



**MASTER DE PHARMACOLOGIE**

# **PHARMACOCINETIQUE DESCRIPTIVE**

Dr EFFO K. Etienne  
Maitre assistant Pharmacologie  
UFR SPB/UFHB

# PLAN

## **INTRODUCTION**

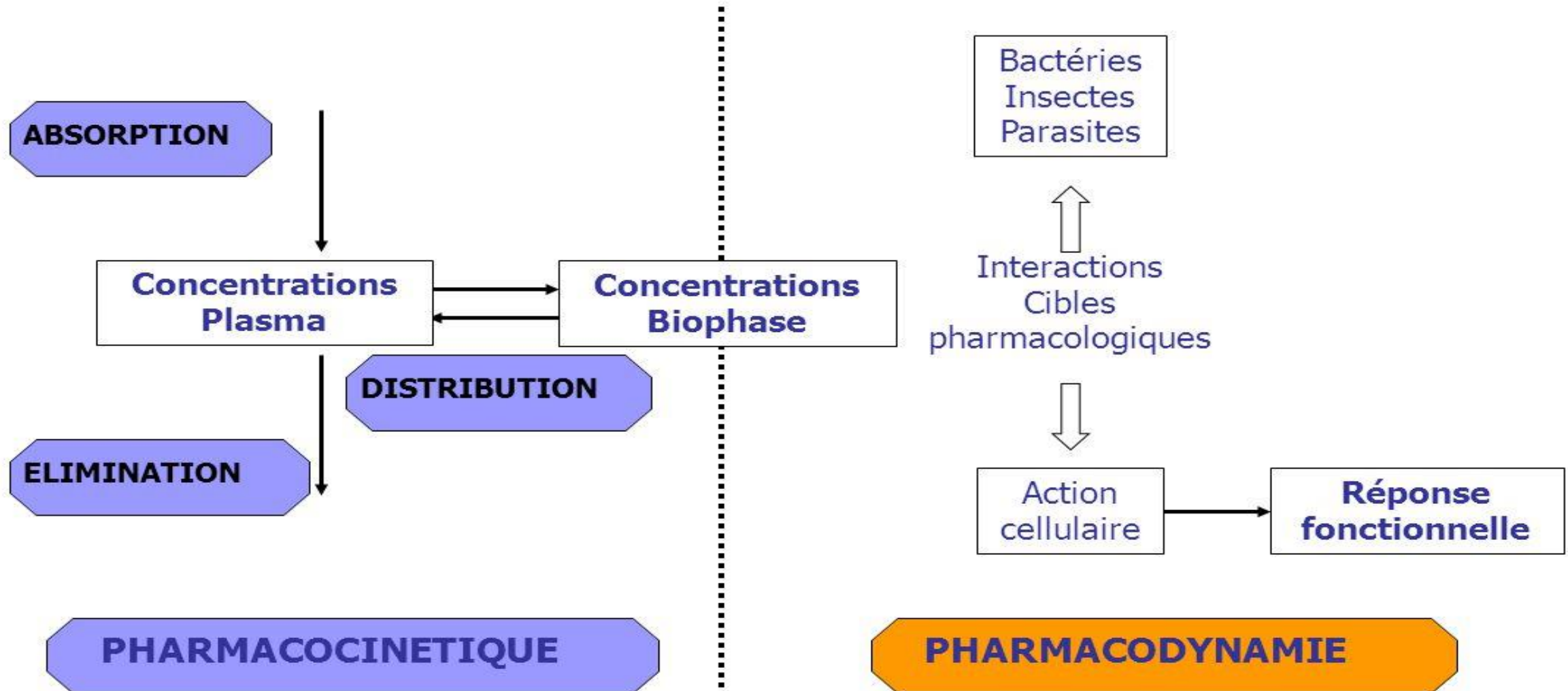
### **I. ABSORPTION**

### **II. DISTRIBUTION**

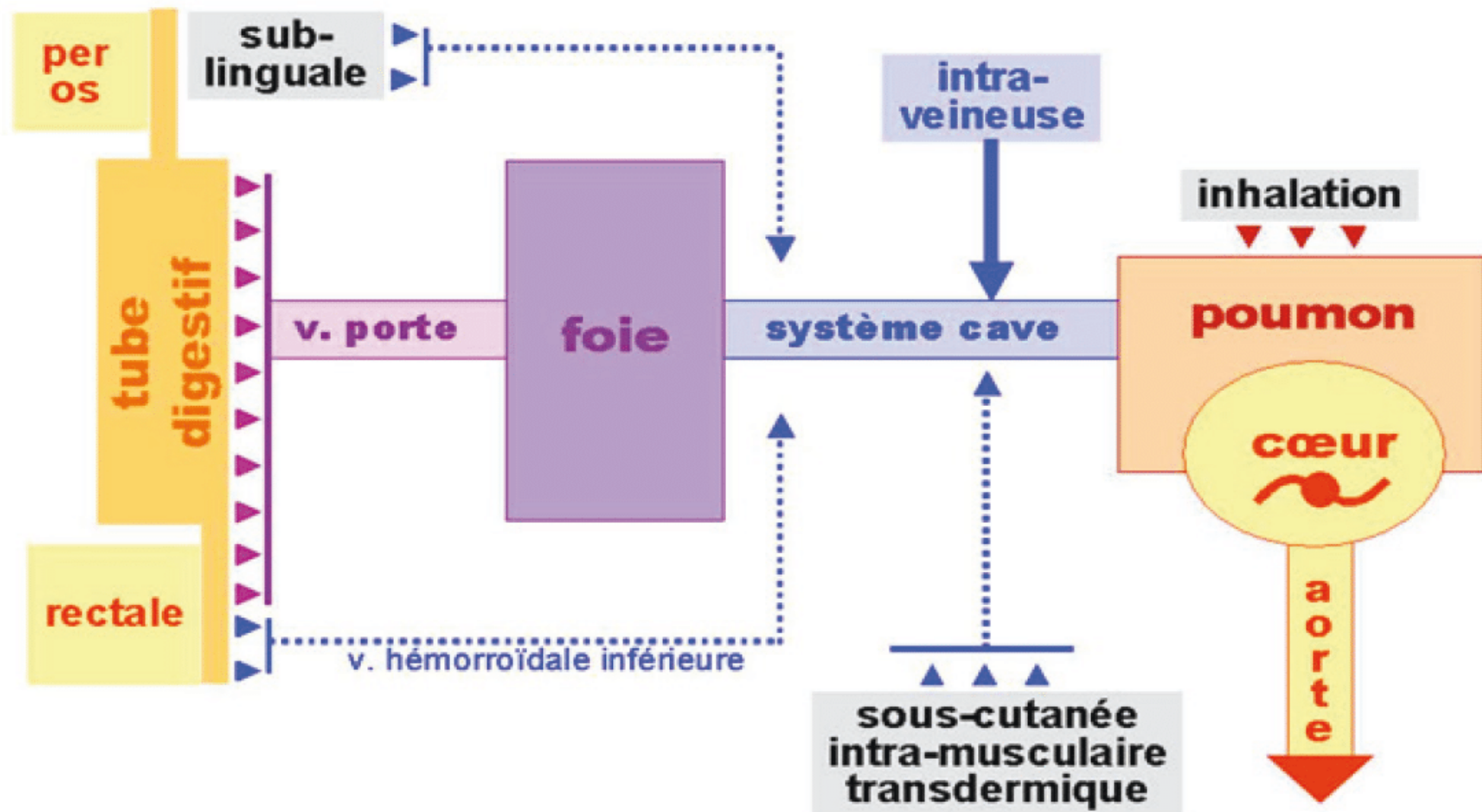
### **III. ÉLIMINATION**

## **CONCLUSION**

# Les étapes de la genèse d'un effet



## Différentes voies d'administration des médicaments



# INTRODUCTION

- Pharmacocinétique = devenir du médicament dans l'organisme (Dost, 1953)


**Étude de l'influence de l'organisme sur le médicament**

- **But**: étudier le devenir d'une substance active médicamenteuse, dans l'organisme vivant:
  - Qualitativement: **Pharmacocinétique descriptive**
  - Et quantitativement: **Pharmacocinétique analytique ou évaluative**

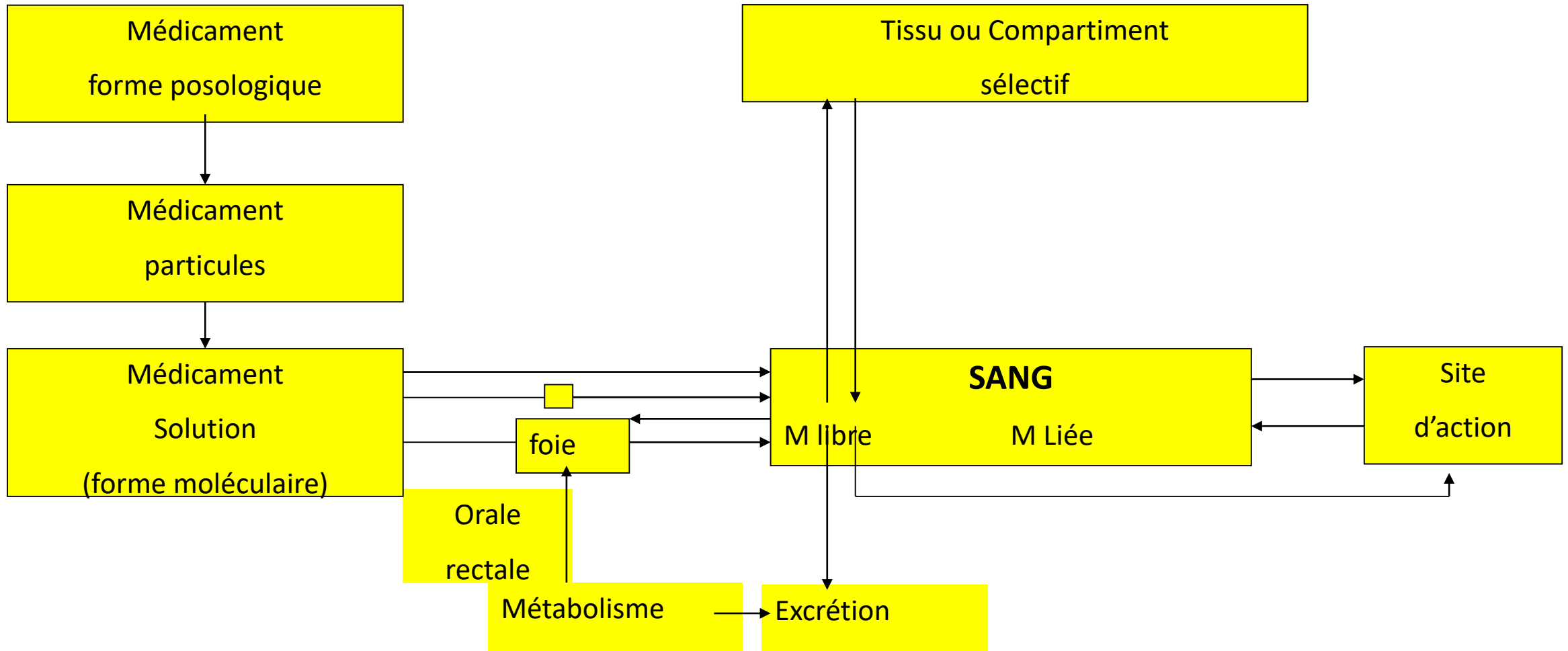
# INTRODUCTION

- 3 grandes étapes:

- Absorption ;
- Distribution;
- Élimination: biotransformation et/ou excrétion

 **Paramètres pharmacocinétiques**, dont le professionnel de santé doit tenir compte lors de l'administration d'un médicament à un patient

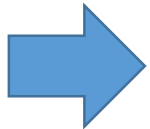
# INTRODUCTION



# I. ÉTAPES DU PARCOURS DU MÉDICAMENT ET PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

## II.1. Absorption

- Passage du médicament dans la circulation générale à partir de son site d'administration



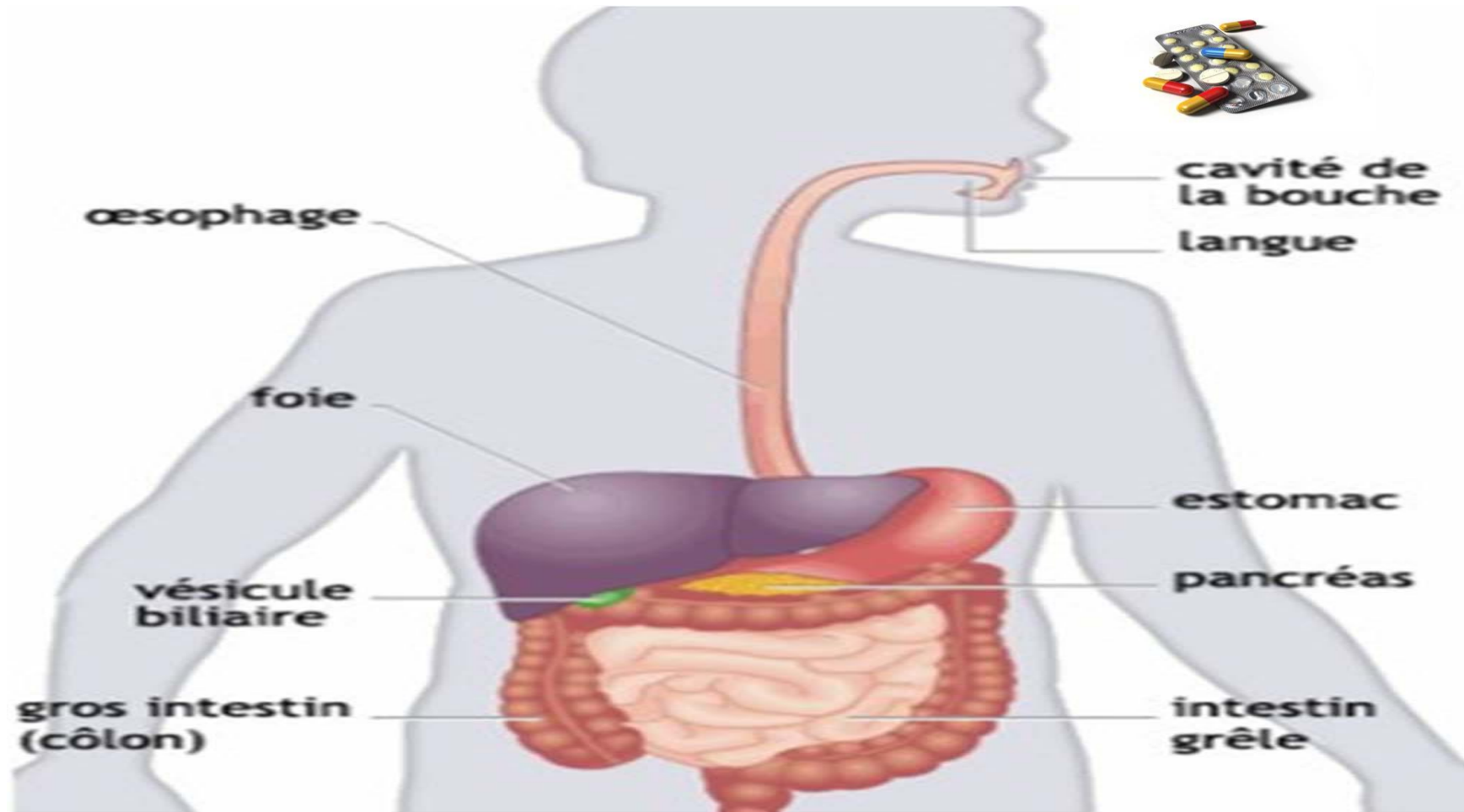
Traversée des membranes biologiques, de nature **lipoprotéique**



## II.1.1. MECANISMES DE PASSAGE TRANSMEMBRANAIRE DES MEDICAMENTS

- Diffusion passive
- Diffusion facilitée
- Filtration
- Transport actif
- Pinocytose

# II.1.2. ABSORPTION DIGESTIVE



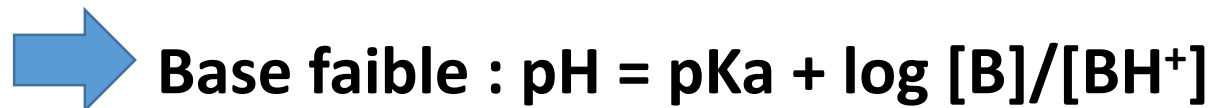
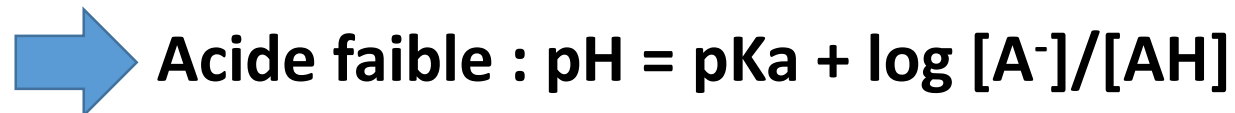
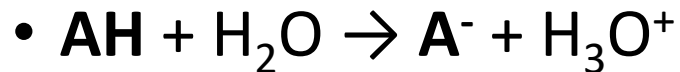
## II.1.2.1. Facteurs modifiant l'absorption, et intérêt en thérapeutique

- Facteurs liés au **médicament** ou à l'**individu**

### 1. Les caractéristiques liées au médicament :

#### 1) État d'ionisation

#### Équations de Henderson-Hasselbach:



# 1. Les caractéristiques liées au médicament

**Acide faible** :  $AH + H_2O \rightarrow A^- + H_3O^+$

- Pour pH supérieur  $\rightarrow [A^-]$  supérieur
- Pour pH inférieur  $\rightarrow [AH]$  supérieur

**Base faible** :  $B + H_2O \rightarrow BH^+ + OH^-$

- Pour pH supérieur  $\rightarrow [B]$  supérieur
- Pour pH inférieur  $\rightarrow [BH^+]$  supérieur

# 1. Les caractéristiques liées au médicament

## Exemple: ASPIRINE, pKa = 3

- Si pH = 3,  $\log[I]/[NI] = 0$ ;  $[I]/[NI] = 1$

50% [I] et 50% [NI] (passe la membrane)

- Si pH = 2,  $\log[I]/[NI] = -1$ ;  $[I]/[NI] = 0,1$

10% [I] et 90% [NI] (passe la membrane)

# 1. Les caractéristiques liées au médicament

- Molécules médicamenteuses acides faibles:

 **Absorption en milieu acide**

- Molécules bases faibles

 **Absorption en milieu alcalin**

<b>Médicaments acides</b>	<b>pKa</b>	<b>Médicaments basiques</b>	<b>pKa</b>
<b>Pénicillines</b>	<b>≈3</b>	<b>Benzodiazépines</b>	<b>≈8</b>
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>	<b>≈3-5</b>	<b>Opioides</b>	<b>≈ 8</b>
<b>Fibrates</b>	<b>≈3,5</b>	<b>Anesthésiques locaux et lidocaïne</b>	<b>≈8</b>
<b>Dérivés des statines</b>	<b>≈4,5</b>	<b>Antagonistes des canaux calciques</b>	<b>≈7-9</b>
<b>Anticoagulants</b>	<b>≈5</b>	<b>Antidépresseurs</b>	<b>≈9</b>
<b>Antidiabétiques oraux</b>	<b>≈6</b>	<b>Antipsychotiques</b>	<b>≈9</b>
<b>Anticonvulsivants</b>	<b>≈8</b>	<b>Acétaminophène (paracétamol)</b>	<b>9,46</b>
<b>Barbituriques</b>	<b>≈8</b>	<b>β-bloquants</b>	<b>≈9,5</b>

# 1. Les caractéristiques liées au médicament

## **2) Solubilité**

- Le **logarithme du coefficient de partage** ( $\log P$ )
- Plus le  $\log P$  élevé, plus molécule lipophile

## **3) Taille et morphologie de la molécule**

**4) *Forme galénique***: détermine la vitesse de dissolution du PA



## 2. Les caractéristiques liées à l'individu

- *pH du milieu biologique*
- *État physiopathologique (Vitesse de vidange gastrique, Mobilité intestinale)*
- *Alimentation*
- *Métabolisme au 1<sup>er</sup> passage*
- *P-Glycoprotéine*
- *Prise associée de médicaments*
- *Âge*

## II.1.2.2. QUANTIFICATION DE L'ABSORPTION

- Paramètres pharmacocinétiques permettant de quantifier le processus de résorption:
  - **Coefficient de résorption**: fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro-intestinale
  - **Aire sous la courbe**: courbe représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps: AUC (Area under the curve)
  - **Biodisponibilité**

# II.1.2.2. QUANTIFICATION DE L'ABSORPTION

## BIODISPONIBILITE

- **Fraction** de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale **et** la **vitesse** à laquelle elle l'atteint
- Conjonction de 2 phénomènes:
  - Résorption (f)
  - Effets de 1er passage (f')

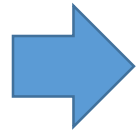
# II.1.2.2. QUANTIFICATION DE L'ABSORPTION

## BIODISPONIBILITE: BIOÉQUIVALENCE

- Bioéquivalence si biodisponibilités équivalentes
- Développement d'un générique

## II.1.2.3. EFFET DE PREMIER PASSAGE

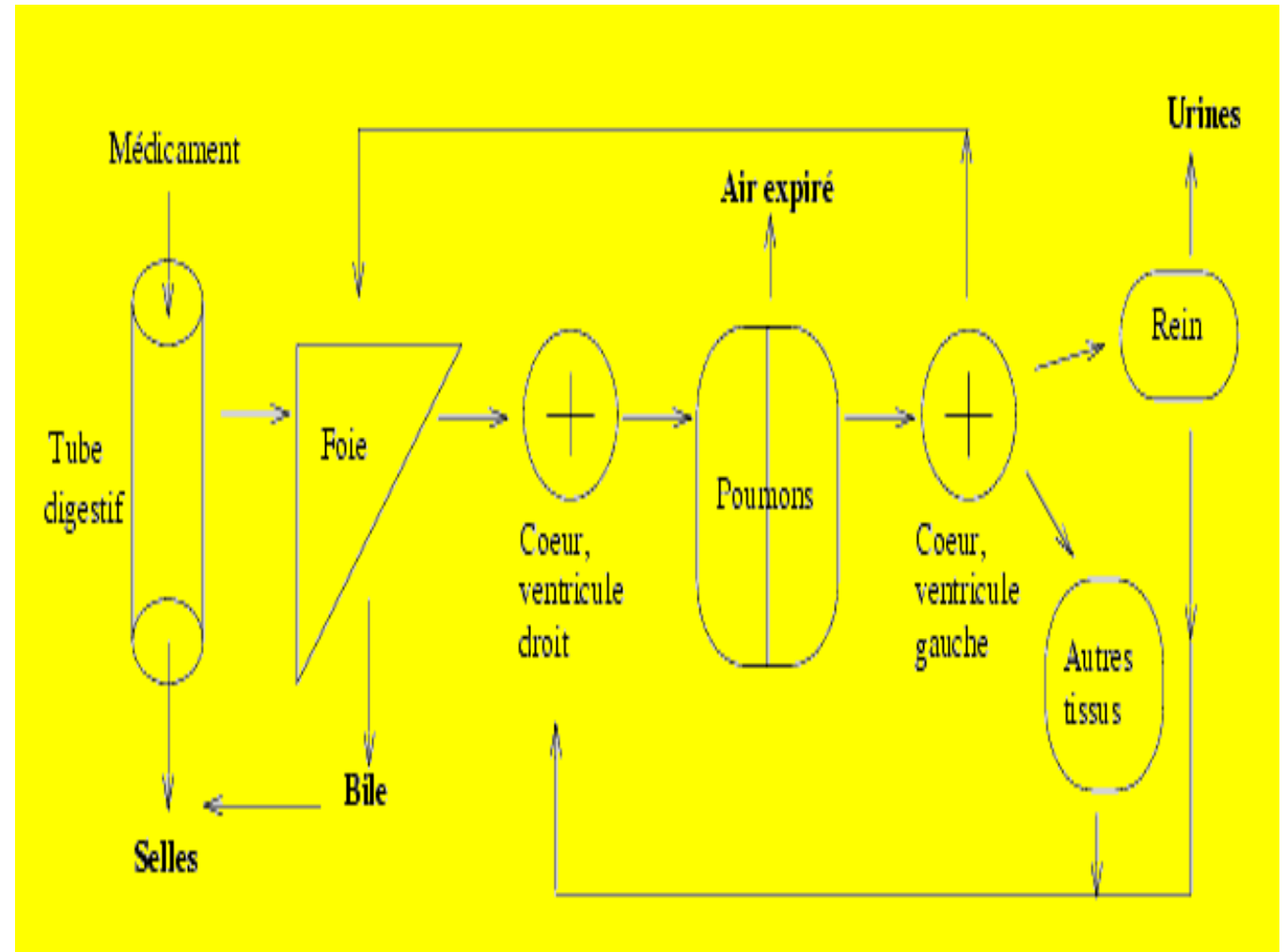
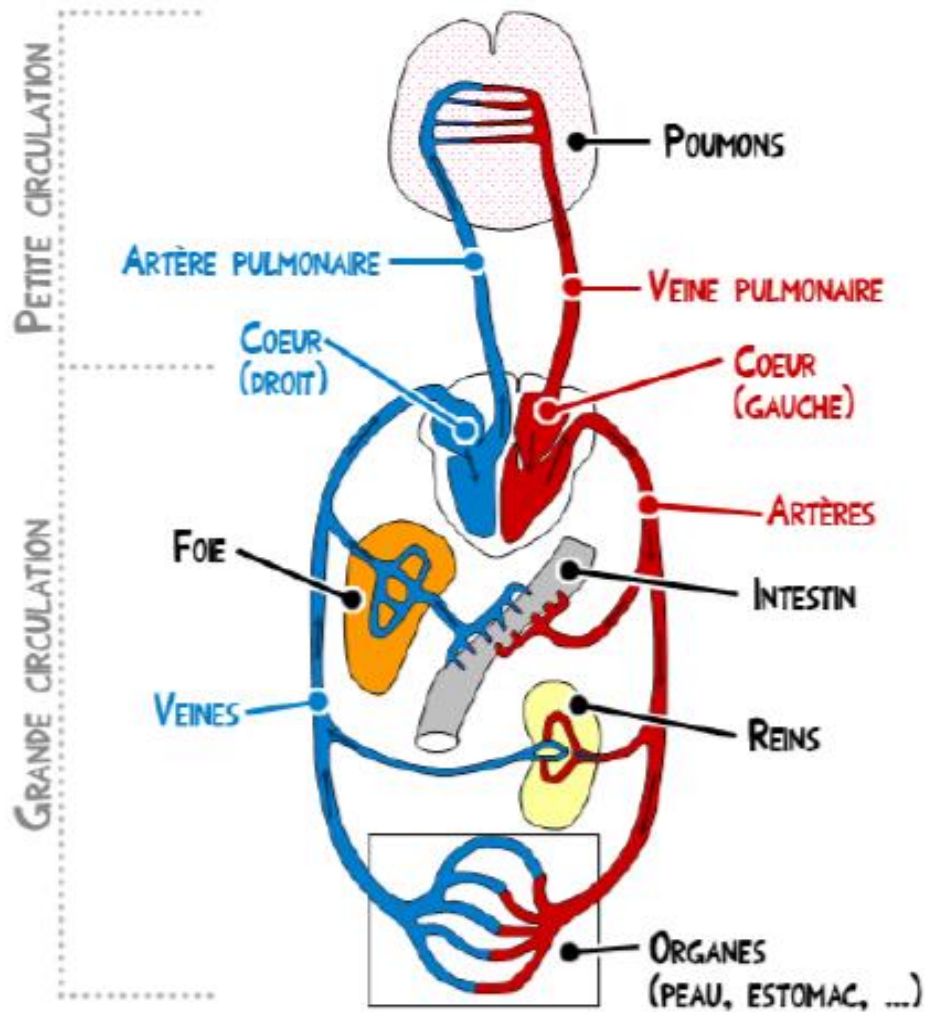
- Perte du médicament par élimination sous forme intacte ou par dégradation enzymatique avant d'atteindre la circulation générale



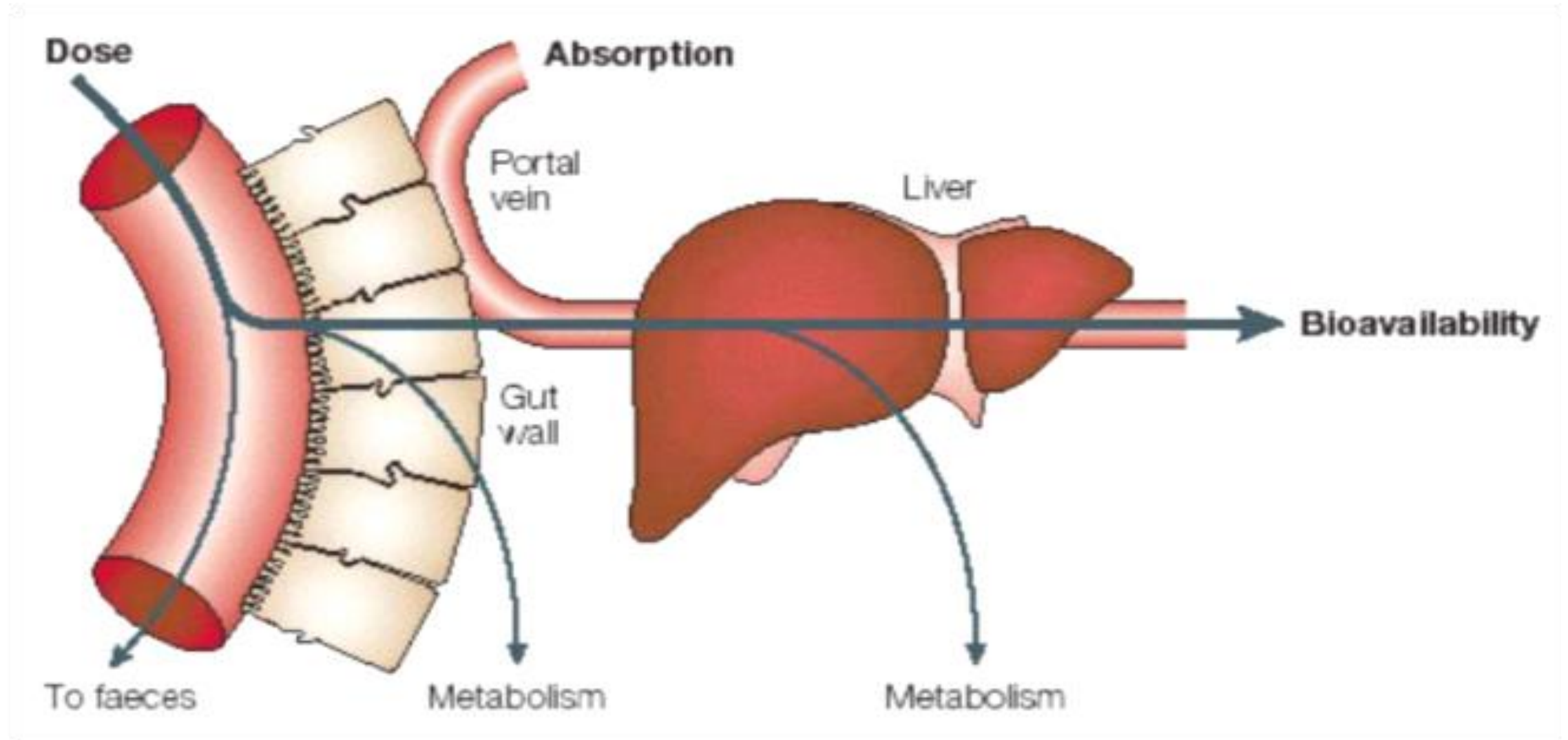
Diminution de l'effet thérapeutique

- **Effet de premier passage intestinal**
- **Effet de premier passage hépatique**

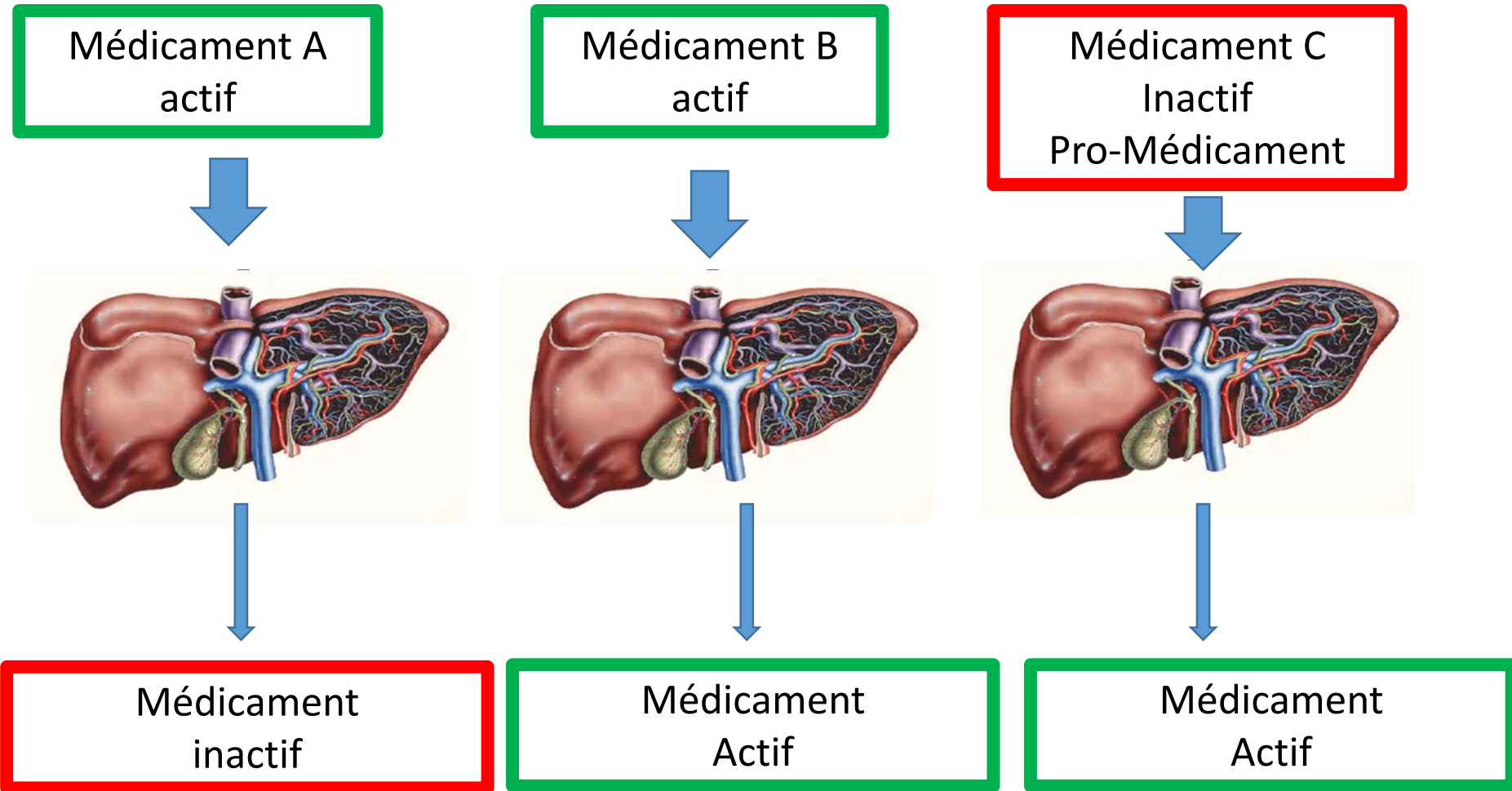
# II.1.2.3. EFFET DE PREMIER PASSAGE



# Effet de premier passage hépatique (EPPH)




# Effet de premier passage hépatique (EPPH)

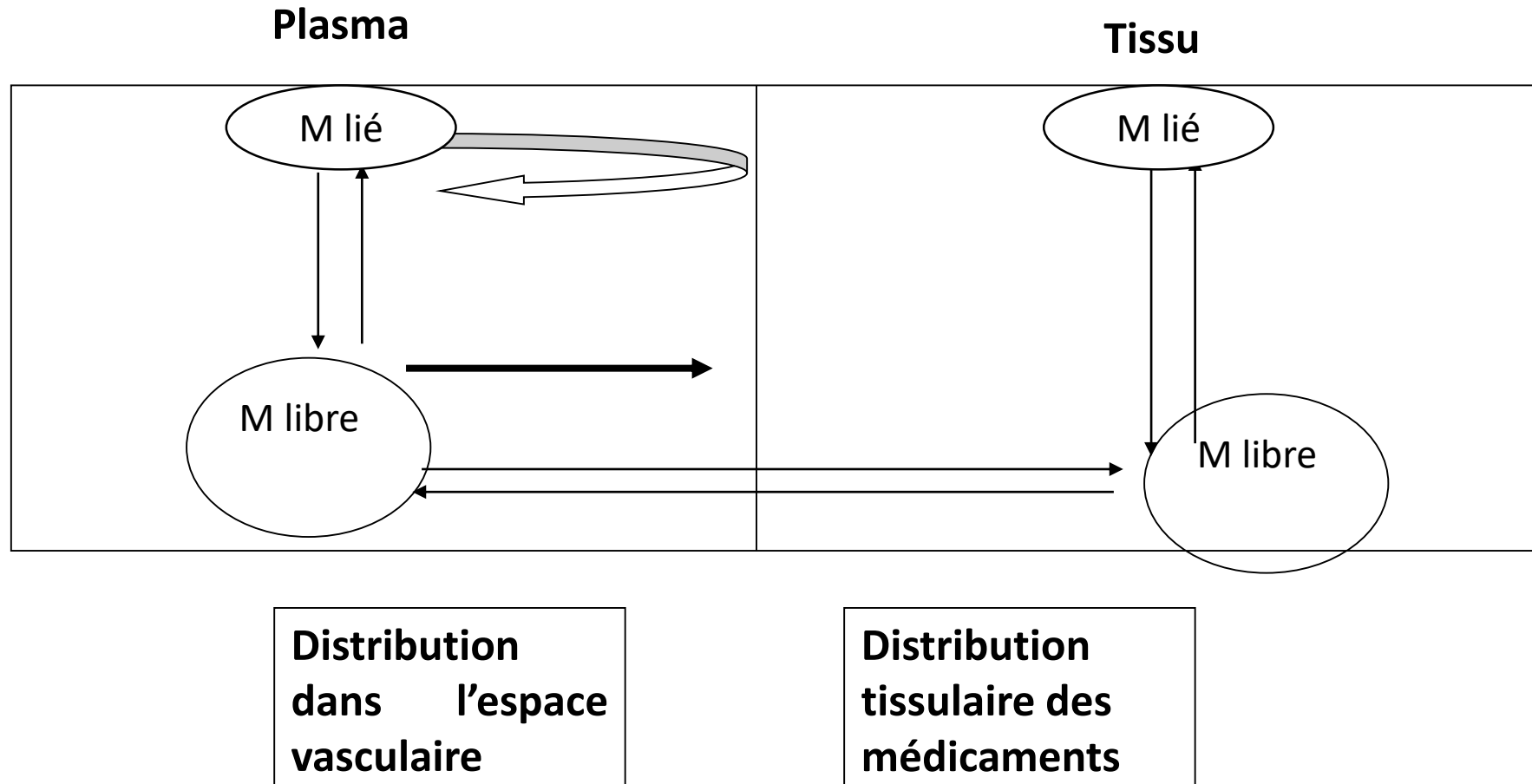




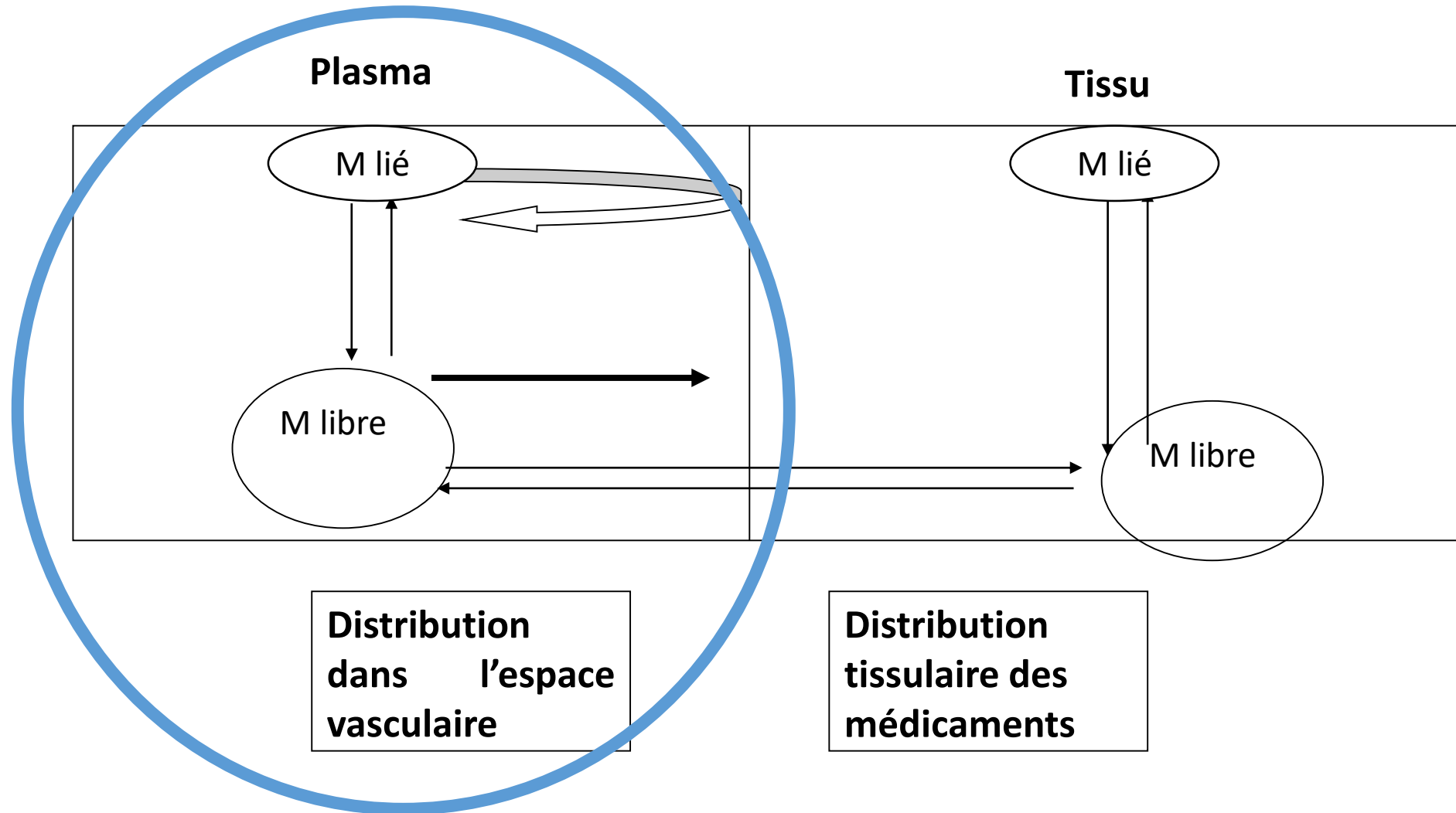
## II.2. Distribution

- Absorption  Circulation générale
- Sang = principal véhicule de l'organisme

# II.2. Distribution

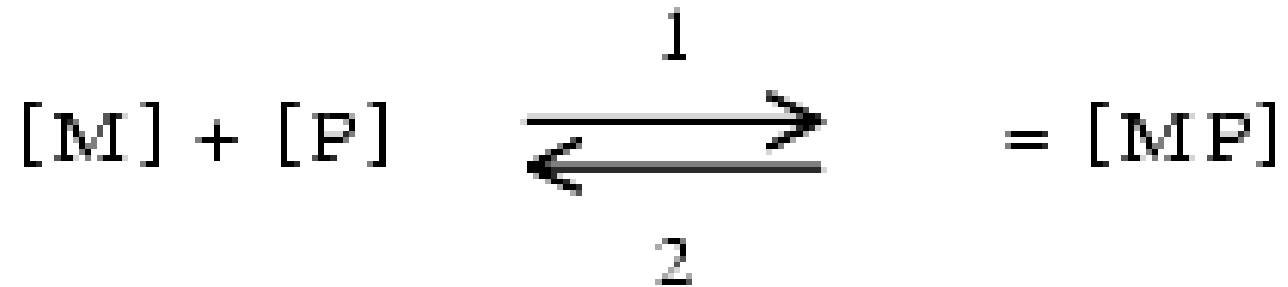


## II.2.1. Étape sanguine



# II.2.1. Étape sanguine

## 1.1. Liaison aux protéines plasmatiques



### Constance d'affinité Ka

$$K_a = \frac{[MP]}{[M][P]}$$

- Albumine++
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)++
- Lipoprotéines
- Gammaglobulines

# II.2.1. Étape sanguine

## Conséquences de la fixation

- Forme liée: **stockage**
- Liaison réversible et en équilibre



Médicaments à forte fixation aux PP:



Phénomènes de **compétition**

## II.2.1. Étape sanguine

### Interprétation de la défixation protéique

Défixation: { Éliminé  
Distribué

**M libre = Forme active**



Médicament a une marge (ou un index) thérapeutique étroite

## II.2.1.2. Facteurs modifiant la liaison aux protéines plasmatiques, et intérêt en thérapeutique

- *Quantité de protéines plasmatiques*
  - **Diminution de la concentration**
    - Grossesse ; Syndrome néphrotique; Dénutrition ;
    - Grands brûlés; Age (nouveau-né); Cirrhose
  - **Augmentation de la concentration**
    - Etats inflammatoires
    - Affections rhumatologiques
    - Etats infectieux sévères

## II.2.1.2. Facteurs modifiant la liaison aux protéines plasmatiques, et intérêt en thérapeutique

- ***Concentration du médicament*** (phénomène saturable)
- ***Compétition***
- ***Affinité du médicament pour les sites de liaison sur les protéines***



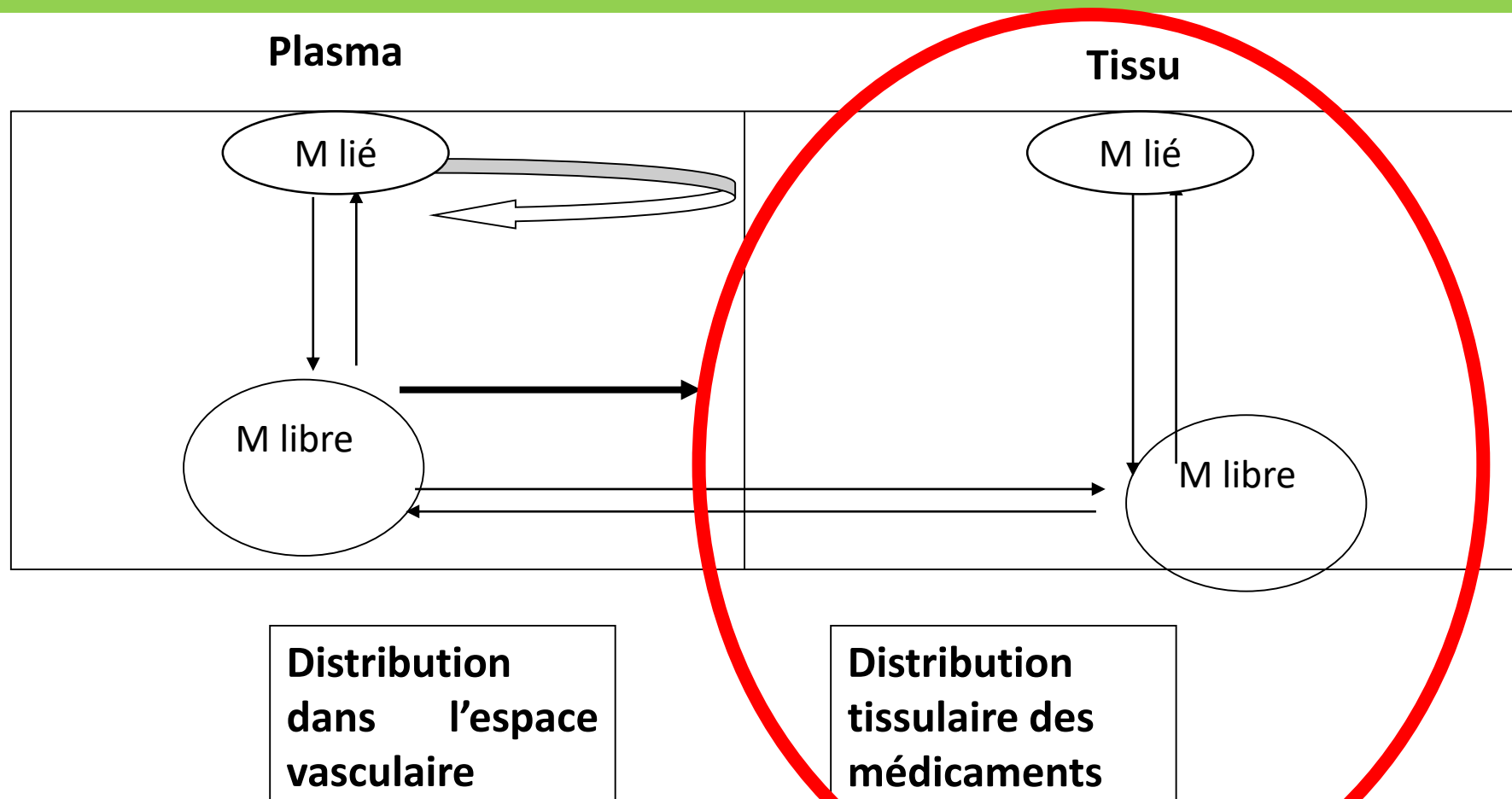
### NB: Taux de fixation protéique

- **Définition:** Pourcentage de médicament disponible dans le sang et fixé aux PP
- **Plus ce taux augmente:**
  - Plus M a une **durée de séjour** dans l'organisme plus importante
  - Plus M est susceptible d'entrer en **compétition**

## II.2.1.2. Facteurs modifiant la liaison aux protéines plasmatiques, et intérêt en thérapeutique

- **M. à fixation protéique faible (< 50%):** *Isoniazide, Digoxine, Paracétamol;...*
- **M. à fixation protéique moyenne (50-80%):** *Phénobarbital, Théophylline, Acenocoumarol, Tolbutamide,...*
- **M. à fixation protéique forte (> 80%):** *Indométacine, Imipramine, Phénytoïne, Phénylbutazone,...*

## II.2.2. Etape tissulaire

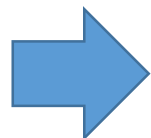


## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

- Volume réel ou non:
  - Volume du sang: **premier compartiment**
  - Ensemble de l'organisme (sauf le sang): **deuxième compartiment**
- Distribution dans deux, rarement trois compartiments virtuels où la concentration du médicament est considérée comme homogène

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

- **Un compartiment central:**
  - Tissus très perfusés (cœur, reins, foie, cerveau,...).
  - Équilibre de concentration avec le plasma très rapide
- **Un compartiment périphérique superficiel**
  - Tissus de perfusion moyenne (muscles, peau,...)
  - Équilibre avec le plasma lentement
- **Un compartiment périphérique profond**
  - Tous les tissus de perfusion pauvre (tissus adipeux, cartilages, tendons, os, dents,...)
  - Équilibre avec le plasma très lentement



Rôle dans la durée d'action du médicament

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

- Molécules fortement fixées aux tissus: comme «aspirées» du compartiment sanguin
- Forte décroissance des concentrations totales circulantes

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

### Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

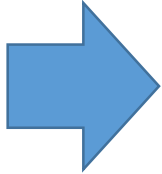
- Barrière entre LCR et cerveau
- Barrière hémoliquidienne entre le plasma et le LCR
- Barrière hémato encéphalique (BHE)
  - Contrôle la composition de ces compartiments
  - Empêche la pénétration de nombreux médicaments hydrosolubles et de PM élevé



## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Conséquences thérapeutiques

- Substances lipophiles pénètrent rapidement dans le SNC (débit sanguin très élevé)
- Présence de la BHE  Action périphérique ou centrale de certains médicaments



## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Conséquences thérapeutiques

- Certains neuromédicaments ne pénètrent pas dans le SNC (Noradrénaline, Dopamine, Acide gama amino butyrique (GABA))
- Action thérapeutique sur les centres n'apparaît qu'après administration de leur précurseur

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Exemples :

- La L-Dopa (traitement de la maladie de parkinson) est un précurseur se transformant en dopamine active dans le cerveau
- Traitement des méningites infectieuses: utiliser ATB traversant la BHE

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Passage transplacentaire des médicaments

- Solidarité femme enceinte / futur nouveau-né (NN)
  - au niveau physiologique
  - au niveau métabolique

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Passage transplacentaire des médicaments

- Epaisseur ↓ au cours de la grossesse: de  $25\mu$  à  $2\mu$
- Surface ↑:  $1,5\text{ m}^2$  à 3 mois –  $15\text{ m}^2$  à terme
- Vascularisation ↑



- ❖ Accumulation de nombreux métabolites au niveau du fœtus
- ❖ Médicament = facteur de risque de survenue d'EI

# II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

## Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Passage transplacentaire des médicaments

- Placenta : “barrière” perméable
- Se comporte comme les autres membranes biologiques:
  - Diffusion passive des substances lipophiles non ionisées
  - Molécules hydrosolubles peu absorbées
  - Aussi, mécanismes de transport actif ou de diffusion facilitée (certains ions, les AA, le glucose...)
- Possibles répercussions sur œuf, embryon, foetus ou NN

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Passage transplacentaire des médicaments

- Également barrière métabolique: renferme des enzymes qui pourraient protéger le fœtus de certaines substances



**La prescription des médicaments chez la femme enceinte doit être réduite au seul traitement indispensable**

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Passage des médicaments dans le lait maternel

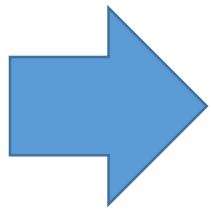
- Membrane épithéliale de la glande mammaire = membrane lipoïdique
- Médicaments transférés dans le lait maternel par simple diffusion selon le gradient de concentration
- Influence des propriétés physicochimiques: PM, liposolubilité, pKa

## II.2.2.1. Notion de compartiments de distribution

Compartiments particuliers: SNC, LCR, placenta, lait maternel

### Passage des médicaments dans le lait maternel

- pH plasma: 7,4
- pH lait maternel: 6,6-7,3



Accumulation des bases faibles



## II.2.2.1.2. Volume apparent de distribution

### 1. Définition et détermination

- **Définition**: Volume fictif dans lequel le médicament devrait être réparti, pour être à la même concentration que dans le plasma
- Permet de quantifier la répartition du médicament dans l'organisme
- **Détermination**: Relation entre la quantité totale de médicament administrée (D) et la concentration observée au niveau plasmatique  $C_0$
- **$V_d = D/C_0$** ;       $V_d=l/Kg, C_0=mg/l, D= mg/kg$

## II.2.2.1.2. Volume apparent de distribution

### 2. Interprétation du volume apparent de distribution

- Si forte fixation tissulaire: Concentration plasmatique faible et  $V_d$  grand, et réciproquement ( $V_d = D/C_0$ )

**Exemple** : des médicaments comme les antidépresseurs imipraminiques peuvent atteindre des valeurs supérieures à 1000 litres reflétant les très faibles concentrations plasmatiques après des doses thérapeutiques

**Remarque**: Homme standard: 40l d'eau corporelle: 3l plasma + 12l de liquide interstitiel  
+ 25l de liquide intra-cellulaire

## II.2.2.1.2. Volume apparent de distribution

### 2. Interprétation du volume apparent de distribution

- Conséquences: en cas d'intoxication par surdosage: pas utile d'entreprendre une épuration extra-rénale par dialyse pour toutes les molécules à grand  $V_d$

## II.2.2.1.3. Conséquences thérapeutiques

### 1) Délai d'action des médicaments

- **Si Taux de fixation protéique élevé:**
  - Délai d'action retardé
  - Temps de séjour dans l'organisme long
- **Si Fixation tissulaire importante (Vd grand)**
  - Temps de séjour long

## II.2.2.1.3. Conséquences thérapeutiques

### 2) Interactions médicamenteuses

- Si Taux de fixation protéique élevé: compétition

#### ➤ Exemples

✓ Phénylbutazone + Acénocoumarol:

✓ Indométacine + Tolbutamide:

 ➤ **Marge thérapeutique étroite!**

## II.2.2.1.3. Conséquences thérapeutiques

- **Diffusion tissulaire**

- Compétition si même transporteur
- Fraction libre sanguine du PA le moins affin, élevée
- Compétition au Site d'action

# II.2.2.2. Facteurs modifiant la distribution tissulaire

- **Facteurs liés au médicament :**

- Propriétés physicochimiques (liposolubilité)
- Forme libre plasmatique

- **Facteurs liés au tissu :**

- Perméabilité membranaire
- Importance de son irrigation

# 3. Élimination

- Élimination des médicaments de l'organisme résulte de l'addition de plusieurs processus:
  - Capacité **métabolique** de différents organes (foie++)
  - **Excrétion** sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile)

-Deux parties:

❖ **Biotransformation** ou **Métabolisme**

❖ **Excrétion**



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.1. Définition

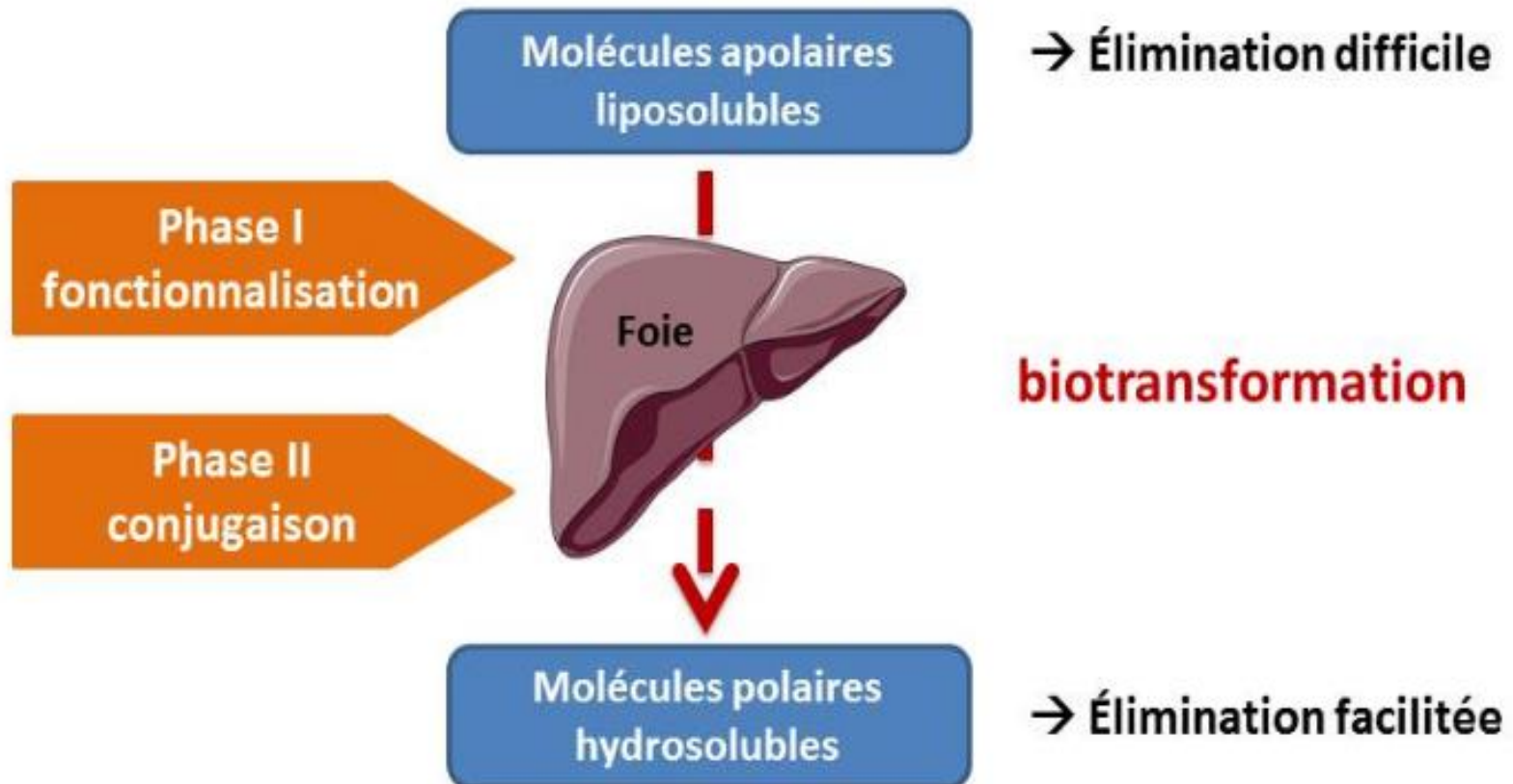
- **Transformation**, par une **réaction enzymatique** d'un médicament en un ou plusieurs autres **composés actifs ou inactifs** au plan pharmacologique
- Obtention de **métabolites**
- Nombreux tissus interviennent: Peau, Poumons, Reins, intestins,...

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- Foie: principal site de biotransformation
  - Flux sanguin y est très important (1,5 l/ml)
  - Hépatocytes contiennent un **grand nombre d'enzymes** impliquées dans la transformation des médicaments: **Cytochromes P450**

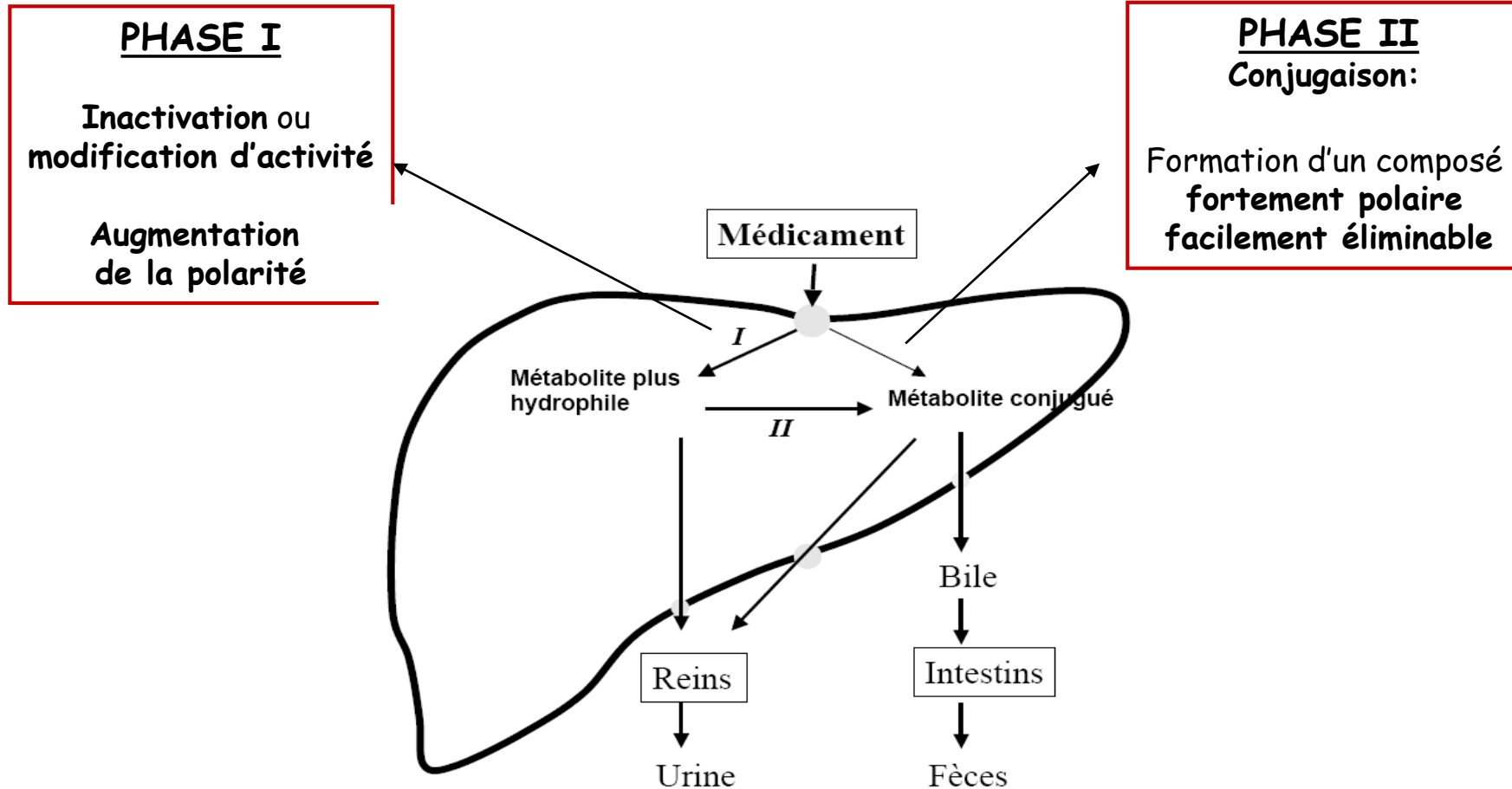
# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## Schéma général



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.2. Réactions de biotransformation Schéma général du métabolisme



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.2.1. REACTIONS DE PHASE I

- Modification ou une adjonction de groupes fonctionnels aux molécules médicamenteuses:  
**réaction de fonctionnalisation**
  - Hydrolyse
  - Oxydation
  - Réduction
  - Décarboxylation
- Généralement, inactivation du M
- **Pro-drogues: activation**

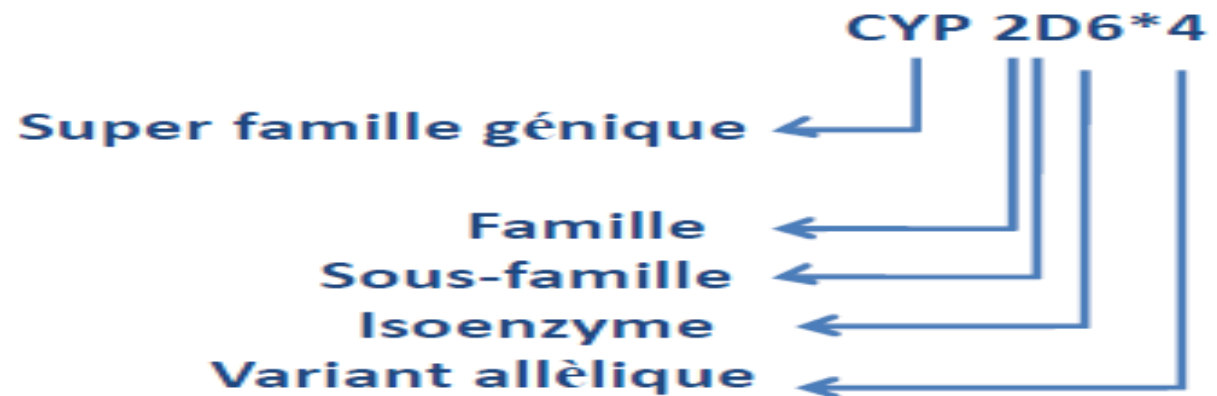
# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## Réactions d'oxydation:

- Majoritairement dans les microsomes hépatiques
- Fixation d'oxygène ou des radicaux hydroxyles polaires: augmente l'hydrosolubilité du dérivé
- Utilisent des oxydases non spécifiques que sont les **cytochromes**

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- **Cytochrome P 450**: système d'isoenzymes dont une trentaine identifiées au niveau hépatique et intestinal
- Principales isoenzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments: **CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4**
- Implication mineur dans métabolisme des médicaments: CYP 2B6, CYP 2C8 et CYP 2C19



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- **Réactions de réduction**: foie mais aussi, intestin via la flore bactérienne
- **Hydrolyse**: foie, différents tissus et même plasma (estérases, le plus souvent non spécifiques)

 Obtention de dérivés à groupements fonctionnels (-OH), (-NH<sub>2</sub>) ou (-COOH)

- Métabolites de phase I, inactifs et plus hydrosolubles, faciles à être excrétés de l'organisme



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

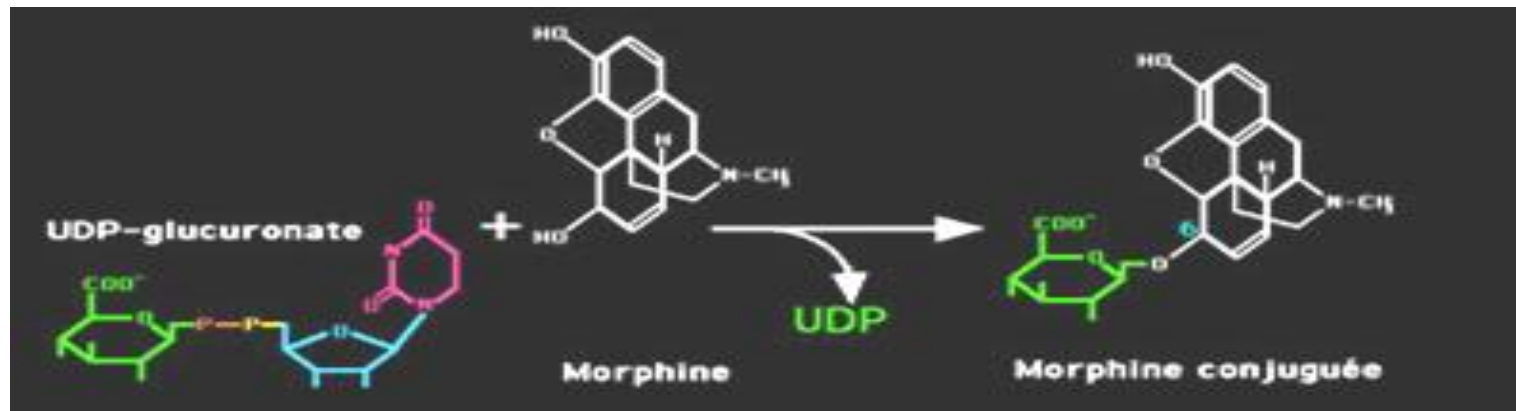
## 3.1.2.2. REACTIONS DE PHASE II

- Groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués à des molécules polaires
- **Conjugaison** = transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH<sub>2</sub>, COOH) d'un composé de type:
  - Acide glucuronique (**Glucuroconjugaison**)
  - Glycocolle (**Glycoconjugaison**)
  - Sulfate (**Sulfatation**)
  - Méthyl (**Méthylation**)
  - Glutathion (**Glutathion-conjugaison**)
  - Acétyl (**Acétylation**)

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## Glucuroconjugaison:+++

- Catalysée par le système enzymatique de la **glucuronyltransférase**
- Concerne les molécules possédant un groupement OH, NH<sub>2</sub>, ou COOH
- Obtention de **glucuronides** très hydrosolubles faciles à excréter (urine, bile)



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- Exemple de Réactions de conjugaison:
  - Morphine, Paracétamol: **glucuroconjugaison**
  - Acide salicylique: **glycoconjugaison** (Glycine)
  - Paracétamol, Methyldopa: **Sulfoconjugaison** (Sulfate)
  - Sulfamide, Isoniazide: **acétylation** (Acétate)

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.3. Caractéristiques et facteurs influençant le métabolisme des médicaments

### 3.1.3.1. Facteurs physiopathologiques

- 1) Existence de plusieurs voies métaboliques possibles pour un seul médicament
- 2) Existence de plusieurs types de cytochromes: spécificité pour certains substrats

## 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

**3) Insuffisance hépatocellulaire:** diminution du métabolisme des médicaments  
(atteinte hépatite: virale, cancer)



Réduction de posologie de certains médicaments

### 4) Age

- ✓ Enfants du fait de l'immaturation des organes
- ✓ Personnes âgées: vieillissement des organes

## 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

**5) Existence de polymorphismes génétiques:** variabilités individuelles et ethniques pouvant modifier l'activité métabolique des (M)

- Métaboliseurs lents
- Métaboliseurs intermédiaires
- Métaboliseurs rapides
- et même Métaboliseurs ultra-rapides

## 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

	Acétyleurs lents	Acétyleurs rapides
Race caucasienne	40%	60%
Race noire	60%	40%
Race jaune	90%	10%

**6) Déficiences héréditaires** dans des systèmes enzymatiques modifiant la biotransformations des (M).

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.3.2. Facteurs exogènes

**1) Aliments:** certains aliments augmente la capacité métabolique du foie (viande cuite, choux....)

**2) Tabac:** inducteur enzymatique car la fumée contient des hydrocarbures polycycliques qui accélèrent le métabolisme de certains médicaments tel que Théophylline (antiasthmatique)

### **3) Alcool**

- ✓ En ingestion **occasionnel** se comporte comme un **inhibiteur** enzymatique
- ✓ En ingestion **chronique** est un **inducteur** enzymatique



## 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

4) Médicaments à forte affinité pour les enzymes hépatiques

5) Métabolisme des médicaments isomères à carbone asymétrique: au plan physico-chimique ne diffèrent que par leur pouvoir rotatoire, mais souvent propriétés pharmacodynamiques très différentes. De même voies métaboliques différentes

- **Exemple**: Warfarine, un antivitamine K. la S (-) warfarine est d'abord oxydée, tandis que la R (+) warfarine est majoritairement réduite

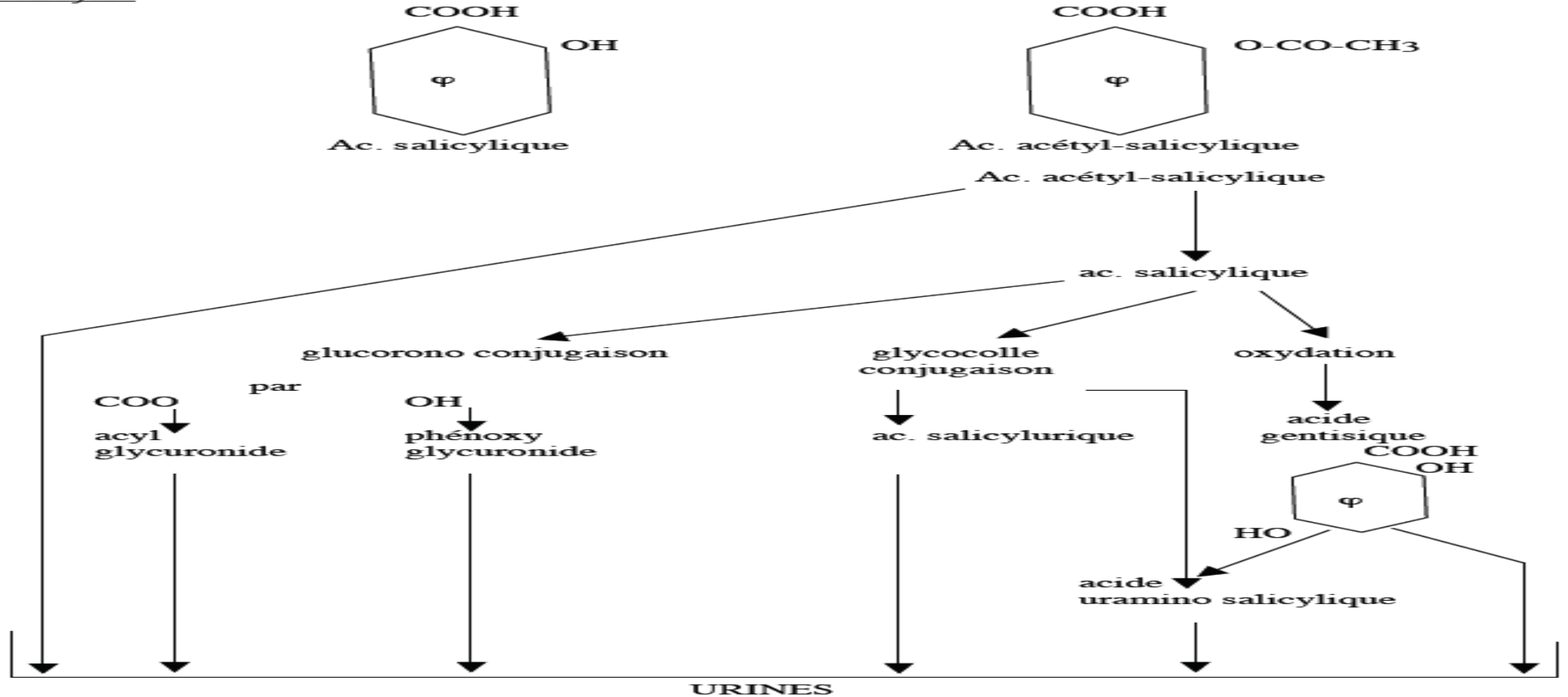
# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 6) Nature et le nombre de groupements fonctionnels du M

- Plus M est liposoluble, plus M est métabolisé
- **Exemple**: Métabolisme de l'aspirine complexe, métabolites formés en proportions variables selon les individus:
  - Faible partie de la dose absorbée excrétée libre et intacte
  - Majeure partie est transformée en acide salicylique

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

Salicylés



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

**7) Médicaments (substrats associés):** modification de l'activité des enzymes responsables des biotransformations (M)

## Induction des CYP450 : Inducteurs enzymatiques

- ↑ activité enzymatique et du métabolisme
- ↓ concentration du médicament

 **Perte d'efficacité ou apparition d'une toxicité si le métabolite est toxique**

## 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- Effet inducteur maximal obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur: effet maximal en 10 à 15 jours
- Se manifeste:
  - sur le propre métabolisme de l'inducteur; on parle d'**autoinduction**
  - sur d'autres médicaments en cas de co-administration

## 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- **Exemple**: Rifampicine, inducteur du CYP2C9, peut:
  - **rendre inefficace les corticoïdes**, et entraîner la réapparition des crises chez un asthmatique,
  - **baisser l'activité d'un contraceptif oral** et entraîner une **grossesse non souhaitée**,
  - ou encore **diminuer l'effet anticoagulant** de la Coumadine (warfarine\*)

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## Inhibition des CYP450: Inhibiteurs enzymatiques

- ↓ activité enzymatique et du métabolisme
- ↑ concentration du médicament

 **Renforcement de efficacité ou apparition d'une toxicité**

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

- Effet immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur
- Conséquences:
  - **Augmentation de la concentration** de produit actif
  - **Augmentation de la durée de l'effet** thérapeutique avec risque de toxicité si formation de métabolites inactifs ralentie par l'inhibition enzymatique
  - **Diminution de l'effet** thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs



# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
Substrat	Théophylline Caféine	Phénytoïne Diclofenac Warfarine	Codéine, Captopril Imipramine Fluoxétine Métoprolol	Ciclosporine Tacrolimus Ketoconazole Midazolam, Statine
Inhibiteur	Quinolones Cimétidine Fluvoxamine	Isoniazide Ritonavir	Quinidine Fluoxétine	Macrolides Naringenine (jus de pamplemousse) Antifongiques azolés Antiprotéases
Inducteur	Rifampicine Oméprazole Cigarette (tabac)	Rifampicine	Carbamazépine Phénytoïne Phénobarbital Millepertuis (tisanes)	carbamazépine phénytoïne Phénobarbital Efavirenz, Alcoolisme chronique

# 3.1. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.4. CONSEQUENCES

### 3.1.4.1 Modification chimique de la structure

- Métabolite formé à structure chimique différente de celle du (M) d'origine
- Composé **plus polaire et plus soluble dans l'eau**
- Plus rapidement excrété de l'organisme que le (M) initial

# I. BIOTRANSFORMATIONS

## 3.1.4.2 Modification de l'activité pharmacologique

### PAR INACTIVATION

- Métabolite formé sans activité pharmaco-thérapeutique
- **Exemple** : PROCAÏNE (anesthésique local) est biotransformée en ACIDE PARA AMINO BENZOÏQUE (métabolite inactif)
- **Remarque** : toxicité du métabolite en général moins élevée que celle du M administré

# I. BIOTRANSFORMATIONS

## PAR ACTIVATION

- Activité pharmacologique obtenue après biotransformation
- M = **précurseur inactif** ou **pro-drogue**
- **Exemple** : CYCLOPHOSPHAMIDE transformé en 4-OH-CYCLOPHOSPHAMIDE  
(anticancéreux)

# I. BIOTRANSFORMATIONS

## PAR POTENTIALISATION

- Concerne le M qui possède une activité pharmacologique et qui est transformé en un métabolite actif ayant les mêmes propriétés pharmacologiques que le M initial
- **Exemple** : CODEINE (analgésique) transformée en MORPHINE (métabolite analgésique)

## 3.2. Excrétion

- Rejeter le médicament sous diverses formes hors de l'organisme
- Plusieurs voies d'excrétion possible: **Reins, Foie**, poumon, salive, sueur,.....
- Rein
  - Principal organe d'excrétion du PA inchangé et de ses métabolites
  - Unité fonctionnelle: néphron

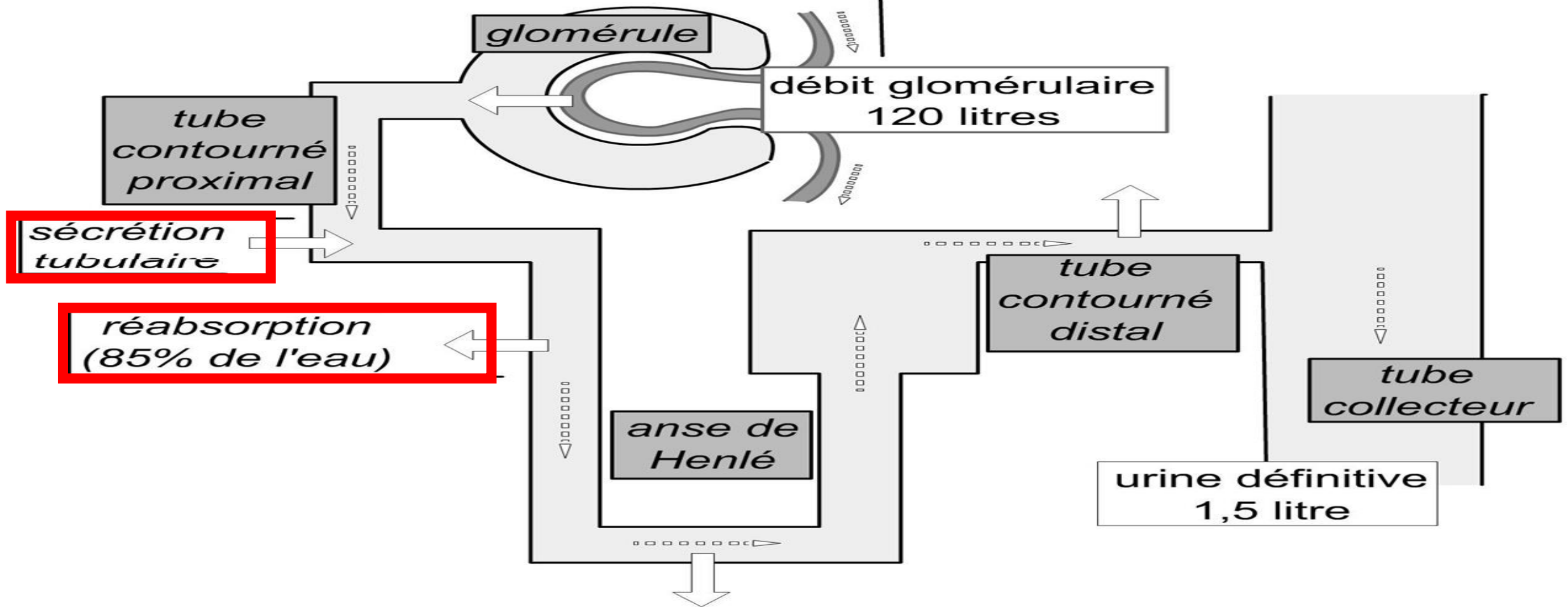
## 3.2. Excrétion

### 3.2.1 EXCRETION RENALE

- Condition essentielle de passage dans les urines, milieu aqueux dépourvu de protéines: **Hydrosolubilité.**
- Mécanisme d'excrétion urinaire des (M) similaire à ceux des substances physiologiques

## 3.2. Excrétion

*filtration glomérulaire = urine primitive  
(molécules  $PM < 65000 D$ )*





## 3.2. Excrétion

### 3.2.1 EXCRETION RENALE

**Remarque** : vitesse d'excrétion rénale est le résultat final de la contribution relative de la **filtration glomérulaire**, de la **sécrétion tubulaire** et de la **réabsorption tubulaire**

$$\bar{V}_{E.R} = \bar{V}_{F.G} + \bar{V}_{S.T} - \bar{V}_{R.T}$$

## 3.2. Excrétion

### 3.2.2 EXCRETION HEPATIQUE

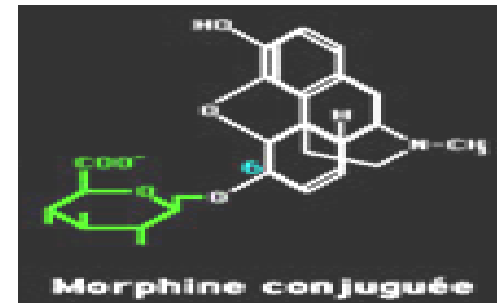
#### 3.2.2.1 EXCRETION HEPATO-BILIAIRE

- Après biotransformation, métabolites évacués du foie par voie sanguine (veines hépatiques)
  - Excrétion biliaire du P.A. par un mécanisme de transport actif: passage du sang vers la bile
  - Contenu de la bile déversé dans l'intestin pour excrétion fécale en l'absence d'un **cycle entero-hépatique**

## 3.2. Excrétion

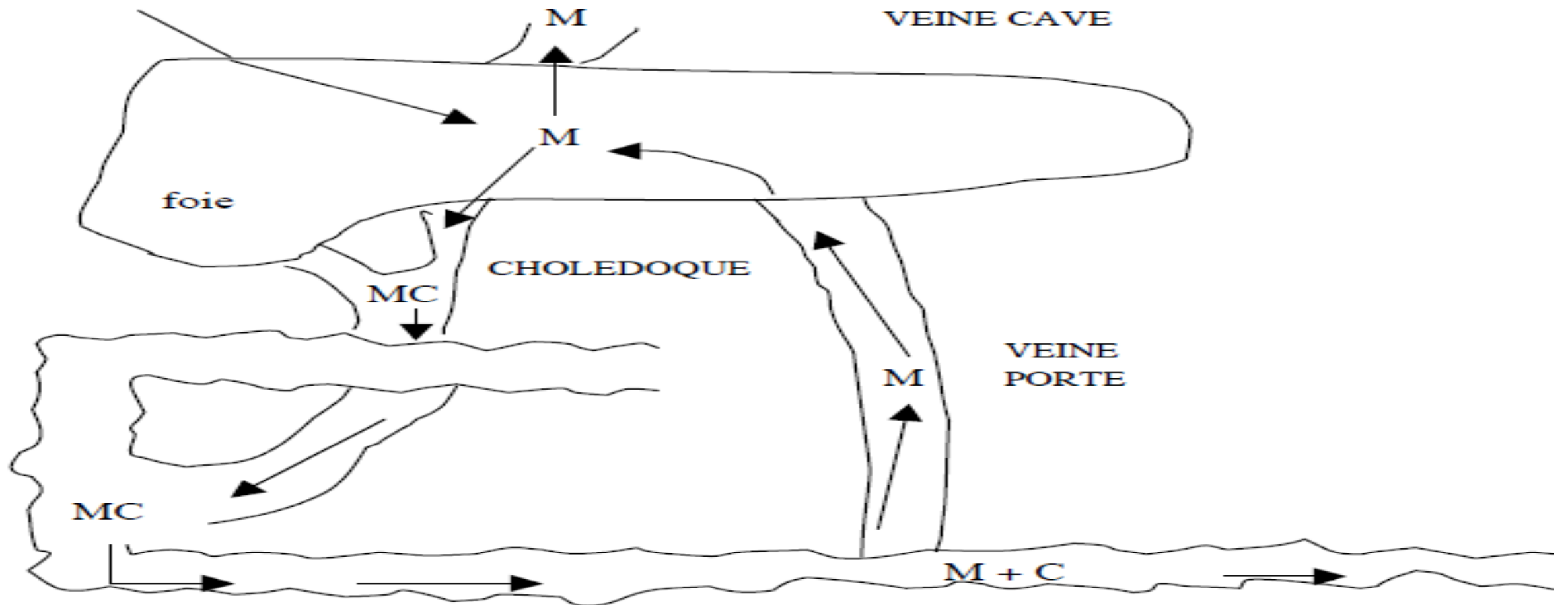
### 3.2.2.2. CYCLE ENTERO-HEPATIQUE

- Après excrétion dans la bile, médicament déversé dans la lumière intestinale d'où il peut être réabsorbé et retourner dans le foie et la circulation générale: **Cycle entéro-hépatique**
- Concerne surtout des PA conjugués sous forme de glucuronides



## 3.2. Excrétion

### 3.2.2.2. CYCLE ENTERO-HEPATIQUE



## 3.2. Excrétion

### 3.2.3- AUTRES VOIES D'EXCRETION

- **Lait maternel:** Risques d'intoxications du NN lors de l'allaitement
- **Voie pulmonaire:** produits volatiles
- **Voie sudoripare et Voie lacrymale:** mis à profit dans la mesure de l'observance du traitement: cas de la rifampicine
- **Par les phanères:** métaux lourds, griséofulvine
- **Par les glandes salivaires:** iodures
- .....

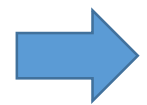
## 3.2. Excrétion

### 3.2.4- FACTEURS INFLUENCANTS

#### ❑ Facteurs physiopathologiques

##### - Insuffisance rénale:

-Diminution de l'élimination favorisant une accumulation du (M)



Diminution de posologie ou de fréquence d'administration

##### - Insuffisance hépatique

##### - Ages extrêmes: enfants et personnes âgées

## 3.2. Excrétion

### 3.2.4- FACTEURS INFLUENCANTS

#### **Facteurs exogènes**

✓ **Modification du pH urinaire** : modifie la réabsorption tubulaire passive

- Alcalinisation des urines: ionisation des acides faibles
- Acidification des urines: ionisation des bases faibles

 Réduction considérable de la réabsorption des (M)

✓ **Phénomène de compétition** entre les (M) au niveau de sécrétion tubulaire

# 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

## 3.3.1. CLAIRANCE ET TOXICITE MEDICAMENTEUSE

### Définition:

- Capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule
- Volume de plasma totalement épuré par unité de temps
- Exprimée comme un débit en ml/min ou l/h



# 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

## Définition:

- Recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :
  - **Biotransformation** du composé en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.)
  - **Excrétion** du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).

## 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

### Définition :

- **Clairance d'un organe:** capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps
- Principales clairances: **hépatique** et **rénale**
- **Clairance totale** = somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc

## 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

### □ Intérêt

- Apprécier l'intégrité de l'organe épurateur
- En cas de défaillance de l'organe: accumulation du (M) ou des métabolites

 Augmentation de la toxicité médicamenteuse

# 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

## 3.3.2. DEMI-VIE D'UN MEDICAMENT ( $T_{1/2}$ ) ET RYTHME D'ADMINISTRATION

### 3.3.2.1. Définition:

- Temps nécessaire pour éliminer la moitié de la quantité de P.A dans l'organisme
- **Ou** Temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration
- **Ou** Temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose

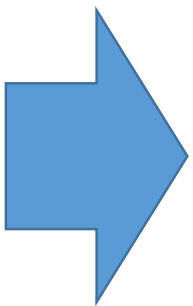
# 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

## 3.3.2.2 INTERPRETATION DE LA DEMI VIE

- $T_{1/2}$  : Paramètre pharmacocinétique important
- Conditionne le rythme d'administration par 24h
- Plus  $T_{1/2}$  (M) **court**: plus nombre de **prise important** et fréquence d'**administration rapprochée**
- Plus  $T_{1/2}$  (M) **long**: plus nombre de prise **moins important** et fréquence d'**administration éloignée**

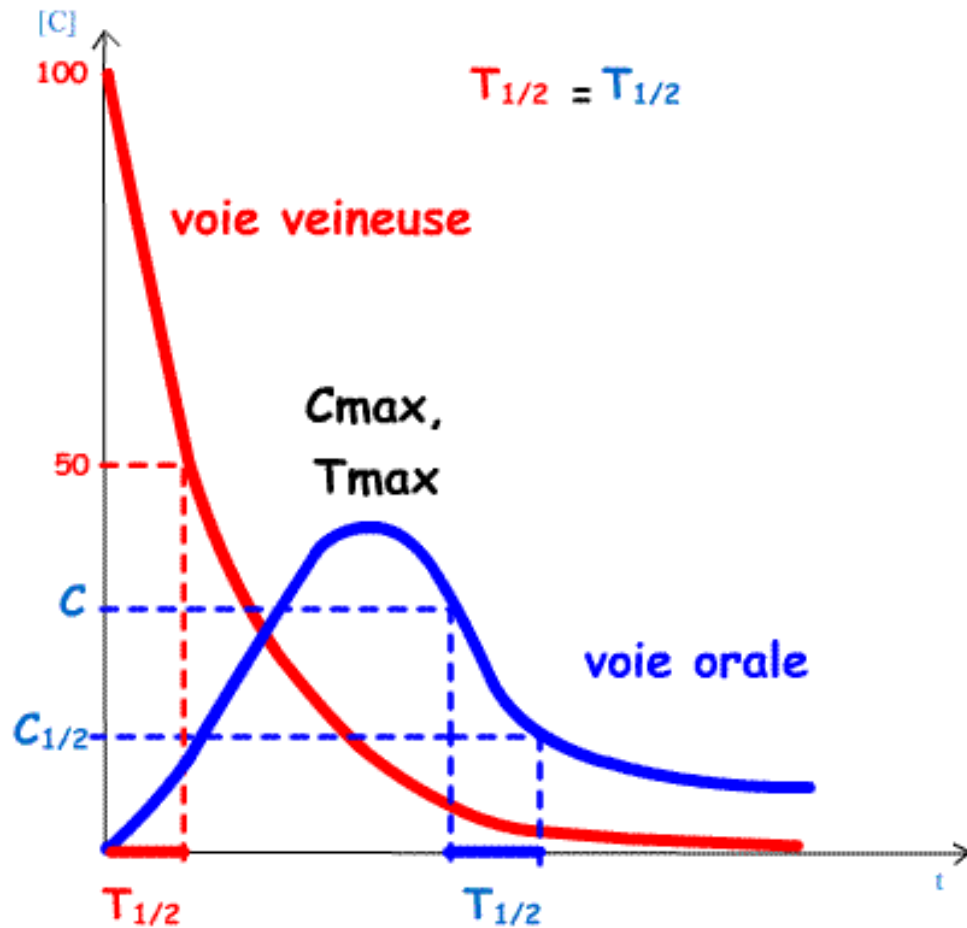
## 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

- Pour une **Clairance élevée**, les molécules à **petit Vd**, donc à **Conc plasmatiques élevées**, seront éliminées avec  **$T_{1/2}$  courte** et réciproquement



$T_{1/2}$  n'est pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la **distribution et à l'élimination** de celui-ci

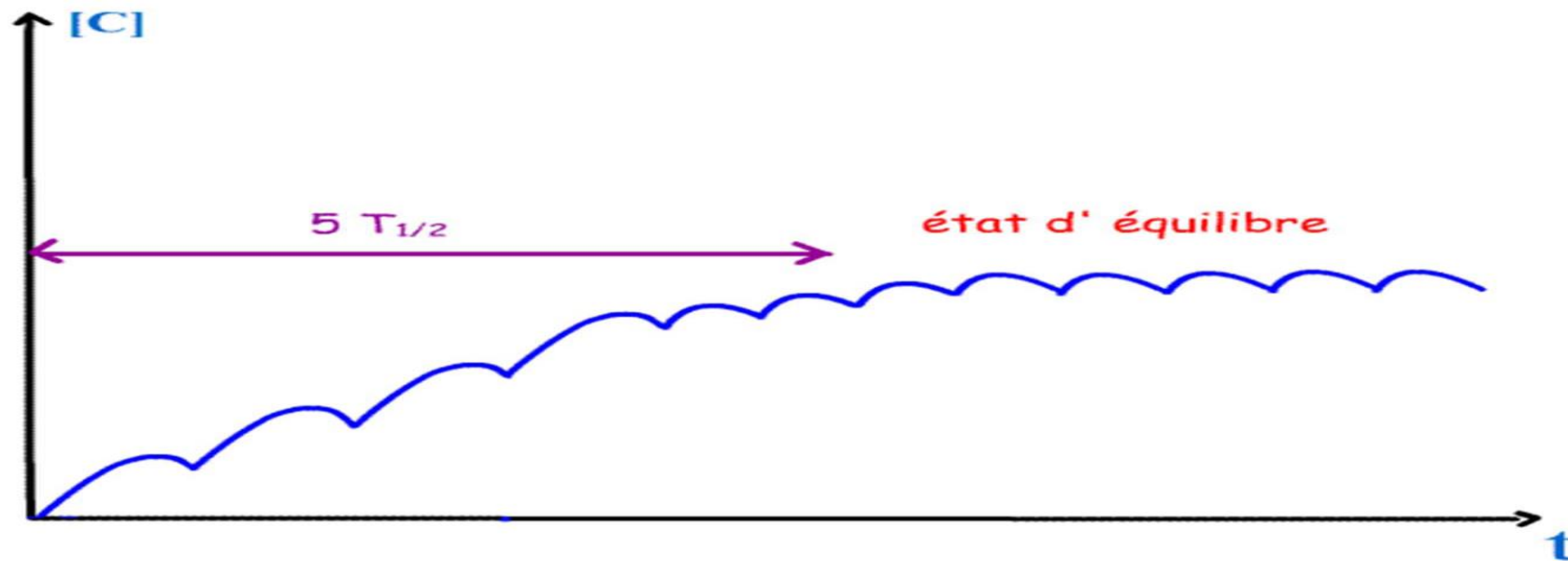
# 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES



- La demi-vie plasmatique est indépendante de la voie d'administration

## 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

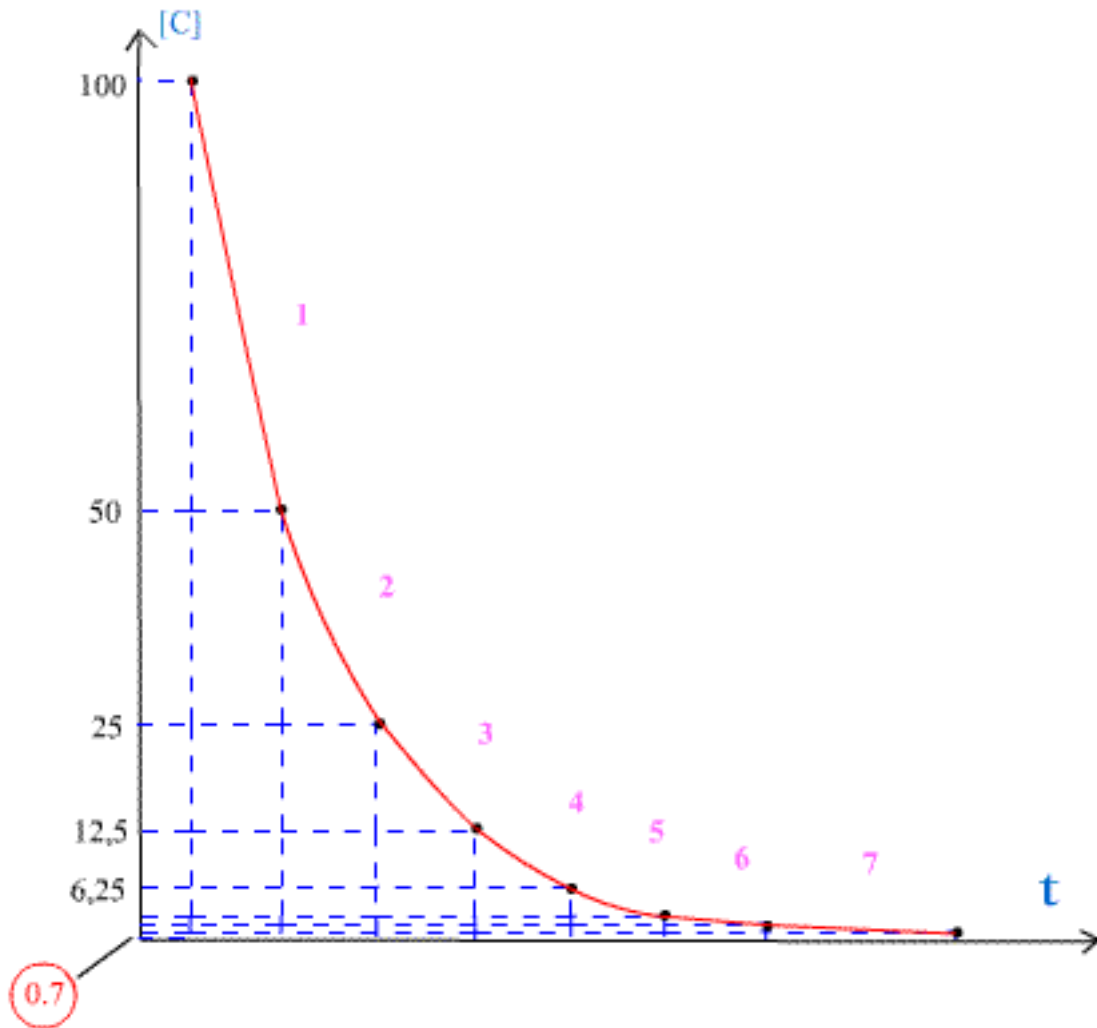
- ✓ Permet de prédire quand un médicament atteint l'état d'équilibre après administrations répétées:  $5 t_{1/2}$



- ✓ Permet de prédire quand un médicament est totalement éliminé de l'organisme:  $7 t_{1/2}$



# 3.3. CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES



$t$	fraction éliminée
$t = t_{1/2}$	0,5
$t = 2t_{1/2}$	0,75
$t = 3t_{1/2}$	0,87
$t = 4t_{1/2}$	0,94
$t = 5t_{1/2}$	0,97
$t = 6t_{1/2}$	0,98
<b><math>t = 7t_{1/2}</math></b>	<b>0,99</b>
$t = 8t_{1/2}$	0,996
$t = 9t_{1/2}$	0,998
$t = \infty$	1,000

# CONCLUSION

- Acte thérapeutique repose sur les **bases physiologiques à la compréhension du devenir du médicament dans l'organisme**:
  - en fonction de ses **propriétés physicochimiques**
  - et des caractéristiques de l'**individu**
- Connaissance des **paramètres pharmacocinétiques** pour:
  - Choisir une **voie d'administration** et la **forme galénique**
  - **Utilisation la plus rationnelle** possible des médicaments

*Merci!*

A close-up photograph of a white ballpoint pen with a blue stripe, positioned at the end of the word 'Merci!' written in a black cursive script on a white surface. The pen is angled towards the right, and the word is written in a fluid, elegant hand.

POUR VOTRE ATTENTION