mères

- Perte d'activité
- Maintien ou augmentation d'activité

Oxydation

réduction

hydrolyse

**L'oxydation** : Addition d'une molécule d'oxygène

- **Le cytochrome P450 = CYP**
- Superfamille de mono-oxygénase (57 iso enzymes)
- Foie (+++), intestin, rein, poumon...
- Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.

## 2° Réactions de phase II : Processus de conjugaison

Formation de liaisons covalentes entre une fonction du médicament et une molécule endogène.

Médicament ou métabolite + agent conjuguant = Un conjugué (Très hydrosoluble)

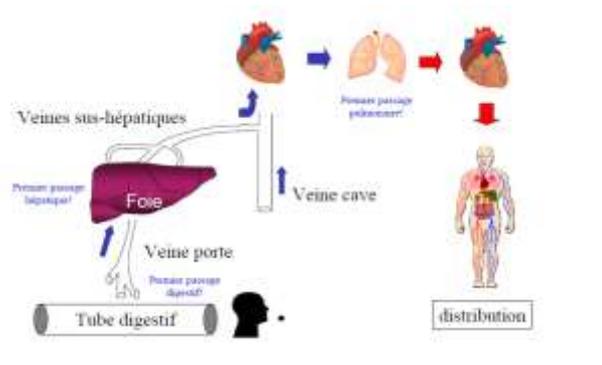
**La glycurono-conjugaison** est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme.

**L'agent conjuguant** est l'**acide glycuronique** (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose.

Elle est catalysée par une **glycuronyl-transférase**

## V/ EFFET DU PREMIER PASSAGE:

- L'effet du premier passage consiste en une perte du médicament par métabolisme, avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de sa biotransformation.
- Foie, intestin et poumon



On peut limiter l'effet de premier passage par le choix de la voie d'administration!

## VI/ FACTEURS DE VARIATION DU METABOLISME:

Le métabolisme hépatique est influencé :

- Au cours des interactions médicamenteuses.
- Par certaines caractéristiques physiologiques de l'individu, liées à l'âge, au sexe ou à certains facteurs génétiques,
- En présence d'états pathologiques.

## A/ INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

**Induction enzymatique:** Synthèse accrue de l'enzyme de dégradation

Conséquences cliniques : Métabolites inactifs, métabolites actifs, métabolites toxiques

Nature du métabolite	Conséquence
Inactif ++++++	Durée de l'effet thérapeutique raccourcie
Actif	Effet thérapeutique accru
Toxique	Effets indésirables graves

**Exemples: Phénobarbital ; Carbamazépine ; Rifampicine ; Millepertuis**

**Inhibition enzymatique:** C'est la diminution de l'activité des enzymes de métabolisation causée par des substances exogènes:

- Inhibition compétitive :
- Inhibition non compétitive :

Conséquences cliniques

- Augmentation de la concentration de produit actif et une augmentation la durée de l'effet thérapeutique
- Diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

**Exemples: Macrolides ; Cimétidine ; Jus de pamplemousse**

**B/ FACTEURS PHYSIOLOGIQUES:**

**Age :** Immaturité chez le nouveau-né, Chute du métabolisme hépatique chez le sujet-âgé

**Sexe:** Métabolisme inférieur chez la femme

**Polymorphisme génétique:**

- Pharmacogénétique (activité contrôlé génétiquement)
- Concerne les réactions de phase I et de phase II
- Exemple acétylation de l'isoniazide.

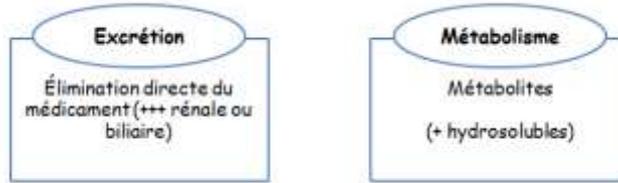
**C/ ETATS PATHOLOGIQUES:**

Malnutrition

Insuffisance hépatique

## L'ELIMINATION :

**Elimination** : Ensemble des processus par lesquels le PA disparaît de l'organisme



### I/ la Clairance:

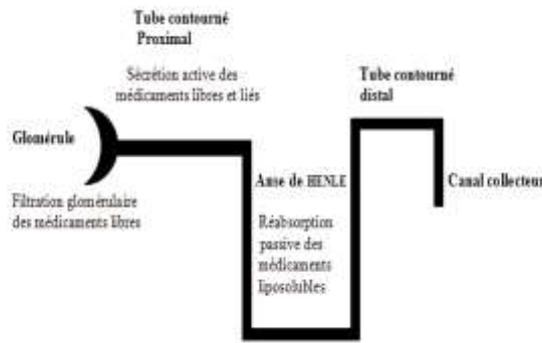
Origine du mot de l'Anglais: « **To clear** » = Nettoyer

**Définition:** volume du plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.

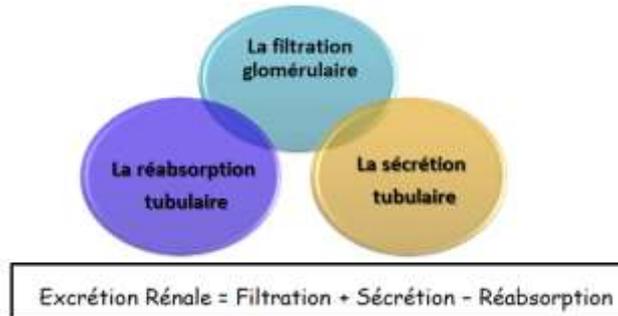
**Unité:** unité de volume par unité de temps (ml/min ou l/h....)

### II/ Elimination rénale:

#### 1. Rappels anatomo-physiologiques:



#### 2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:



##### a. Filtration glomérulaire:

- Phénomène de diffusion passive :
- Poids moléculaires ( < 68000 )
- Fixation aux protéines plasmatiques (forme libre)
- Débit de filtration glomérulaire (pression de part et d'autres de la paroi glomérulaire)

##### b. Réabsorption tubulaire :

- Diffusion passive
- Substances liposolubles sous forme non ionisée :
  - Gradient de concentration
  - Lipophilie de la molécule
  - pH urinaire et pKa de la molécule (% de fraction non ionisée)

- l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles
- L'acidification des urines favorise l'élimination des bases faibles

**NB:** La réabsorption peut être active (structure ressemble à celle des acides aminés)

### **c. Sécrétion tubulaire:**

Mécanisme de transport actif:

- Utilise des transporteurs
- Nécessite de l'énergie
- Saturable
- Compétitif (Exploité en thérapeutique, exp: association probénécide + pénicilline)

On peut individualiser 2 mécanismes:

- 1- Pour les substances Acides faibles. Exp: Salicylés et Penicilline.
- 2- Pour les substances Bases faibles. Exp: Thiamine.

### **3. Facteurs modifiant l'élimination rénale:**

- Age: nouveau-né, sujet âgé
- États pathologiques: insuffisance rénale (adaptation posologique), insuffisance cardiaques.
- Interactions médicamenteuses.

## **III/ Elimination hépatique:**

### **1. La sécrétion biliaire :**

- ✓ Conditions:  $PM > 300$  et Molécules polaires
- ✓ Mécanismes de sécrétion:
  - **Diffusion passive:**  $[medt]_{plasma} > [medt]_{bile}$
  - **Transport actif:**  $[mdt]_{plasma} < [mdt]_{bile}$

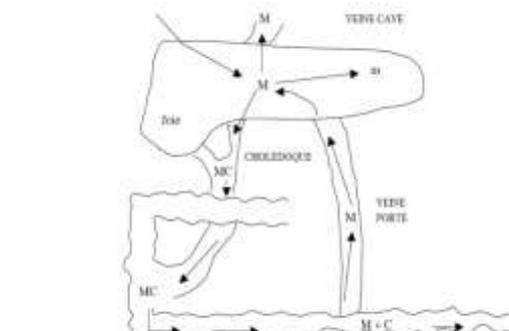
### **2. Cycle entéro-hépatique:**

#### ❖ Définition:

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.

#### ❖ Etapes:

- Conjugaison
- Excrétion biliaire
- Déconjugaison par les glucuronidases bactériennes (au niveau intestinal)
- Réabsorption digestive
- Conjugaison



#### ❖ Conséquences :

Prolongation de la durée d'activité des médicaments  
Exp: Antidépresseurs tricycliques.

## **IV/ Elimination pulmonaire:**

Voie principale d'élimination des produits volatils et des gaz

Exp: anesthésique gazeux « halothane »

**Cette voie est conditionnée par les propriétés physicochimiques du médicament.**

**V/ Elimination lactée:**

- Concerne les molécules liposolubles
- Diffusion passive
- A surveiller durant l'allaitement

Exemples : anti vitamines K; les antiépileptiques

**VI/ Elimination salivaire:**

- +++ diffusion passive
- Dépend de: Liposolubilité, pKa et fraction libre du PA
- L'excrétion salivaire des médicaments n'est pas quantitativement importante mais elle peut présenter un intérêt en pharmacocinétique clinique (pour certains médicaments  $[C]_{\text{libre salive}} / [C]_{\text{plasma}}$  est relativement constant).

**VII/ Eliminations diverses:**

Les sécrétions: Lacrymales, sudorale, nasales, bronchiques, génitales, de la peau et des phanères, constituent des voies accessoires de l'excrétion des médicaments.