

Pharmacocinétique et voies d'administration facteur de variabilité

I-Introduction

A- Intérêt de la PC

Pharmacocinétique (PC) = étude du devenir du médicament dans l'organisme à partir des concentrations sanguines.

Intérêt de la PC: connaître les concentrations suffisantes au niveau des sites d'action.

Décomposition en 4 étapes primordiales: absorption, distribution, métabolisme, élimination. A savoir; ces phases se chevauchent, dès qu'une petite quantité de médicament est absorbé il commence à être distribué et éliminé.

On admet donc le postulat suivant : la concentration plasmatique d'un médicament est en relation plus ou moins directe avec la concentration au niveau du site d'action d'un médicament donné. (car on ne peut pas mesurer directement les concentrations d'un médicament au niveau du site d'action, cerveau, coeur..).

Dans la circulation systémique le médicament est caractérisé sous 2 formes: libre (active) ou lié (inactive). Il existe un équilibre entre ces 2 formes lié/libre et donc active/inactive. Les facteurs importants d'un médicament : son poids moléculaire, son pKa (ionisation) sa liposolubilité.

B- Traversée des membranes

Le médicament traverse les membranes par : diffusion passive (sens du gradient, pas d'énergie), diffusion facilitée (pas d'énergie, sens du gradient mais + rapide par le biais de transporteurs), (Attention ! les médicaments traversent les membranes de manière passive s'ils sont non-liés, non-ionisés, de faible poids moléculaire et à la fois hydro- et lipo- soluble).

II: Voie d'administration

Les 3 principales sont orales, sub-linguale et intra-veineuse.

Voir tableau de la ronéo pour les avantages et inconvénients de chaque méthode.

Rappel: la voie intra veineuse est la voie d'administration de référence (possède forcément le Cmax le plus élevé et en un minimum de temps, l'absorption est instantanée).

III: L'absorption :

Passage du médoc dans la circulation systémique par absorption au niveau du duodénum et de l'intestin grêle+++ (car non ionisés+) à travers les entérocytes.

Absorption digestive dépend : des caractéristiques physico chimique; le médicament doit être **hydrosoluble** dans le tube digestif et **liposoluble** pour le passage transmembranaire, et **non ionisé**, de la forme galénique, la taille, type de molécule peuvent potentiellement abolir l'absorption digestive, la dégradation intestinale peut être complète ou il peut y avoir absence de

passage transmembranaire.

Les facteurs modifiant l'absorption digestive : l'alimentation+++, l'âge, les interactions médicamenteuses, la pathologie.

Attention : Les médicaments ne peuvent pas être pris avec des pansements gastriques.

- 1er passage et biodisponibilité

Biodisponibilité: mesure la quantité de médicament administré atteignant la circulation systémique. Elle dépend de la forme galénique utilisée et peut être influencée par les médicaments et l'alimentation.

La biodisponibilité absolue d'un médicament est calculée par rapport au même médicament administré par voie intraveineuse:

$F = \text{AUC par voie orale} / \text{AUC par voie IV du même médicament.}$

L'effet de premier passage = -perte de médicament qui va réduire la biodisponibilité, on peut éviter l'effet de 1er passage grâce aux voies sublinguale et transcutané.

-a lieu à chaque administration

-impact sur la pharmacocinétique

IV-Distribution

Distribution= diffusion dans l'organisme à partir de la circulation systémique.

2 phénomènes : diffusion tissulaire et transports sanguins

Les différentes caractéristique des médocs et des protéines plasmatiques vont faciliter ou empêcher la distribution. A l'inverse les protéines tissulaires « attirent le médoc » et facilite donc la distribution.

Transports sanguins :

* Protéines plasmatiques de type 1 :

Acides faibles liés à l'albumine (+++) /forte affinité/ faible nombre de sites => risque de saturation. Risque d'interaction.

=> Impact en cas de surdosage

* Protéines plasmatiques de type 2 : Bases faibles liées partiellement à l'albumine mais surtout aux lipoprotéines / faible affinité / grand nombre de sites.

=> Peu d'impact en cas de surdosage

Fixation aux protéines plasmatiques varie entre 0 à 99%.

La forme libre du médicament = forme active => les facteurs augmentant la fraction libre : Hypoalbuminémie, compétition avec les substances endogènes qui se lient à l'albumine, interactions médicamenteuses. A considérer surtout pour les médicaments à forte fixation protéique (> 90%).

Le % de fixation aux protéines plasmatiques ne permet pas en lui même de prédire les conséquences sur la distribution tissulaire et la cinétique d'élimination d'un médicament.

Quand un médicament est lié à plus de 75% on considère que c'est un facteur de limitation de la diffusion.

Les concentrations tissulaires varient en fonction de la nature du médicament, type de tissu, de la vascularisation : le cœur, le cerveau, le foie et les poumons sont très vascularisés alors que les os, les dents, le cartilage et les ligaments sont peu vascularisés.

- Le VD

Volume de distribution : Volume **théorique/fictif** dans lequel on retrouverait le médicament à la concentration à laquelle on le trouve dans la circulation systémique. $Vd = Dose / Co$ (avec Co concentration extrapolée à l'origine)

Ce volume ne tient pas compte de la capacité de concentration de chaque organe. Il est fonction de l'état nutritionnel et est influencé par l'état hémodynamique. Les facteurs modifiant le volume de distribution sont : les volumes liquidiens de l'organisme, le rapport masse maigre / Tissu adipeux, l'hémodynamique et les protéines plasmatiques.

IV- L'élimination : métabolisme et excrétion

Biotransformation par le foie surtout

Excrétion : rénale, hépatique, pulmonaire, lait maternel, cutanée, sous forme intacte ou sous forme de métabolites.

Clairance totale = capacités de l'organisme à éliminer une molécule en fonction du temps
= Dose / Aire sous la courbe (ml/min)
= somme des clairances de chaque organe (rein, foie ..)

A- Le métabolisme :

Par le foie: -Phase I = Fonctionnalisation par cytochrome P450 (réaction d'oxydation, d'hydrolyse, de réduction)

-Phase II = Conjugaison

Ensuite les composés métabolisés sont éliminés par la bile ou l'urine

Cytochrome = enzyme de protection de l'organisme

= élimine les substances étrangères

= grande spécificités en fonction des tissus

-Inducteurs du métabolisme: rifampicine, millepertuis, rifabutine, phenobarbitales -> augmenter la dose

-Inhibiteurs enzymatiques (inhibiteur du métabolisme) : jus de pamplemousse -> augmente ou empire l'effet du médicament, on doit donc diminuer la dose.

ATTENTION : Dans certains cas le médicament a besoin de réactions de Phase I pour être fonctionnel = Prodrogues (= molécule dénuée d'effet pharmacologique mais dont la métabolisation va former un ou plusieurs métabolites actifs), qui est par définition inactive avant

modification de Phase I

- A partir d'un médicament, il peut y avoir plusieurs molécules = Plusieurs métabolites : certains vont être actifs (possibles précurseurs inactifs), d'autres vont être toxiques (risques) et d'autres neutres.

Il y a de nombreux métabolites possibles pour un même composé => important d'avoir un équilibre entre ces composés pour éviter les mécanismes de toxicité.

Ex du métabo du paracétamol : Il existe 3 voies métaboliques. Nécessité d'un équilibre entre ces 3 voies. Fort risque d'hépatite : si défaut d'une ou de plusieurs voies métaboliques, ou si défaut des mécanismes de détoxification. Chez l'enfant immaturité de certaines voies métaboliques.

POUR L'EXAM partie QCM: tombe TOUT LE TEMPS:

-La posologie du paracétamol chez l'enfant est de 60 mg/kg/jr en 4 prises

B- Excrétion:

Excrétion des médicaments et de leurs métabolites: (=diminution de la concentration du principe actif)

-Élimination hépatique : par la bile, possibilités de réabsorption intestinale (cycle entero-hépatique) Attention en cas d'insuffisance hépatique (cholestase)

-Élimination rénale : sous forme inchangé ou sous forme de métabolite par filtration glomérulaire (Attention : seule la fraction libre est filtrée et seule la fraction non-ionisée peut être réabsorbée)
Fonction rénale dosé par la clairance de la créatinine.

Attention en cas d'insuffisance rénale (risque de surdosage) il faudra donc adapter la posologie en fonction de la clairance en utilisant cette formule: $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie (umol/L)}$

Clairance rénale normale d'un adulte jeune : 120 mL/min pour 1,73 m²

!!! Voir Ronéo pour QCM !!!