

UE3 : Bases moléculaires et tissulaires des traitements
Pr Jacqz-Aigrain
Mercredi 22 Mars de 13h30 à 14h30
RT : Alexis Bismuth
RF : Guillaume Choraio

UE 3 Cours 7 : Voie d'administration et pharmacocinétique

A quelque exception près ce cours reprend que des notions déjà acquises en p1. Pendant tout le cours, la prof a beaucoup parlé de l'ECN. En effet ces notions ne seront plus revues dans les années futur mais tombent tous les ans à l'ECN. Il est donc important de bien les mémoriser.

Plan

I - Introduction

- A) Interet de la pharmacocinétique
- B) La traversée des membranes

II - Voies d'administrations

- A) Les différentes voies d'administrations
- B) Avantages et inconvénients des différentes voies

III - Absorption

- A) Généralités
- B) Effet de premier passage et biodisponibilité

IV - Distribution

- A) Définition
- B) Les protéines plasmatiques
- C) Volume de distribution

V - Métabolisme et excretion

- A) Métabolisme
- B) Biotransformation
- C) Excretion

VI - QCM

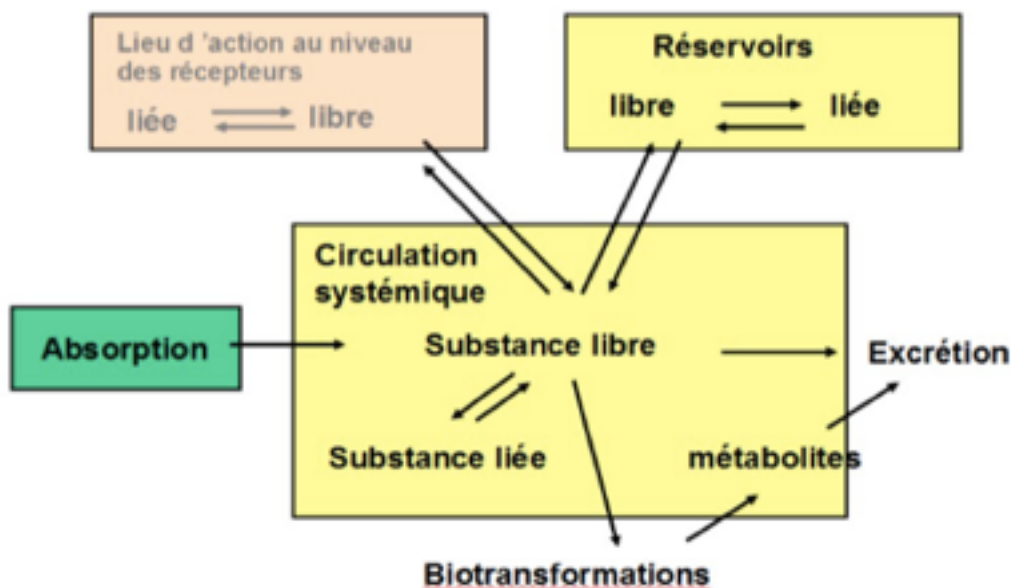
I – Introduction

A) Intérêt de la pharmacocinétique (PC)

La PC étudie le devenir du médicament dans l'organisme. C'est un moyen de décrire le comportement du médicament dans un organisme à partir des concentrations sanguines. Il est nécessaire de connaître la pharmacocinétique afin d'obtenir des concentrations suffisantes au niveau des sites d'action où on ne peut pas mesurer la concentration directement. En effet on ne va pas aller mesurer une concentration dans le cerveau ou dans le coeur.

On admet donc le postulat suivant : la concentration **plasmaticque** d'un médicament est en relation plus ou moins directe avec la concentration au niveau du site d'action d'un médicament donné.

La PC se décompose en 4 phases : **l'absorption**, la **distribution**, le **métabolisme**, et **l'élimination** (ADME) ces phases se chevauchent, dès qu'une petite quantité de médicament est absorbé il commence à être distribué et éliminé.



Le médicament est absorbé avant d'être distribué dans la circulation systémique puis dans tout l'organisme. Dans tous les compartiments, il existe un équilibre entre forme libre et forme lié, seul la forme libre est active. Lorsqu'on mesure la concentration systémique on mesure tout (forme lié + forme libre). Il faut donc avoir une idée du pourcentage de forme libre pour savoir qu'elle est la quantité de molécules efficaces.

Le compartiment « reservoirs » correspond aux endroits où le médicament est présent mais n'a pas d'activité.

B) La traversée des membranes

Tout ce système est en équilibre à partir de transfert transmembranaire, le médicament doit traverser plusieurs membranes avant d'arriver à son site d'action. Le transfert transmembranaire dépend des caractéristiques du médicament :

- Poids moléculaire,
- degrés d'ionisation (pkA),
- liposolubilité

Un médicament traverse les membranes de manière passive si il est de poids moléculaire faible, non ionisé, liposoluble et non lié aux protéines plasmatiques. Le transfert passif s'effectue le long du gradient de concentration, il n'est pas saturable et ne consomme pas d'énergie. Le transport facilité s'effectue par des transporteurs très différents et est plus rapide que le transfert passif, ils sont transporteur d'influx (ça rentre) ou d'efflux (ça sort).

II – Voies d’administration

A. Les différentes voies d’administrations

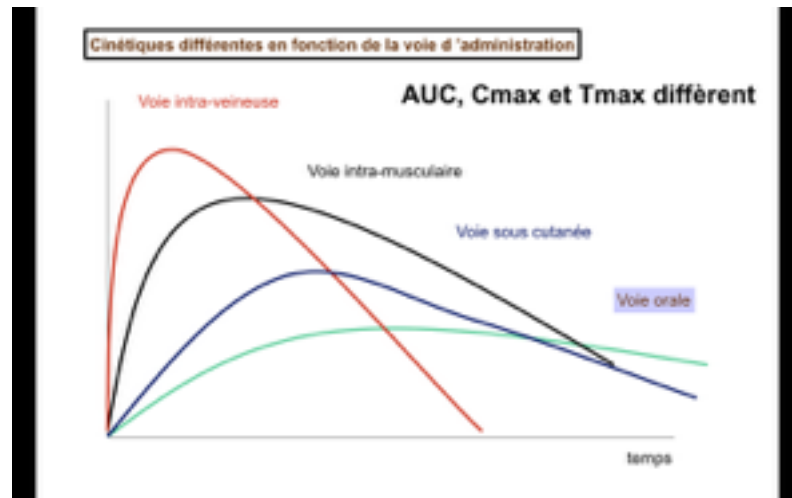
VOIES D’ADMINISTRATION	FORME GALENIQUE
Orale sub-linguale intra-veineuse sous-cutanée trans-dermique intra-musculaire rectale inhalée et autres voies locales	Comprimé comprimé enrobé gélule Poudre sirop présentation injectable granulés suppositoire etc...

Les voies d’administration principal sont la voie orale, sublingual et IV car elles ont des differences PC majeur.

Un médecin doit toujours être present lors d’une administration IV (réglementation).

B. Avantage et Inconvenient des différentes voies d’administration

	Avantages	Inconvenient
Voie orale	Facile d’administration Adaptée aux traitements longues durée	Biodisponibilité variable Trouble digestif induits Possible effet de 1er passage Difficultés chez les enfants Impossibilité chez certains patients
Voie sous cutanée (insuline)	Possibilité de traitement au long cours	variabilité de la biodisponibilité, contrainte pour le patient
Voie transdermique (patch, creme, gel)	Liposolubilité suffisante permettant le passage transcutané Possibilité de traitements au long cours (contraceptifs, nicotine, nitrés)	Pour les gels : difficultés de contrôler de la dose, problèmes pour la vie courante, auto-administration obligatoire le plus souvent
Voies locales : Inhalée, oculaire, nasale, auriculaire, cutanée etc...	Administration du médicament proche du site d’action => fortes concentrations locales => limitation du passage systémique et donc de certains effets inutiles ou indésirables	



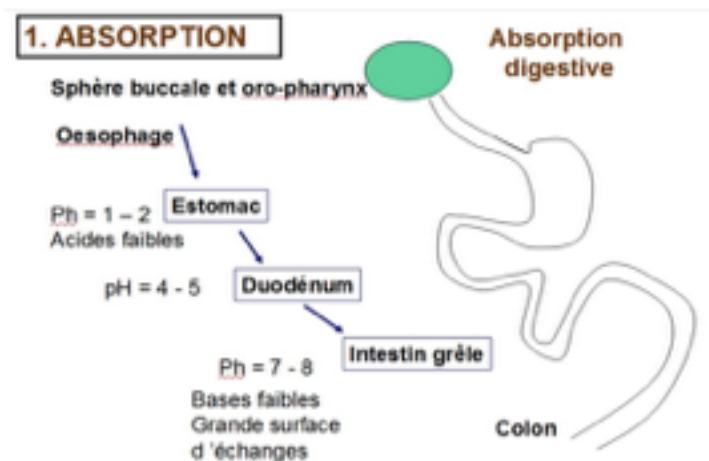
Ci dessus on voit que le pic de concentration (T_{max}) est décalé en fonction du temps que met le médicament à être absorbé, on a des concentration maximal différente en fonction de la voie d'administration. Une concentration obtenue par voie orale est toujours inférieur a celle obtenue par IV.

III- Absorption

A. Généralités

L'absorption correspond au passage de barrières pour arriver à la circulation systémique. Elle s'effectue principalement au niveau du duodenum et de l'intestin grêle à travers les enterocytes, par des transporteurs ou par diffusion passive, mais également entre les enterocytes. L'absorption nécessite la dissolution du comprimé au niveau intestinal.

Le médicament peut être dégradé en intra luminal ou intra enterocytaire et une partie peut être non absorbée et éliminée dans les fécès.



La plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle car ils sont largement non ionisé à ce niveau là.

Les médicaments absorbés au niveau de l'estomac sont des médicaments acides non ionisés. L'estomac avec son pH très bas est favorable à l'absorption des acides faibles. L'intestin qui a un pH de 7 à 8 absorbe les bases faibles.

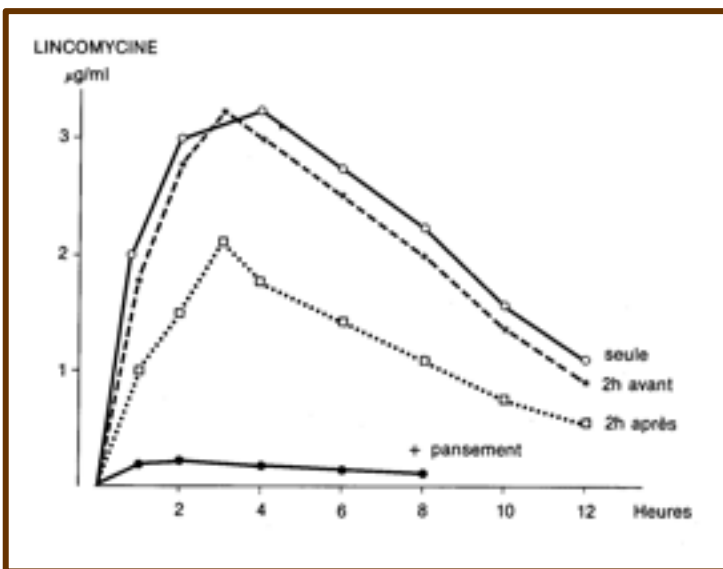
L'absorption digestive depend :

- 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** (comprimé enrobé, a libération prolongé, gélules, sirop, ampoule buvable..)

La taille et le type de molécule peuvent potentiellement abolir l'absorption digestive, la dégradation intestinal peut être complète ou il peut y avoir absence de passage transmembranaire.

Les facteurs modifiants l'absorption digestive sont :

- l'alimentation => Nécessité d'avoir l'information sur l'influence du bol alimentaire sur l'absorption digestive du médicament
- l'âge
- les interactions médicamenteuses : certains médicaments modifient la vitesse de la vidange gastrique, la motilité intestinale ainsi que le pH gastrique => diminution de l'absorption
- la pathologie



Ci contre on peut voir l'effet de l'alimentation sur l'absorption. 2h après avoir mangé la vidange gastrique n'est pas finie donc les pertes de médicaments sont plus importantes.

On voit aussi l'effet dramatique des pansements gastriques auxquels il faut penser chez les sujets âgés, c'est un facteur de variabilité majeur.

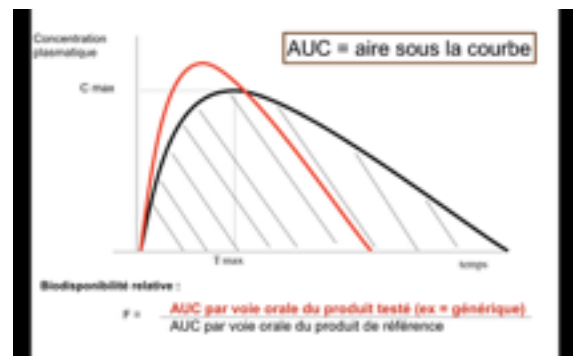
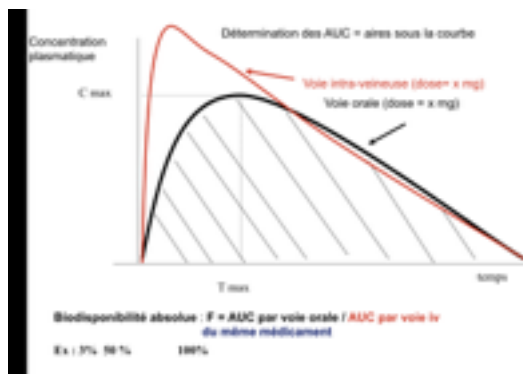
B) L'effet de premier passage et biodisponibilité

La biodisponibilité quantifie l'absorption (pas uniquement digestive), 2 paramètres sont à prendre en compte :

- la fraction F de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale (varie de 0 à 100%)
- la vitesse à laquelle elle l'atteint (T_{max} : pic de concentration plasmatique systémique)

La biodisponibilité absolue se calcule en faisant le rapport de l'aire sous la courbe d'une administration par voie orale sur celle d'une administration par voie IV. Elle dépend de l'absorption digestive et du métabolisme presystémique (intestin et foie)

L'effet de premier passage correspond à la forte dégradation du médicament par les entérocytes et les hépatocytes lors de la première traversée, il réduit la biodisponibilité, on peut éviter l'effet de 1er passage grâce aux voies sublinguale et transcutanée.



III – La Distribution

A. Définition

La distribution est la **diffusion** dans l'organisme à partir de la **circulation systémique**. Les caractéristiques des **médicaments** et les caractéristiques des **protéines plasmatiques** qui peuvent les lier sont des facteurs qui vont retenir le médicament dans la circulation. En revanche les **protéines tissulaires** sont des facteurs qui vont attirer le médicament. La résultante en terme de concentration plasmatique est un équilibre entre ces deux phénomènes :

- Fixation aux protéines plasmatiques : transport des molécules dans la circulation.
- Diffusion tissulaire : passage du sang vers le tissu interstitiel, il faut traverser les membranes ce qui dépend de la molécule.

=>le passage trans-membranaire dépend de la molécule et l'équilibre dépend donc du médicament, des protéines plasmatiques, la composition des tissus et la capacité de traverser les membranes.

B. Les protéines plasmatiques

Il existe 2 types de protéines plasmatiques :

- **types 1** : lient les acides faibles par l'albumine, elles ont une forte affinité et il y a un faible nombre de sites donc une possibilité de saturations et risque d'interaction.
- **types 2** : lient les bases faibles et substance non ionisable par les globulines et les lipoprotéines, elles ont une faible affinité et un grand nombre de sites.

La fixation aux protéines plasmatiques a plusieurs conséquences :

- Le degré de fixation est variable : 0% à 99% (=> un degré de fixation à 99% signifie que le médicament reste dans la circulation et qu'il y a très peu de diffusion, de ce fait, on aura le volume de distribution qui équivaut le volume sanguin circulant)
- C'est la forme libre du médicament qui diffuse vers les sites d'action et qui représente la forme active
- L'équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires dépend des rapports d'affinité entre les protéines tissulaires et plasmatiques
- 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

Pour les médicaments à forte fixation protéique (> 90%) il faut bien prendre en compte les facteurs augmentant la fraction libre du médicament comme l'hypoalbuminémie, la compétition avec les substances endogènes et les interactions médicamenteuses. 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.

C. Le volume de distribution (Vd)

La distribution est quantifiée par le volume apparent de distribution : le volume de distribution (Vd)

$$Vd = \text{dose administrée} / C_0$$

avec C_0 : concentration plasmatique extrapolée à l'origine

Il s'agit d'un volume **fictif non physiologique** dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma. Un volume élevé signifie une forte affinité pour les protéines tissulaires. Le volume ne tient pas compte de la capacité de concentration de chaque organe.

La prof a donné quelques exemples de Vd qu'il ne faut pas connaître elle a juste dit qu'il fallait savoir que les ordres de grandeurs sont très variables on peut avoir des Vd à 5L mais il existe aussi des médicaments qui ont un Vd allant jusqu'à 1500L

Le Vd peut être modifié par le **volume liquidien** de l'organisme, le rapport **masse maigre/tissus adipeux**, **l'hémodynamique**, et les **protéines plasmatiques**.

IV – L'Élimination : Métabolisme et Excrétion

Les biotransformations sont **principalement hépatiques** (mais pas uniquement). L'excrétion peut être rénale, hépatique, pulmonaire, lait maternel, cutanée, etc. sous forme intacte ou sous forme de métabolites (actifs ou non). La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

$$\text{Clairance} = \text{Dose} / \text{ASC}$$

ASC = Aire sous la courbe

A) Le métabolisme

Les hépatocytes possèdent un matériel pour métaboliser les xénobiotiques (médicaments). La biotransformation se déroule en 2 étapes :

- les réactions de phase 1 sont cytochrome P450 dépendantes. Elles modifient la molécule active par oxydation, réduction, hydrolyse
- les réactions de phase 2 = conjugaison : glucuroconjugaison, sulfoconjugaison (interviennent souvent après les réactions de type 1)

Les composés hydrosolubles sont ensuite éliminés par la bile ou l'urine.

Chaque cytochrome a une grande spécificité, ils se trouvent dans les hépatocytes, les entérocytes, les poumons.. (tissus en contact avec l'extérieur principalement). Ce sont des enzymes qui permettent la protection de l'organisme exposé aux xénobiotiques, leur rôle est d'éliminer les substances étrangères à l'organisme.

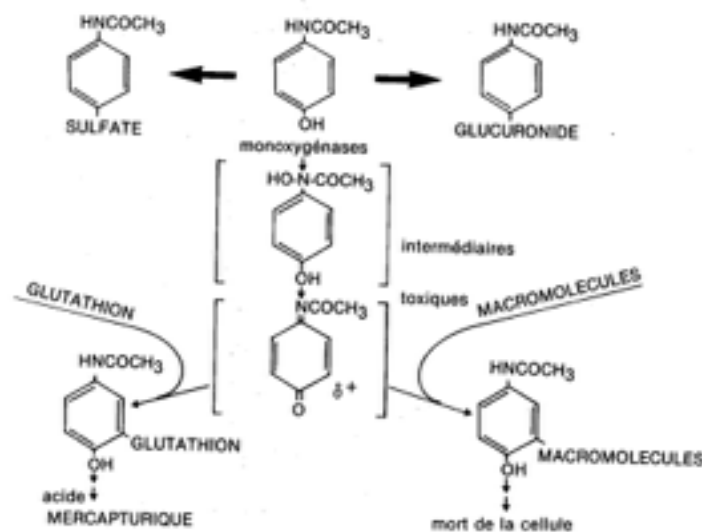
Il s'agit d'un système enzymatique complexe qui permet de métaboliser depuis des siècles toutes les formes chimiques que l'industrie pharmaceutique a fabriquées c'est un système adaptatif, c'est à dire que les cytochromes P450 peuvent induire des enzymes qui élimineront plus ou moins efficacement n'importe quelle substance inconnue.

Exemple du cytochrome qui métabolise l'alcool, le cytochrome E que l'on ne trouve pas dans le foie d'un individu qui ne boit pas d'alcool.

La **rifampicine**, le **millepertuis**, la **rifabutine** et les **phenobarbitales** sont des **inducteurs** du métabolisme => lors de la prise de ciclosporine, ils vont accélérer l'élimination de la ciclosporine => augmentation dose
En revanche, il existe des **inhibiteurs** enzymatiques comme le **jus de pamplemousse**, qui va avoir pour effet d'augmenter les concentrations médicamenteuses et augmenter donc les effets indésirables

Métabolisme du paracétamol (médicament que la prof aime beaucoup) :

Le métabolisme du paracétamol possède plusieurs voies. Il peut se transformer en sulfate ou glucuronide par des réactions de sulfo ou glucuroconjugaison (réactions de phase II). Mais il peut aussi être activé par le système cytochrome p450 en ce qu'on appelle un métabolite toxique intermédiaire (époxyde) très réactif, qui peut induire la mort cellulaire ou des hépatites. Il est détoxifié par le glutathion pour que cela ne se produise pas. Il est très important que l'équilibre entre ces réactions soit conservé pour ne pas que trop d'époxydes soit formé sinon c'est l'intoxication.



B) Les biotransformations

Un médicament donne plusieurs métabolites. Certains sont actifs, certains sont toxiques et certains sont neutres. Cela peut être utile lorsqu'un médicament n'arrive pas à passer la barrière entérocytaire. On peut le modifier et le mettre sous une forme qui elle va être prise en charge par les transporteurs et qui deviendra active une fois le site d'action atteint. C'est ce qu'on appelle une **pro-drogue**.

Pro drogue = molécule dénuée d'effet pharmacologique mais dont le métabolisme va former une/des molécules actives.

C) L'excrétion

Elimination hépatique : excretion des médicaments par la bile et possibilité d'un cycle entero hépatique (reabsorption intestinal). Il y a un risque d'accumulation des médicaments éliminés par le foie en cas d'altération de la fonction hépatique

Elimination renal : essentiellement par la filtration glomérulaire (qui est mesurée par la clairance de la créatinine) sous forme inchangé ou sous forme de métabolite. Seul la fraction libre est filtrée et seul la fraction non ionisée au pH urinaire peut être réabsorbée par le tubule. Il y a un risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale, d'où l'intérêt d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine qui peut se calculer à l'aide de cette formule (à connaître) :

Clairance de la créatinine = $(140 - \text{age}) \times \text{poids} / \text{créatininémie}$ (en micromol/litre)

la clairance normale d'un adulte jeune est de 120 mL/min pour 1,73 m² (surface d'un adulte normale)

V - QCM

QCM 1 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes : Une étude pharmacocinétique d'un nouveau médicament chez l'adulte volontaire :

- A – Est une étude de phase I
- B – Un modèle pharmacocinétique est une équation mathématique décrivant les variations des concentrations plasmatiques ou sanguines du médicament en fonction du temps
- C – Un modèle à 1 compartiment analyse la distribution du médicament
- D – Un modèle pharmacocinétique utilise toujours les concentrations libres du médicament
- E – L'étape du modèle pharmacocinétique est indispensable pour calculer des paramètres individuels

QCM 2 : Quelles sont les réponses justes : Le transfert passif des médicaments à travers les membranes :

- A – Dépend de la liposolubilité
- B – Est saturable
- C – S'effectue le long du gradient de concentration
- D – Consomme de l'énergie
- E – Est plus rapide que la diffusion facilitée

QCM 3 : Quelles sont les réponses justes : Le transport facilité :

- A – Est assuré par des canaux membranaires ou des transporteurs
- B – Est saturable
- C – Est spécifique
- D – S'effectue contre le gradient de concentration
- E – La vitesse de transport dépend du gradient de concentration
- F – Consomme de l'énergie

QCM 4 : Une des propositions suivantes est fautive : Un médicament traverse les membranes par diffusion passive :

- A – Si son poids moléculaire est faible
- B – S'il est ionisé
- C – S'il est à la fois hydro- et lipo- soluble
- D – S'il n'est pas lié aux protéines plasmatiques

QCM 5 : Parmi les facteurs suivants, quels sont ceux qui influencent l'absorption digestive des médicaments :

- A – La taille de la molécule
- B – La forme galénique
- C – La prise alimentaire
- D – Les pansements gastriques
- E – La présence de transporteurs

QCM 6 : L'effet de premier passage :

- A – Correspond à la perte d'une partie du médicament administré par voie orale avant d'atteindre le foie
- B – Peut être lié au métabolisme intra-luminal du médicament
- C – Peut faire intervenir des transporteurs d'efflux
- D – Observé après administration sublinguale
- E – Augmente la biodisponibilité

QCM 7 : La biodisponibilité :

- A – Mesure la quantité de médicament administré atteignant la circulation systémique
- B – La biodisponibilité absolue d'un médicament est calculée par rapport au même médicament administré par voie orale
- C – La biodisponibilité relative d'un médicament est calculée par rapport au même médicament administré par voie intraveineuse
- D – Ne dépend pas de la forme galénique utilisée
- E – Peut être influencée par les médicaments et l'alimentation

QCM 8 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont exactes : La voie d'administration orale est (révisions) :

- A – Facile à manier
- B – A un risque infectieux important
- C – Associée à une biodisponibilité reproductible en administration chronique chez un même individu
- D – Associée à une biodisponibilité variable d'un patient à l'autre
- E – Impossible chez un patient comateux
- F – Peut induire des troubles digestifs

QCM 9 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont exactes : La voie d'administration intraveineuse directe :

- A – La biodisponibilité est de 100%
- B – L'effet de premier passage est faible
- C – La concentration maximale est obtenue instantanément
- D – L'administration doit être réalisée sous contrôle médical
- E – Le produit injecté doit être stérile et homogène

QCM 10: Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes: La fixation aux protéines plasmatiques :

- A – Est assurée par l'albumine pour les acides faibles
- B – La concentration totale du médicament est mesurée par la forme libre
- C – Conditionne la quantité libre diffusible du médicament
- D – La forme liée est en équilibre avec la forme libre
- E – Une fixation protéique de 25% est dite élevée

QCM 11 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont fausses : Le volume de distribution d'un médicament :

- A – Correspond au volume extracellulaire de l'organisme
- B – Dépend uniquement de la fixation plasmatique
- C – Est fonction de l'état nutritionnel

- D – N'est pas influencé par l'état hémodynamique
- E – Ne tient pas compte de la capacité de concentration du médicament par certains organes

QCM 12 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes : Le métabolisme des médicaments :

- A – Est localisé uniquement dans le foie
- B – Peut impliquer plusieurs enzymes
- C – Intervient dans l'élimination de tous les médicaments
- D – Permet d'activer ou inactiver les médicaments
- E – Peut augmenter la biodisponibilité
- F – Est une étape pharmacocinétique très variable d'un individu à l'autre

QCM 13 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont fausses : Les Cytochromes P450 sont :

- A – Est une enzyme de métabolisme de phase II
- B – Réalise des réactions d'oxydation en utilisant l'oxygène
- C – Peut activer ou inactiver les médicaments
- D – Les métabolites formés peuvent aussi être toxiques
- E – L'activité des Cytochromes est peu spécifique

QCM 14 : Parmi les propositions suivantes, laquelle ou lesquelles est (sont) juste(s) : Qu'est-ce qu'une prodrogue ? :

- A – Un médicament sans effet pharmacologique
- B – Un médicament sans AMM
- C – Un médicament actif après transformation enzymatique ou non-enzymatique
- D – Un médicament responsable d'accoutumance en cas d'administration chronique

QCM 15 : Parmi les produits suivants, lesquels sont inducteurs du métabolisme :

- A – Rifampicine
- B – Aspirine
- C – Phénobarbital
- D – Millepertuis
- E – Kétoconazole
- F – Ciclosporine

QCM 16 : Parmi les propositions suivantes lesquelles sont justes : Le jus de pamplemousse +++ :

- A – Diminue la biodisponibilité du médicament
- B – Augmente l'effet de premier passage
- C – Est un inhibiteur du métabolisme intestinal et hépatique
- D – Expose à la toxicité de certains médicaments

QCM 17 : Un médicament ayant une clairance rénale de 400 mL/min chez l'adulte a fonction rénal normal :

- A – Est filtré par filtration glomérulaire seule
- B – Est sécrété par sécrétion tubulaire
- C – Est filtré par filtration glomérulaire et sécrété par sécrétion tubulaire
- D – Est réabsorbé au niveau tubulaire
- E – Est filtré par filtration glomérulaire et réabsorbé

QCM 18 : Un patient a une clairance rénale de 120 mL/min mais la clairance du médicament est de 50 mL/min. Le médicament est :

- A – Éliminé par filtration glomérulaire
- B – A la fois filtré et réabsorbé
- C – Principalement éliminé par sécrétion
- D – Le patient présente une insuffisance rénale

QCM 19 : La formule de la clairance de la créatinine est :

- A – $(140 - \text{âge}) / \text{poids} \times \text{créatininémie}$
- B – $(\text{âge} - 140) / \text{poids} \times \text{créatininémie}$
- C – $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie}$
- D – $(\text{âge} - 140) \times \text{poids} / \text{créatininémie}$
- E – $(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times \text{créatininémie}$

QCM 20 : En pharmacocinétique, la concentration d'un médicament X mesurée à l'équilibre dépend :

- A – De la dose administrée
- B – De l'intervalle entre les administrations
- C – De la voie d'administration
- D – Des liaisons protéiques
- E – De la vitesse d'élimination

QCM 21 : Pour un médicament administré de manière répétée, le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre dépend :

- A – De la dose administrée
- B – De l'intervalle entre les administrations
- C – De la voie d'administration
- D – Des liaisons protéiques
- E – De la vitesse d'élimination

Correction :

Q 1 :

Q 2 : A C

Q 3 : A B C E

Q 4 : B

Q 5 : A B C D E

Q 6 : B C (les transporteurs d'efflux rejettent le médicament dans la lumière => diminue la biodisponibilité)

Q 7 : A E

Q 8 : A D E F (C faux car il y a bcp de facteurs qui influent la biodisponibilité tel que l'alimentation)

Q 9 : A C D E

Q 10 : A C D

Q 11 : A B D

Q 12 : B D F

Q 13 : A E

Q 14 : A C

Q 15 : A C D

Q 16 : C D

Q 17 : C (400 signifie que c'est plus que la clairance normale. S'il était juste filtré il aurait 120 de clairance.

Il a plus donc on a épuré plus, et si on a épuré plus c'est qu'on a secrété plus)

Q 18 : B (Le patient a une clairance rénale normale (donc pas d'insuffisance). La clairance du médicament est inférieure à la clairance rénale donc il est à la fois filtré et réabsorbé.)

Q 19 : C

Q 20 : A B C D E

Q 21 : E

