

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:

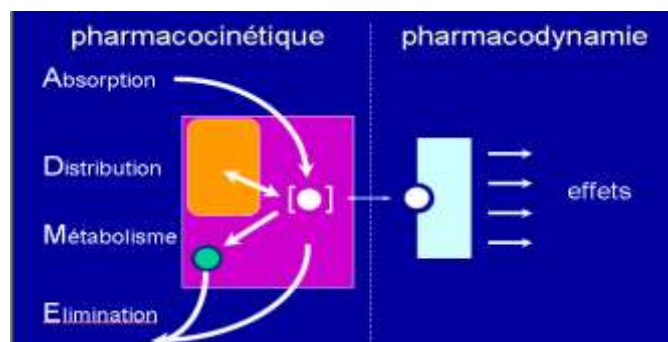
Phase biopharmaceutique

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

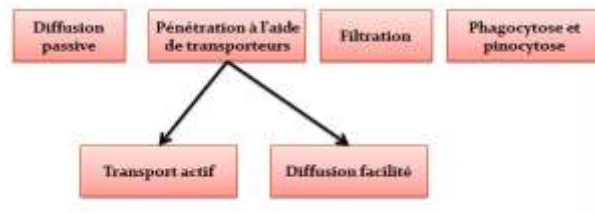
L'ABSORPTION :

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
L'estomac	<ul style="list-style-type: none"> □ constitué d'une membrane épaisse avec une surface petite, (1 m²) □ la vidange gastrique est rapide et le rôle de l'estomac dans l'absorption du médicament est modeste 	1-3,5	Faible (0.2l/min)
Duodénum	<ul style="list-style-type: none"> - Surface d'échange importante - Présence de bile favorisant la dissolution des principes actifs 	4-5	Bonne
L'intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> - très grande surface absorbante (microvillosité). (200 m²), (4-5 m) - le site le plus important pour l'absorption du médicament 	6-8	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
Sécrétion digestives	Absence de la sécrétion du facteur intrinsèque	Diminution de l'absorption de la vitamine B12
	Absence de sécrétion biliaire	Diminution de l'absorption de la vitamine K
Muqueuses intestinales	Dégénérescence des villosités intestinales (maladie de Crohn)	Diminution de l'absorption de tous les médicaments
Transit intestinal	Diarrées: 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,

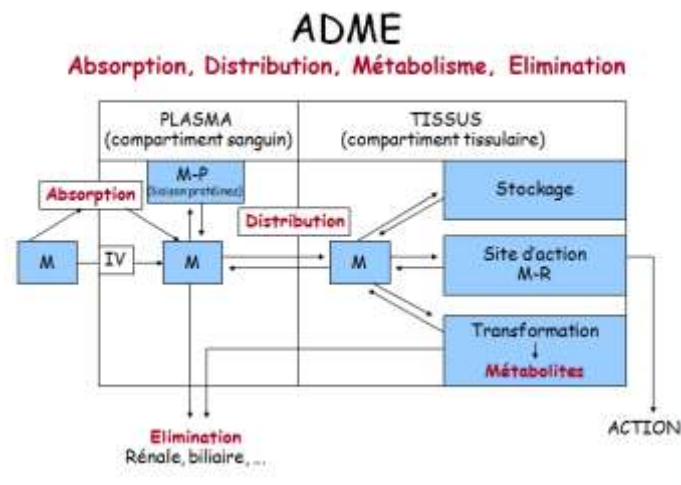
Voie sous-cutanée :

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

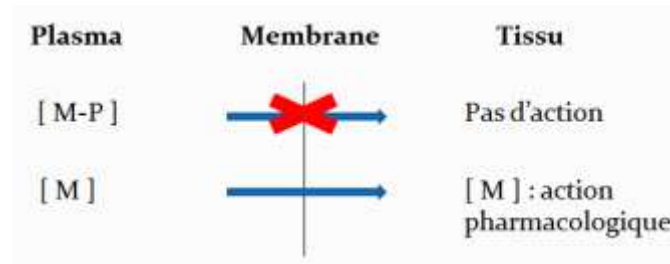
La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes



I/ ETAPE PLASMATIQUE : Fixation protéique

$$\text{Médicament} + \text{protéine} = [\text{protéine} - \text{médicament}]$$

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 (V_d , $t_{1/2}$).

• 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 :

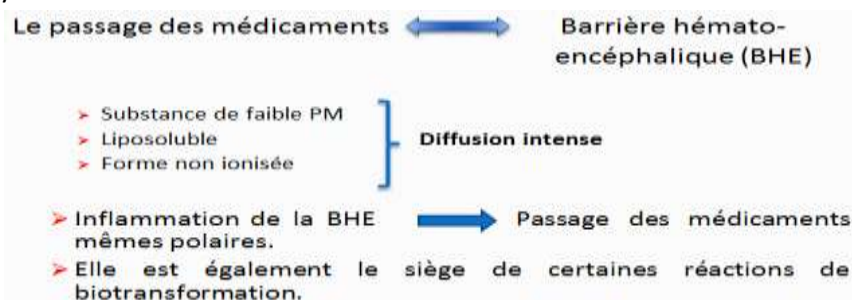
- Transfert passif : diffusion passive, diffusion facilitée, filtration
- Transfert actif : fixation préférentielle de tissus pour certains médicaments (la thyroïde fixe l'iode).

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:

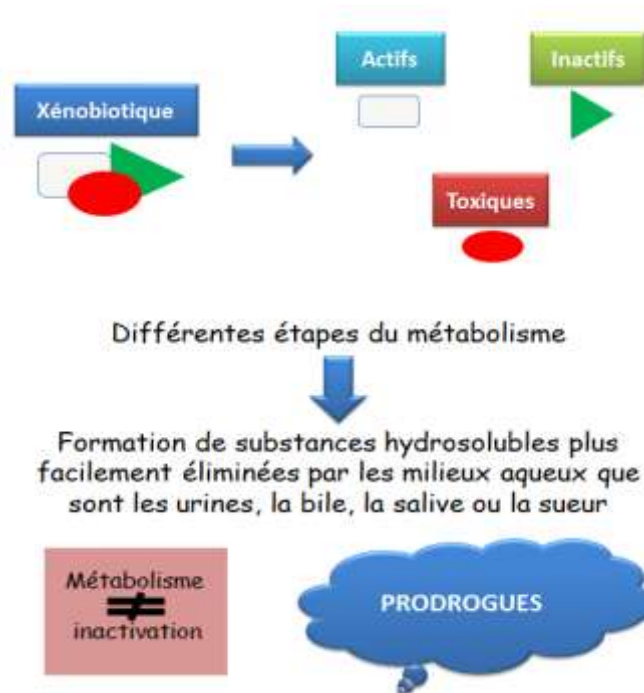
Toute pathologie modifiant la fixation protéique ou le débit modifie le volume de distribution.

Exemple: Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque

LE METABOLISME

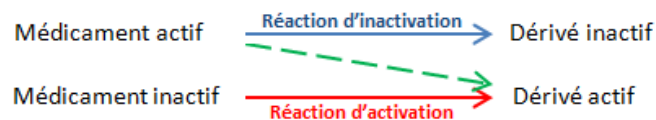
I/ DEFINITION DU METABOLISME:

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.



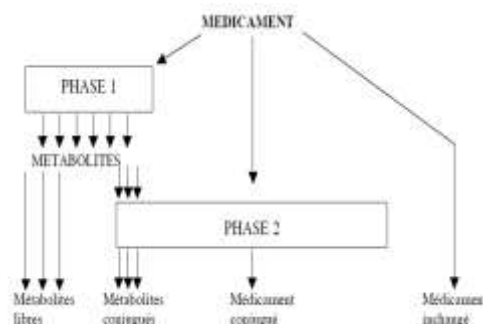
III/ LIEU DU METABOLISME:

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)

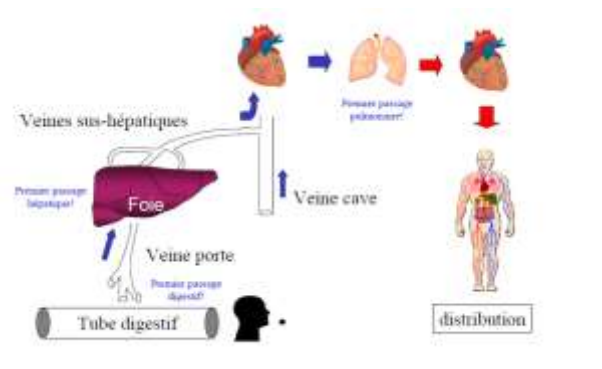
La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme.

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.

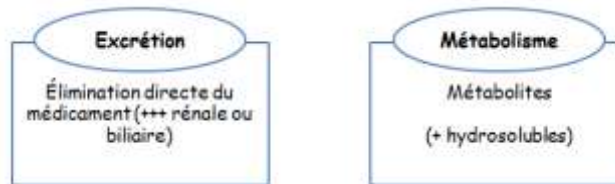
C/ ETATS PATHOLOGIQUES:

Malnutrition

Insuffisance hépatique

L'ELIMINATION :

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



I/ la Clairance:

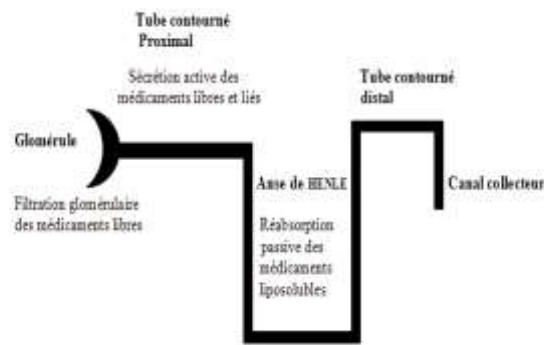
Origine du mot de l'Anglais: « **To clear** » = Nettoyer

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

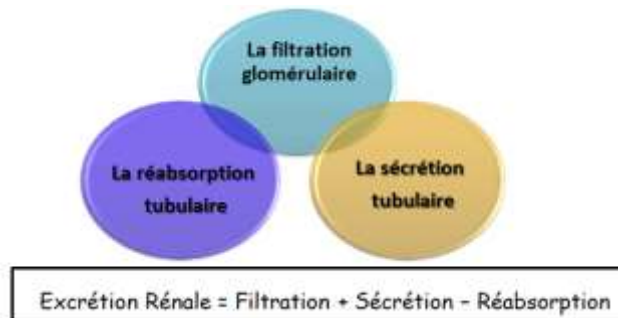
Unité: unité de volume par unité de temps (ml/min ou l/h....)

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 G)

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:** $[mdt]_{plasma} < [mdt]_{bile}$

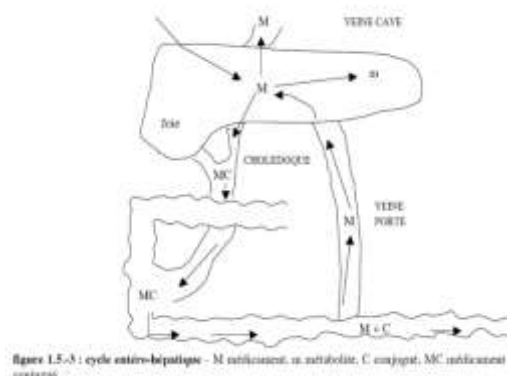
2. Cycle entéro-hépatique:

❖ 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 $[C]_{\text{libre salivaire}} / [C]_{\text{plasma}}$ 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.