

PHARMACOCINÉTIQUE

1- ABSORPTION

2- DISTRIBUTION

BOUKLI HACENE Med Nassim

Faculté de Médecine Tlemcen

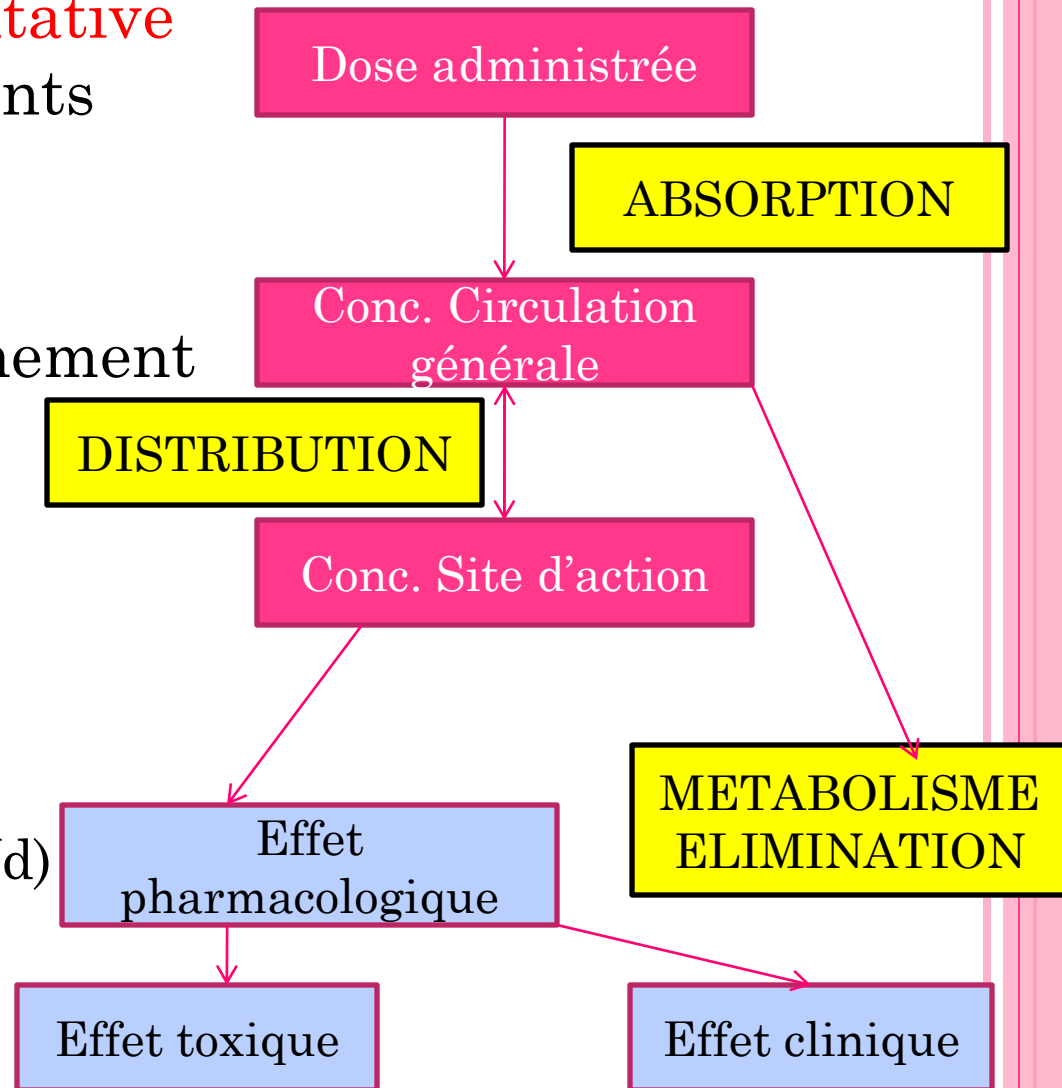
2014-2015

PHARMACOCINÉTIQUE

Etude **descriptive** et **quantitative**
du devenir des médicaments
dans l'organisme

Les 4 phases PK du cheminement
d'un médicament dans
l'organisme.

- Absorption.
 - Biodisponibilité (F).
- Distribution.
 - Volume de distribution (Vd)
- Métabolisme.
- Elimination.
 - Clairance (Cl) rénale ou totale.
 - Demi-vie d'élimination



1- ABSORPTION

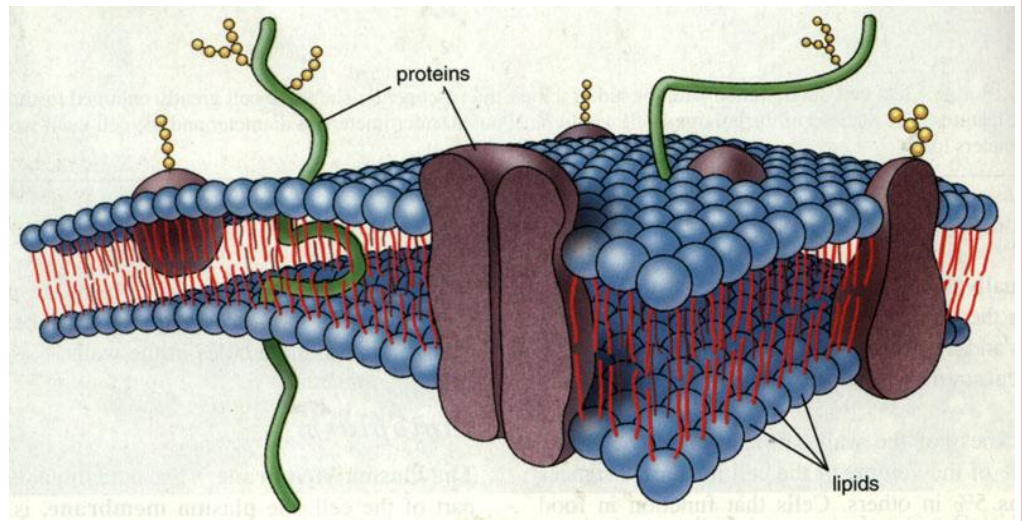
- Processus par lequel un principe actif passe de son site d'administration dans la circulation sanguine systémique

Résorption = Absorption



Membranes

- Bicouche lipidique.
- **Barrière.**



MÉCANISMES DE PASSAGE TRANSMEMBRANAIRE DES MÉDICAMENTS

- Diffusion passive.
- Transport actif.
- Transport facilité
- Filtration
- Pinocytose.



DIFFUSION PASSIVE

CARACTÉRISTIQUES

- Gradient de concentration
- Pas de consommation d'énergie
- Non saturable
- Non spécifique
- Ne présente pas de phénomènes d'inhibition
- Formes non ionisées liposolubles.

FACTEURS L'INFLUENÇANT

- 1) Gradient de concentration
- 2) L'état d'ionisation.
- 3) Liposolubilité.
- 4) Masse molaire.



FACTEURS INFLUENÇANT DIFF. PASSIVE L'ÉTAT D'IONISATION.

Les principes actifs dissous non ionisés traversent les membranes biologiques.

- PA.= Acide faible ou Base faible.
- PA. Ionisable
- Degré d'ionisation → Pka - pH.

Selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

Pour les acides faibles :

Pour les bases faibles :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{FORME IONISEE}]}{[\text{FORME NON IONISEE}]}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{FORME NON IONISEE}]}{[\text{FORME IONISEE}]}$$

Exemple :

ASPIRINE: pKa = 3.

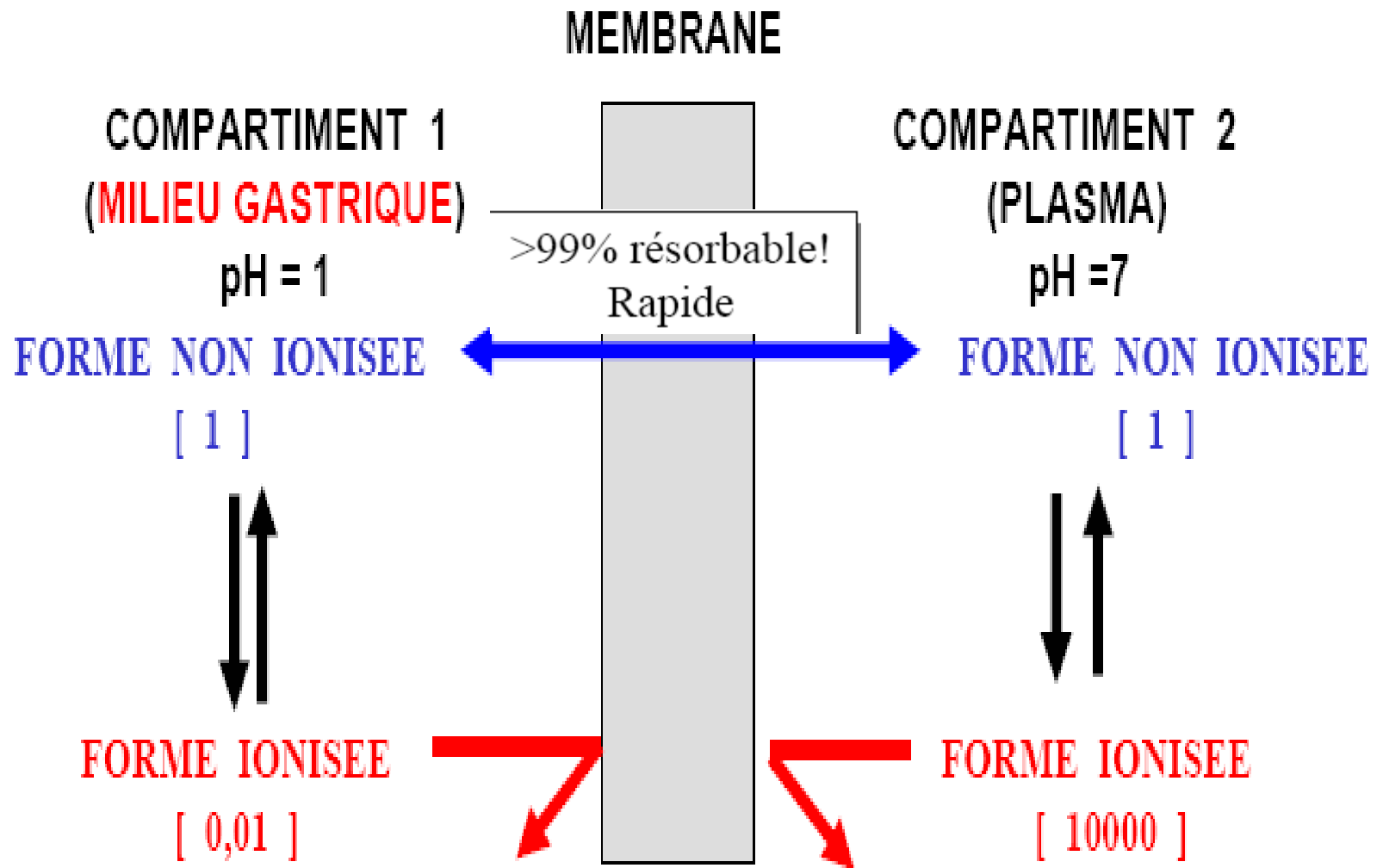
➤ **Si pH = 1**

$$\frac{[\text{FORME IONISEE}]}{[\text{FORME NON IONISEE}]} = 10^{-2}$$

$$[\text{Forme non ionisée}] = 100 \quad [\text{Forme ionisée}]$$

En milieu acide, l'aspirine sera faiblement ionisée

EXEMPLE 1 : Médicament à $pK_a = 3$



Exemple :

ASPIRINE: pKa = 3.

➤ **Si pH = 8**

$$\frac{[\text{FORME IONISEE}]}{[\text{FORME NON IONISEE}]} = 10^{+2}$$
$$[\text{Forme non ionisée}] = \frac{[\text{Forme ionisée}]}{100}$$

En milieu basique, l'aspirine sera fortement ionisée

Pour un acide faible

❖ En milieu acide: l'ionisation est faible, la fraction non ionisée plus importante, le médicament passera mieux les membranes cellulaires.

❖ En milieu basique: l'ionisation est importante, d'où une fraction ionisée plus grande, ce qui limitera le passage transmembranaire de cette substance.

Pour une base faible

✓ En milieu acide: l'ionisation sera plus importante, d'où une fraction ionisée plus grande, le médicament passera mal les membranes cellulaires.

✓ En milieu basique: l'ionisation est faible, le médicament passera bien les membranes cellulaires.



FACTEURS INFLUANÇANT DIFF. PASSIVE **LIPOSOLUBILITÉ.**

Le coefficient de partage K_s Caractérise la liposolubilité d'une substance

$$K_s = \frac{\text{Concentration du médicament dans un solvant non polaire}}{\text{Concentration du médicament dans un solvant polaire}}$$

- Log K_s → Lipophilie.
 - Noradrénaline Log P = -2.
 - Chlorpromazine Log P = 5.
- Plus le K_s est élevé, plus le médicament est liposoluble.
- Plus le K_s est élevé, plus le PA passe une membrane lipidique



TRANSPORT ACTIF

- Saturable.
- Contre un gradient de concentration.
- Nécessite de l'énergie (ATP) et des transporteurs.
- Spécifique.
- Possible inhibition ou compétition.

- Ex.
 - **Médicament:** Digoxine.
 - **Transporteur:** P-Gp.
 - **Inhibiteur:** Vérapamil.



RÉSORPTION DIGESTIVE.

SOUS LA DÉPENDANCE

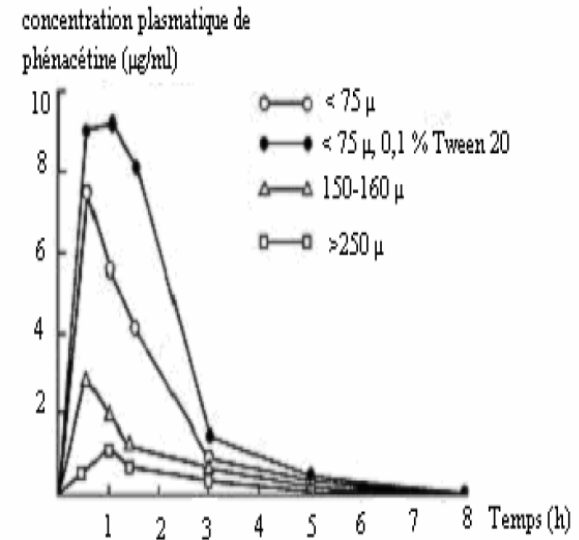
- pH, Pka, Log Ks, PM.
- Vidange gastrique.
- Bol alimentaire.
- Sécrétion digestive.
 - P-Gp intestinale → ↑ Elimination substrats.
- Inactivation digestive.
 - Tétracyclines + Ca²⁺: Complexe insoluble.
- Métabolisme digestif.
- Forme galénique.
- Effet de premier passage hépatique.



FACTEURS DE VARIATION DE LA RÉSORPTION DIGESTIVE.

FORME GALÉNIQUE

- Forme à libération prolongée.
 - **Prazosine ALPRESS LP**
- Forme à libération modifiée
 - **Didanosine VIDEX EC**
- Exemple Nifédipine
 - **Nifédipine Gélule. Crise aigueHTA**
 - **Nifédipine LP HTA+Angor**



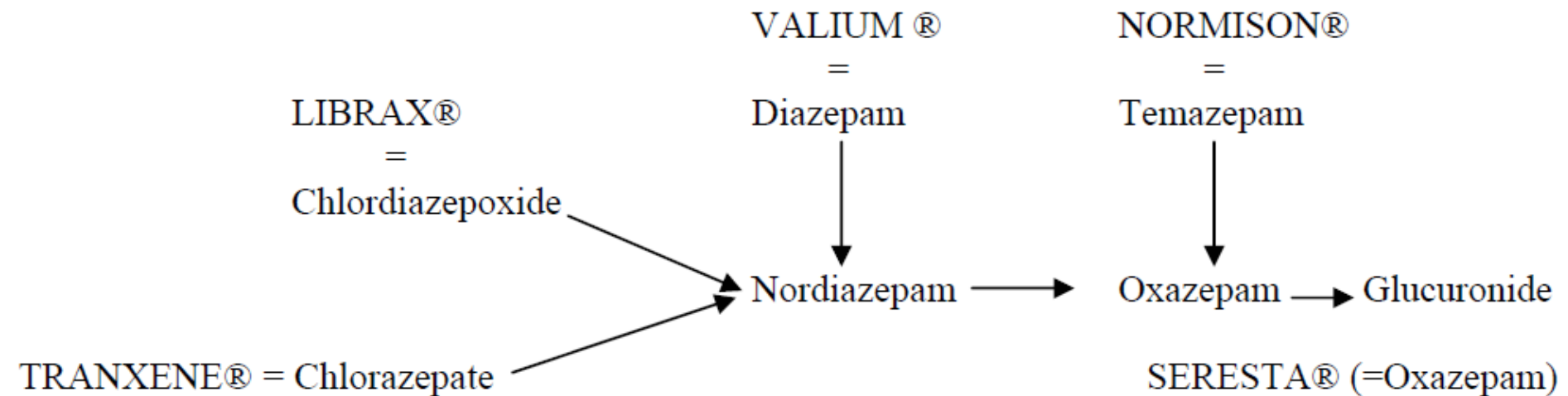
Influence de la taille des particules de principe actif sur la biodisponibilité de la phénacétine chez 10 sujets sains après administration de doses de 1500 mg de suspension

FACTEURS DE VARIATION DE LA RÉSORPTION DIGESTIVE.

EFFET DE 1^{ER} PASSAGE HÉPATIQUE

Bêta-bloquant Log P	Résorption digestive	Premier passage hépatique	Biodisponibilité
Propranolol 0,73	>90%	+++	Faible
Aténolol 0,01	50%	0	Moyenne

- Exemple de médicaments activés par les enzymes hépatiques.



FACTEURS DE VARIATION DE LA RÉSORPTION DIGESTIVE.

ALIMENTATION

TABLE 1-5. Effect of Food on Absorption of Selected Drugs

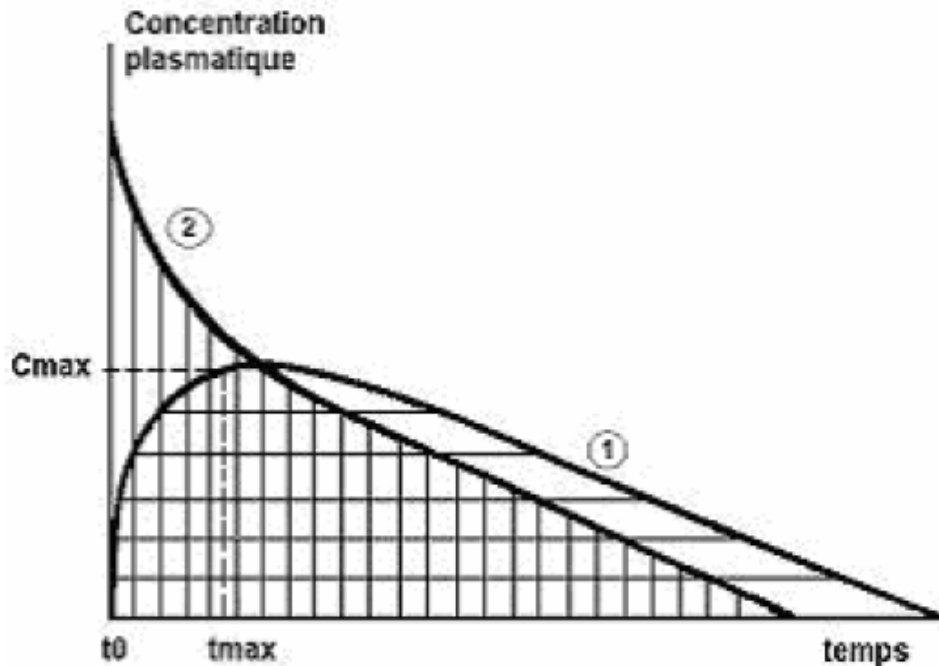
REDUCED ABSORPTION	DELAYED ABSORPTION	INCREASED ABSORPTION
Ampicillin	Acetaminophen	Carbamazepine
Aspirin	Aspirin	Diazepam
Atenolol	Cephalosporins	Griseofulvin
Captopril	Sulfonamides	Labetalol
Hydrochlorothiazide	Diclofenac	Metoprolol
Tetracyclines	Digoxin	Propranolol
Iron	Furosemide	Nitrofurantoin
Levodopa	Valproate	
Penicillamine		
Sotalol		
Warfarin		

COMMENT QUANTIFIER L'ABSORPTION ???????

F: La BIODISPONIBILITE

La quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède.

$$F = \frac{\text{AUC orale} \times \text{dose i.v.}}{\text{AUC i.v.} \times \text{dose orale}}$$



Courbe 1 : Concentration plasmatique après prise orale.
La pente du tracé de l'augmentation des concentrations de t0 à tmax traduit la vitesse de résorption

Courbe 2 : Concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose.

Le rapport de l'aire sous la courbe 1 per os sur l'aire sous la courbe 2 i.v. permet de calculer la biodisponibilité absolue

$$\left(\frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{i.v.}}} \right)$$

2- Distribution

- Une fois absorbé, le PA doit être distribué pour atteindre et agir au niveau de son site d'action.



DISTRIBUTION

- Une fois absorbé, le PA doit être distribué pour atteindre et agir au niveau de son site d'action.
- Ce transport vers les sites d'action est effectué via le sang. Aussi, on aura :
 - Phase plasmatique.
 - Phase tissulaire.



PHASE PLASMATIQUE



$$K_a = \frac{[P - M]}{[P] \times [M]} = \text{Cte D'AFFINITE}$$

- Au niveau sanguin:

- PA libre.
- PA lié de façon **réversible** aux protéines plasmatiques, et formant un complexe [PA-protéine].

- **Problème.**

- **Seule la fraction libre** du médicament **diffuse** vers l'organe ou le tissu cible et peut être **active**.

- **La fraction liée aux protéines plasmatiques** est une **forme de stockage ou de transport** du médicament



FIXATION AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

○ Proteines

- L'albumine
- L' α_1 glycoprotéine acide
- Les globulines (α , β , γ)
- Les lipoprotéines [HDL-LDL-VLDL].

○ Albumine

- Principale protéine de fixation. 50-68 %des PT
- Affinité élevé
- Saturation possible.
- Compétition.
- Seule à fixer les méd. Ac. Faible. Valproïque. Warfarine

	Médicament acide faible	Médicament base faible
Protéines impliquées dans la fixation	Albumine	α_1 glycoprotéine acide ++ albumine +
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Peu de sites	Beaucoup de sites
Possibilité d'interaction médicamenteuse	Possible	Peu probable

FIXATION AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

Pourcentage de liaison	Classification	Exemples
> 75 %	Médicaments fortement fixés	Dicoumarol (99%) Warfarine (99%)
Entre 45%-75%	Médicaments moyennement fixés	Phénobarbital (50%) Pénicilline G (50%)
< 45 %	Médicaments faiblement fixés	Paracétamol (40%) Isoniazide (0%)



FACTEURS INFLUENÇANT LA FIXATION PROTÉIQUE:

- Modification des concentrations en protéines plasmatiques.
 - **Hypoalbuminémie**: IH. IR.
 - **↑↑↑ α-Gp.Acide**. Arthrite rhumatoïde. IDM.
- Interactions avec les substances endogènes.
 - **Bilirubine - Acides Gras** → Diminution de la fixation aux protéines.
- Les interactions médicamenteuses.
 - AVK type **Warfarine** et **AINS**. **Compétition**



PHASE TISSULAIRE

- Correspond à la diffusion des médicaments dans l'ensemble des tissus et compartiments liquidiens (site d'action, organes de biotransformation, et d'excrétion, autres tissus...)
- C'est la forme libre du médicament qui diffuse vers les tissus et qui représente la forme active
- La diffusion tissulaire d'un médicament sera d'autant plus importante que la concentration plasmatique du médicament sous forme libre sera élevée.



FACTEURS INFLUENÇANT LA DISTRIBUTION TISSULAIRE

1- **Fixation aux protéines plasmatiques** : **Facteur limitant.**

2- **Caractéristiques physico-chimiques du PA:**

- Seule la fraction **liposoluble** et **non ionisée** traverse la membrane cellulaire
- Etat d'ionisation : pKa du PA et pH du milieu.
- Ks élevé → Liposolubilité importante

3- **Irrigation des organes et distribution tissulaire :**

- **Organes +++irrigués** : Foie, Reins, Cœur, Poumons, Cerveau.
- **Organes peu irrigués** : Os, Peau , Graisses...

4- **Affinité particulière:**

- **Foie:** Métabolisme. **Reins:** Excrétion.



Résumé :

Un médicament est d'autant mieux distribué qu'il présente:

- ✚ Une faible fixation aux protéines plasmatiques,
- ✚ Une forte affinité pour les protéines tissulaires,
- ✚ Une liposolubilité importante,
- ✚ Bonne irrigation des tissus ou des organes concernés,



Passage particulier des médicaments :

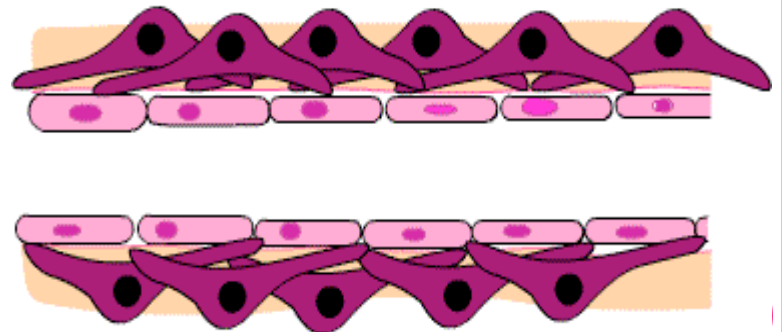
1. Passage des médicaments dans le SNC:

La barrière hémato – encéphalique isole partiellement le système nerveux central de la circulation sanguine pour protéger les cellules nerveuses d'influences externes

➤ Seuls les PA actifs liposolubles non ionisés traversent cette barrière

Pas de pores dans l' endothélium comme c'est le cas dans les autres tissus + couche astrocytaire barrière étanche.

Les capillaires sanguins ont une structure spéciale qui leur permet de jouer le rôle d'un filtre sélectif. Ainsi, seuls certains médicaments sont capables de pénétrer dans le cerveau pour y exercer leur effet.



Passage particulier des médicaments :

2. Passage des médicaments à travers le placenta :

- Le placenta: Barrière foeto-placentaire: **Euphémisme**.
- Passage: $PM < 600$, qq soit pH, Pka, degré d'ionisation.
 - Molécules lipophiles: Traversent rapidement.
 - Molécules ionisées et polaires: Exposition du foetus limitée
- Grosses molécules ne traversent pas.
Ex. **HBPM**, n'affecte pas le foetus, pas de risque hémorragique.
- Barrière foeto-placentaire: Rôle de ralentisseur du transfert des médicaments vers le foetus.



COMMENT QUANTIFIER LA DISTRIBUTION ??????

○ **Volume de distribution** ○ $V_d = M / C_m$

○ Volume théorique fictif (apparent) dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être à la même concentration que celle plasmatique (C_m)

Vd (l/kg)	Compartiment de distribution	Médicaments
0.05	Plasma	PM. Héparine-Insuline Forte liaison aux Proteines plasmatiques Warfarine- Aspirine
~0.20	Eau extracellulaire	Théophylline-Pénicilline
~0.55	Eau totale	Ethanol- Paracétamol- Aténolol.
2-10	Stocké ou lié spécifiquement dans certains tissus	Morphine- Propranolol- Imipramine

THE END

