



PHARMACOLOGIE GENERALE

CHAPITRE 4: PHARMACOCINETIQUE

*[La pharmacocinétique est l'étude des phénomènes qui concernent le **devenir de la substance** médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la **concentration** de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration **dans le temps**]*

Réalisation et Présentation:

BEROUAL K. : beroualk@yahoo.fr

Révision et Participation :

TORCHE S. : s.torche17@gmail.com

Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub

Université des Frères Mentouri Constantine1

2020-2021

Sous chapitre IV. I : Initiation à la pharmacocinétique

SOMMAIRE	1a
OBJECTIFS	2a
IV.I. Notions de base	2a
1. Introduction	2a
2. Passage des médicaments à travers les membranes cellulaires	3a
2.1. Membrane cellulaire	3a
2.2. Mécanismes de transport transmembranaire des médicaments	4a
2.2.1. Transport passif	4a
2.2.1.1. Diffusion simple ou passive	4a
2.2.1.2. Filtration	6a+
2.2.1.3. Diffusion facilitée	7a
2.2.1.4. Pinocytose	7a
2.2.2. Transport actif	7a
2.2.2.1. Cas particulier d'eau	8a
2.2.2.2. Protéines réceptrices	9a
3. Biodisponibilité et Bioéquivalence	9a
3.1. Evaluation de la biodisponibilité	10a
1.3.1.1. Biodisponibilité absolue	11a
1.3.1.2. Biodisponibilité relative	11a

« Pour l'intérêt général, vous pouvez contribuer à l'optimisation des données de chaque chapitre, et à signaler les éventuelles erreurs survenues ; vos suggestions identifiées seront traitées, pour améliorer et enrichir les informations de cet enseignement, on reste à l'écoute »

OBJECTIFS

- Décrire les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme
- Définir les principaux mécanismes de passages transmembranaires des médicaments
- Expliquer les facteurs influençant le passage transmembranaire des médicaments
- Etre capable à partir des caractéristiques physicochimiques d'un principe actif d'expliquer sa capacité à franchir les membranes plasmiques

IV.I. Notions de base

1. Introduction

Pour qu'un médicament puisse exercer son effet thérapeutique, il est indispensable que le principe actif atteigne son site d'action. Le devenir du médicament dans l'organisme est donc aussi important que son action pharmacologique.

La pharmacocinétique c'est l'étude **quantitative et qualitative du devenir** d'une substance active contenue dans un médicament après son administration (introduction par l'une des voies d'administration) dans l'organisme en **fonction du temps**.

C'est l'un des piliers de la pharmacologie.

L'objectif de la pharmacocinétique est l'optimisation des schémas thérapeutiques. Il est ainsi possible de définir la forme galénique, la fréquence et la voie d'administration qui permettront d'atteindre chez l'organisme vivant malade des concentrations sanguines en principe actif efficaces tout en minimisant la survenue d'effets indésirables. En médecine vétérinaire, son intérêt est finalement de pouvoir adapter **les posologies** chez les différentes espèces pour son utilisation future.

Elle traite plusieurs étapes, de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments dans des organismes divers. (Tableau I)

Ces étapes peuvent se réaliser toutes ou non, se succéder dans cet ordre ou non, se réaliser séparément ou en même temps.

Tableau I: Paramètres pharmacocinétiques

ETAPES	PARAMÈTRES
1 ABSORPTION	Biodisponibilité
2 DISTRIBUTION	Volume de distribution, % de liaison aux protéines plasmatiques
3 MÉTABOLISME	Clairance
4 EXCRÉTION/ELIMINATION	Temps de demi-vie

Pour qu'au moins une de ces phases puisse avoir lieu, la molécule du principe actif (PA) est confrontée à chaque fois à ce qu'on appelle les "Barrières biologiques". Elles sont représentées par les membranes cytoplasmiques de tous les tissus de l'organisme (tube digestif, paroi vasculaire, foie, rein) qui séparent des espaces aqueux qu'on appelle "compartiments".

Les principaux compartiments sont: le plasma, le liquide interstitiel, le liquide intracytoplasmique, le liquide céphalo-rachidien

2. Passage des médicaments à travers les membranes cellulaires

2.1. Membrane cellulaire (Rappel)

La membrane cellulaire est une double couche de phosphoglycérolipides:

-L'intérieur est constitué par les queues des phosphoglycérolipides c'est la partie hydrophobe

-L'extérieur est constitué par les têtes des phosphoglycérolipides, les protéines externes et les chaînes glucidiques latérales ce sont la partie hydrophile

La membrane plasmique est une mosaïque fluide de phospholipides (60%) et de protéines (40%). Elle présente une perméabilité sélective:

- Les molécules hydrophobes ou apolaires (lipophiles), peuvent traverser facilement la membrane
- Les molécules hydrophiles ou polaires (lipophobes) ont besoin de système de transport assuré par les protéines de la membrane

La capacité de traverser la double couche phospholipidique est indispensable à l'absorption de la molécule du PA et sa distribution dans les différents tissus et espaces intracellulaires.

2.2. Mécanismes de transport transmembranaire des médicaments

Compte tenu de cette structure le transfert à travers les membranes biologique pourra se faire selon 2 principaux processus:

- Transport passif
- Transport actif

2.2.1. Transport passif

Le transport passif est représenté par

- La diffusion simple ou passive
- La filtration
- La diffusion facilitée
- La pinocytose

2.2.1.1. Diffusion simple ou passive

C'est le mode de passage le plus important (**figure.1a**), il est estimé à 90 % pour le transfert des médicaments. Il est conditionné par 04 paramètres:

- Le gradient de concentration
- La lipophilie et la taille de la molécule
- La fraction non ionisée de la molécule et son Pk_a
- Le pH de milieu

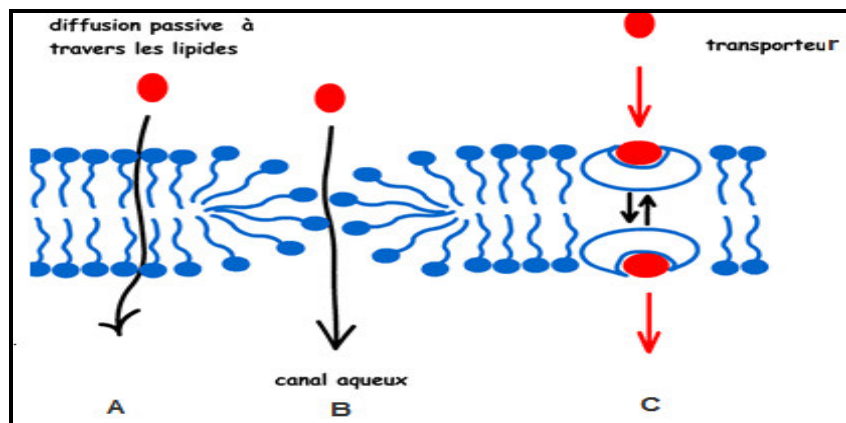


Figure.1: Diffusion passive (à travers les lipides, B: filtration, C:diffusion facilitée)

A) Gradient de concentration

La pénétration des molécules à travers le film lipo-protéique s'effectue par simple dissolution, le passage transmembranaire se fait essentiellement à la suite de différence de concentration entre les deux faces de la membrane "gradient de concentration"; les molécules dissoutes passent du milieu le plus concentré vers le moins concentré, jusqu'à ce que les concentrations de part et d'autre de la membrane s'équilibrent. Ce passage ne nécessite pas d'énergie.

B) Lipophilie

Le caractère **lipophile** et **hydrophile** (ou hydrophobe et lipophobe) se définit par la solubilité des molécules dans des milieux de faible polarité ou inversement de polarité élevée. Le plasma sanguin, le liquide interstitiel et le cytoplasme constituent des milieux aqueux de polarité élevée (favorisent l'ionisation des molécules) tandis que les lipides, au moins à l'intérieur d'une couche membranaire et la graisse sont des milieux apolaires.

Donc, la lipophilie est exprimée par le degré de liposolubilité de la molécule, c'est à dire sa capacité à se fondre dans la fraction lipidique de la membrane.

*****Les molécules hydrosolubles** (très ionisables, polaires) exp: Na^+ , K^+ , Cl^- , glucose, protéines, pénètrent très peu ce qui explique par exemple la mauvaise absorption des acides forts, type Streptomycine par voie digestive

*** Les substances qui pénètrent le plus rapidement à travers les membranes sont des substances **liposolubles** et **de faible taille** exemple: les vitamines liposolubles, les hormones, O_2 , CO_2 , N_2)

C) Ionisation

L'eau est un solvant polaire et les molécules dissoutes dans l'eau sont ionisées et donc **incapables** de passer la membrane cellulaire. Seule la forme non ionisée d'un médicament si elle est suffisamment liposoluble est capable de passer la membrane cellulaire.

L'état d'ionisation dépend du pK_a (qui exprime la constant de dissociation de la molécule) et du pH du milieu. Le pK_a est défini comme étant le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme ionisée et 50% sous forme non ionisée.

Le rapport **forme ionisée/forme non ionisée** est défini par l'équation d'Henderson-Hasselbalch.

Pour une base faible (B): $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HB}^+]}{[\text{B}]}$

Pour un acide faible (A): $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve le médicament son rapport (fraction ionisée/ fraction non ionisée) vari et donc sa résorption est variable. (Chez l'homme adulte, le pH du plasma est 7.4, au niveau de l'estomac:2, au niveau de jéjunum : 8).

~Pour **un acide faible**:

-À pH alcalin **l'ionisation est importante** d'où une fraction ionisée plus grande ce qui limitera le passage transmembranaire de cette substance

-À pH acide **l'ionisation est faible**, la fraction non ionisée est plus importante, le médicament franchira mieux les membranes cellulaires

~Pour **une base faible**, on observera l'inverse:

-À pH alcalin, **l'ionisation est faible**, le médicament traversera bien les membranes cellulaires

-À pH acide, **l'ionisation sera plus importante** d'où une fraction ionisée plus importante, le médicament passera mal les membranes cellulaires

*** La diffusion simple permet le passage des molécules **liposolubles, apolaire et non ionisée**, elle se réalise **selon un gradient de concentration, sans énergie, sans transporteur spécifique** et c'est un phénomène **non saturable**

2.2.1.2. Filtration

C'est un transport qui se réalise tout simplement à travers les pores membranaires, il concerne les molécules **hydrosolubles**, de **petite taille** et de **faible poids moléculaire**: eau, urée, ions (K^+ , Cl^-).

C'est au niveau des capillaires sanguins que les pores sont les plus nombreux ils ont le diamètre le plus important, notamment au niveau des reins: la filtration glomérulaire est une voie d'élimination essentielle des médicaments et des toxiques (**figure.1b**).

2.2.1.3. Diffusion facilitée

La diffusion facilitée se distingue de la **diffusion simple** par une **vitesse supérieure** non proportionnelle au gradient de concentration.

Les mouvements du médicament par diffusion facilitée à travers la membrane se font **dans le sens du gradient, sans énergie** et sont facilités par un **transporteur** spécifique (protéine membranaire transporteuse) soumis aux phénomènes de saturation ou de compétition (interactions médicamenteuses possibles) (figure.1c)

2.2.1.4. Pinocytose

La pinocytose est un processus de transport important dans les cellules des mammifères, en particulier dans les cellules épithéliales intestinales et les cellules tubulaires rénales.

Elle correspond à une invagination de la membrane cellulaire pour englober par exemple une **gouttelette lipidique** dont le contenu est ensuite intégré au cytoplasme; elle est assez analogue à la phagocytose qui se produit pour les éléments solides.

2.2.2. Transport actif

De nombreuses molécules naturelles (acides amines, ions Mg^{+2} , Ca^{+2} , sucres) traversent les membranes grâce à l'intervention d'une **molécule transporteuse spécifique**. Ce processus **nécessite de l'énergie contre un gradient de concentration**, c'est-à-dire que la concentration du composé peut être supérieure de l'autre côté de la membrane considérée. C'est un phénomène saturable, il peut être inhibé ou soumis à une compétition entre les molécules transportées (interactions médicamenteuses possibles).

La formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée (figure.ci dessous).

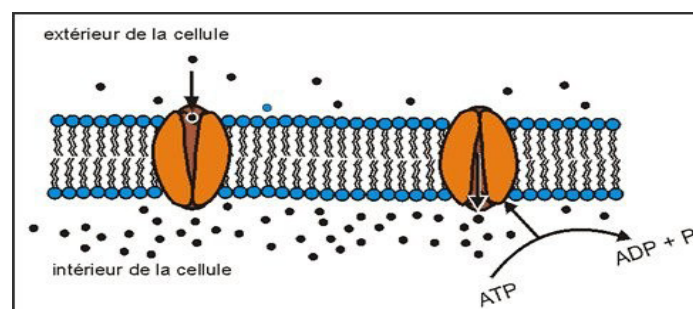


Figure.2: Transport actif

2.2.2.1. Cas particulier d'eau

C'est une molécule très polaire, mais de très petite taille qui dans certaines membranes très fluides, elle peut traverser lentement, mais dans la plupart des cas, la molécule d'eau nécessite une protéine de transport. Ex: Aquaporines : canaux protéiques qui facilitent le passage de la molécule d'eau (figure suivante).

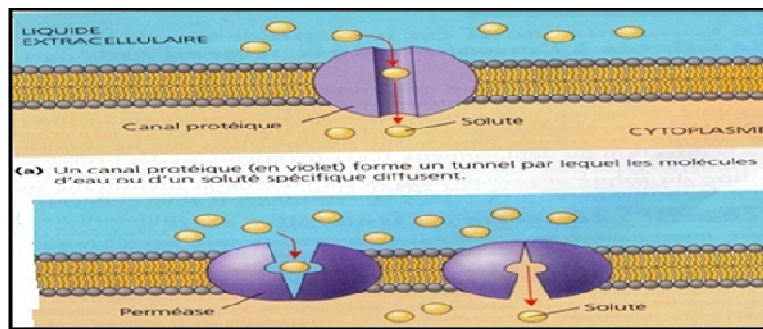


Figure.3: Récepteur protéine de transport

***Les protéines de transport sont généralement très sélectives. Ex: Le passage du Glucose dans les globules rouges : ce mécanisme utilise des protéines très spécifiques qui ne laissent passer aucun autre isomère du glucose (figure.4).

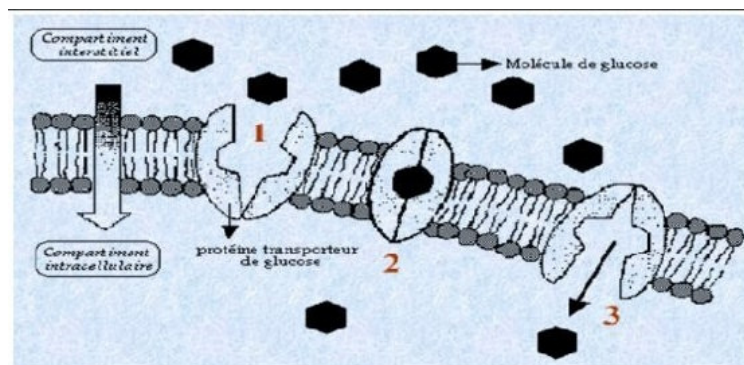


Figure.4: Protéine transporteuse spécifique au glucose

2.2.2.2. Protéines réceptrices

Une protéine membranaire peut porter un site de liaison dont la forme épouse celle d'un messenger chimique, comme par exemple une hormone.

Le messenger (stimuli) peut entraîner un changement de la conformation de la protéine (réceptrice), suite à cela, la partie cytoplasmique de la protéine déclenche une cascade de réactions chimiques dans la cellule et permet le passage de la molécule

Ex: l'intervention de l'Insuline pour le passage du Glucose dans les cellules de l'organisme (Sauf dans le cas de la cellule nerveuse et le globule rouge).

1.3. Biodisponibilité, Bioéquivalence

Seulement une fraction de la quantité administrée est résorbée et atteint les sites d'action biologiques ou toxiques.

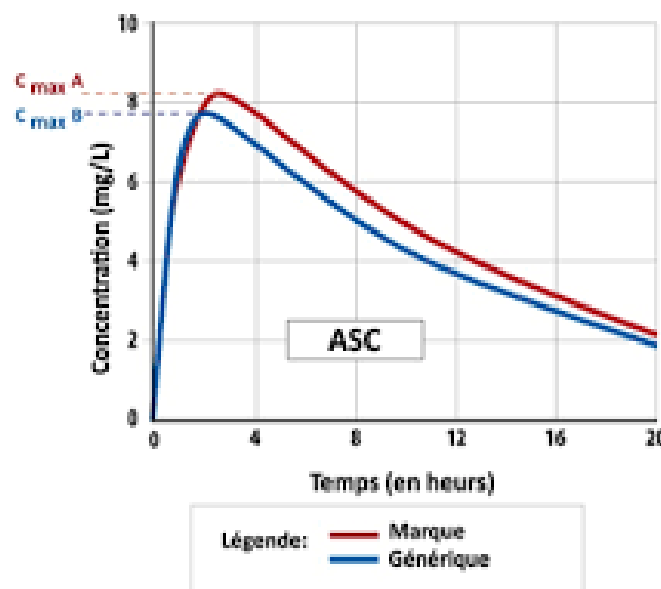
- **La biodisponibilité** d'un xénobiotique correspond à la **quantité** de principe actif libérée de la forme pharmaceutique ou (la **fraction de la dose** administrée) qui parvient dans la circulation générale **et à la vitesse** avec laquelle elle y parvient.

- **La bioéquivalence** s'applique à un principe actif dans une forme galénique donnée et ne vaut que pour une voie d'administration précise.

La quantité est évaluée par l'AUC. La vitesse est évaluée par : Tmax et Cmax.

Deux spécialités pharmaceutiques seront dites **bio équivalentes** si elles procurent dans l'organisme **des courbes d'évolution** des concentrations dans le temps similaires.

Deux principes actifs sont dits **bio équivalents** lorsque, administrés à la même concentration, ils engendrent normalement **les mêmes effets**.



C_{max}: concentration maximale;

(ASC) surface totale de l'aire sous la courbe de la concentration

Figure 5 : Courbes de concentration plasmatiques de deux médicaments bioéquivalents

1.3.1. Evaluation de la biodisponibilité

On appelle biodisponibilité d'un médicament le rapport entre **la quantité de principe actif** atteignant la circulation sanguine générale et **la quantité administrée**.

On y associe **la vitesse** avec laquelle il l'atteint et la **concentration maximale** obtenue. Elle est donc exprimée par trois paramètres.

La biodisponibilité décrit comment un principe actif devient **disponible** pour produire son action biologique

La biodisponibilité (rapport des quantités) est dénotée par la lettre F ; elle s'exprime par un pourcentage ($F\%$).

La Biodisponibilité peut prendre toutes les valeurs comprises entre 1 (biodisponibilité nulle) et 100 (biodisponibilité totale).

Par définition, un médicament administré par **voie intraveineuse** aura une **biodisponibilité** absolue de 1 ($F=1$), soit 100 % (absorption totale).

NB : La courbe après administration **I.V.**, décrit la **disparition du médicament** du compartiment plasmatique. Celle-ci est due à la distribution du médicament dans d'autres compartiments et à son élimination.

Après administration per os (**orale**), la courbe est **biphasique** : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa distribution et à son élimination. Le point où la **concentration est maximale** correspond à un **équilibre** entre la quantité de médicament qui est **résorbée** et celle qui **disparaît** du plasma.

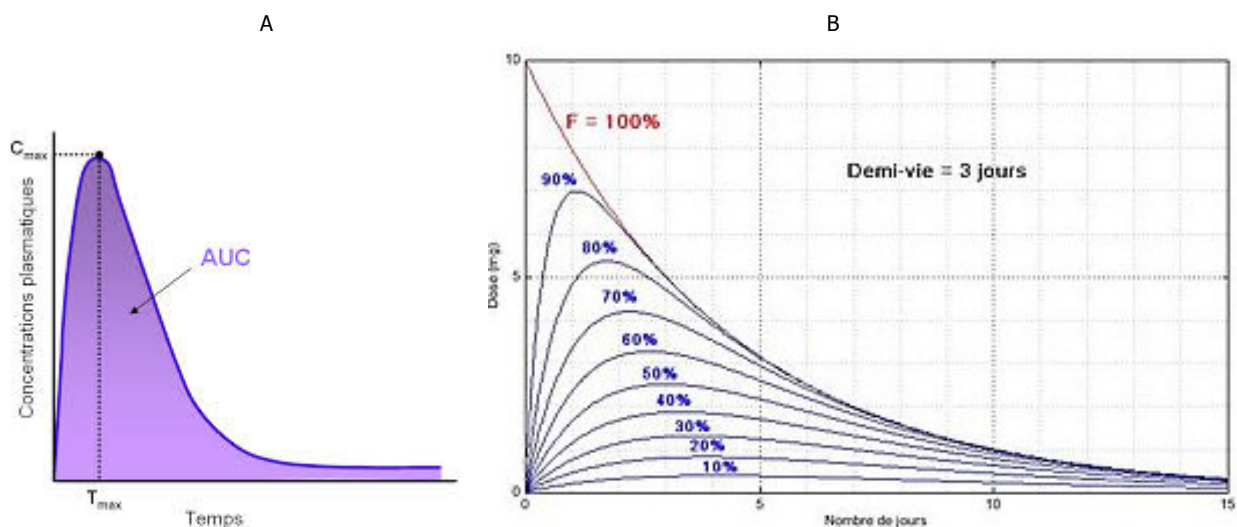


Figure 5 : A ; Surface sous la courbe et B ; Evaluation de la biodisponibilité absolue

***Pourquoi connaître la biodisponibilité ?

La dose administrée (dose externe) n'est pas forcément égale à la dose qui va réellement agir encore appelée dose interne. Le thérapeute veut connaître l'exposition réelle de son patient qui est liée à la dose interne; la relation entre la dose administrée et la dose interne est donnée par le facteur de biodisponibilité. La mesure de la biodisponibilité est également informative pour les médicaments administrés localement afin d'anticiper la présence ou non d'effet systémiques ou de résidus de médicament pour la médecine vétérinaire. Il existe deux types de biodisponibilité absolue et relative:

1.3.1.1. Biodisponibilité absolue

La biodisponibilité absolue permet de définir le rapport de la quantité de principe actif résorbé par une voie quelconque par comparaison à la voie intraveineuse ($F\% = 100\%$: *abs totale*) = le rapport de la surface sous la courbe « AUC » de la voie donnée et celle de l'IV (même dose). Son estimation implique la comparaison de l'exposition après une administration extravasculaire avec celle qui est obtenue avec une voie intraveineuse qui sert de référence (car présumée être de 100% ce qui est généralement le cas).

EX : Biodisponibilité absolue voie orale :

$$F = \frac{\text{AUC orale}}{\text{AUC i.v.}} \quad \text{pour une même dose administrée pour les deux voies}$$

Si l'identité des doses pour les deux voies n'a pas été possible :

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

1.3.1.2. Biodisponibilité relative

La biodisponibilité relative implique de comparer plusieurs présentations galéniques d'un même médicament = le rapport de la surface sous la courbe AUC des concentrations plasmatiques d'une forme donnée et de la forme habituelle utilisée – *sans faire référence à la voie IV*

Le but d'une biodisponibilité relative est de comparer, relativement, 2 biodisponibilités en vue par exemple, de choisir la meilleure modalité d'administration (à jeun ou dans la nourriture par exemple).