

CHAPITRE 3 : PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE :

I.LA PHARMACOCINETIQUE :

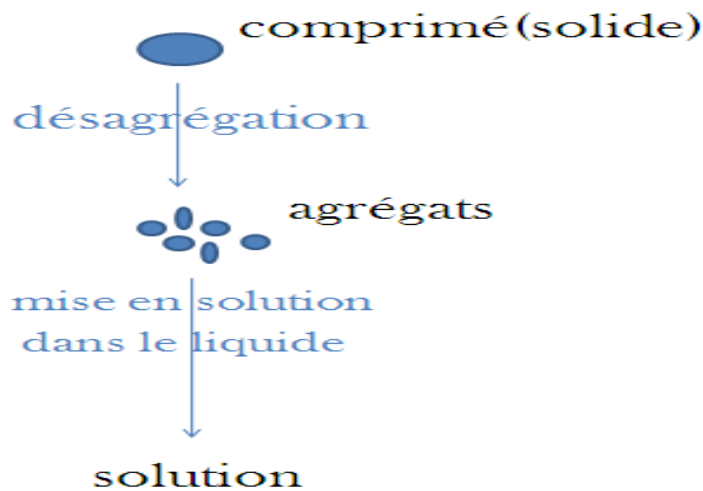
1. DEFINITION :

La pharmacocinétique est l'étude de devenir du médicament dans l'organisme . Elle comporte quatre étapes : absorption, distribution, métabolisme et l'élimination du produit.

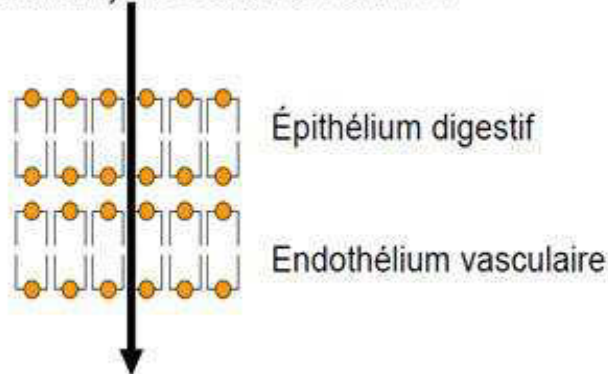
1.1. Résorption :

La résorption est le passage du médicament de son site d'application (quel que soit son lieu d'administration) à la circulation générale. Dans le cas de la voie orale, après libération du principe actif de sa forme pharmaceutique, le médicament passe du tube digestif dans la circulation générale en traversant la muqueuse digestive et l'épithélium vasculaire.

Étape de dissolution



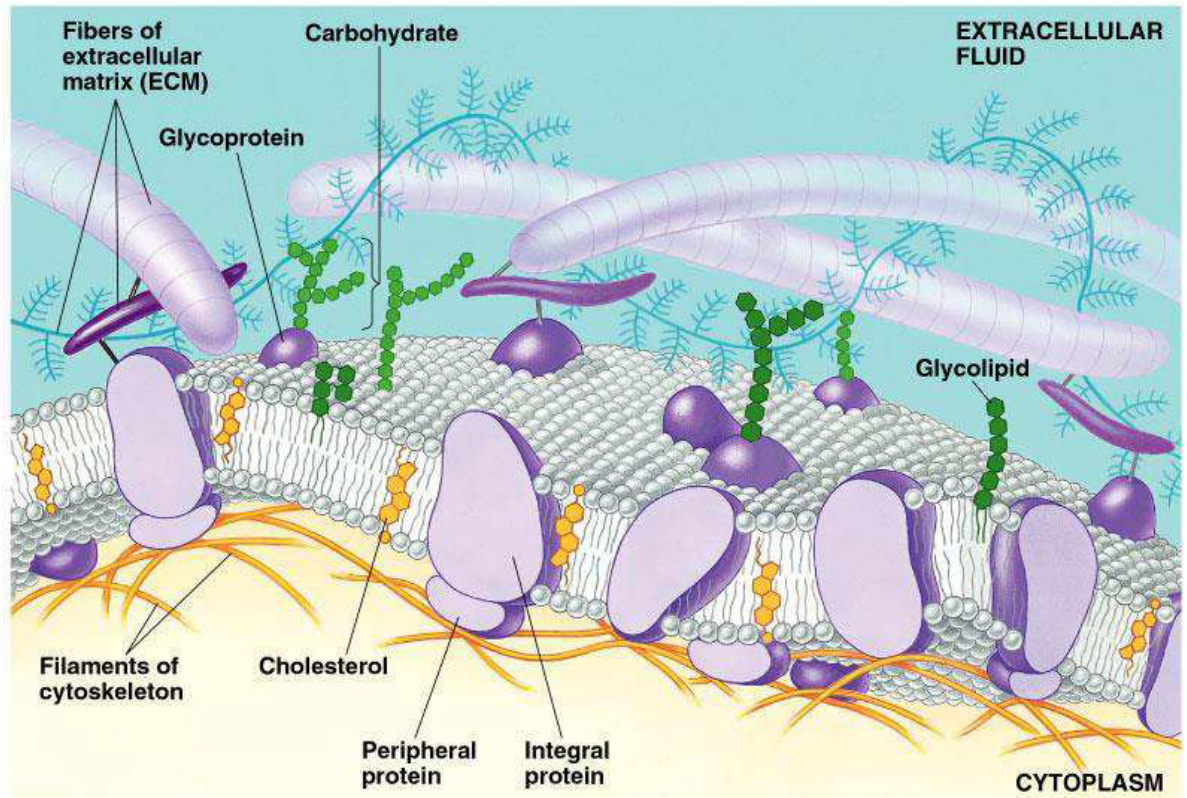
- libération, dissolution du PA



Résorption = passage dans la circulation sanguine

***Les facteurs conditionnant le passage des médicaments à travers les membranes de l'organisme:**

- ▶ Il y a deux facteurs qui conditionnent le passage des Mdt dans le sang:
- ▶ **-1les caractéristiques physico-chimiques du Mdt:** la molécule est elle **hydrophile, lipophile, ionisable**
 - hydrophile**: soluble dans l'eau, elle suit l'eau dans l'organisme. Si sa masse moléculaire le lui permet, elle pénétrera dans les cellules, par les pores.
 - lipophile**: elle peut franchir librement une membrane cellulaire (lipophile) au travers de **la bicouche phospholipidique**
 - ionisable**: il s'agit de la capacité de la molécule de se transformer en ion
- ▶ **Il-la structure particulière de la membrane plasmique:** la membrane plasmique est une bicouche phospholipidique qui entoure toutes les cellules, elle comprend: une double couche lipidique, des structures protéiques, et d'une trentaine d'enzymes dont l'ATPase, qui fournit l'énergie nécessaire aux échanges



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

La fonction de la membrane plasmique est de contrôler les échanges cellulaires. Elle permet le transfert des ions (Na^+ , K^+ ,...) de molécules organiques (glucose et acides aminés) et de molécules spécifiques (médicament)

La double couche est interrompue par des pores ou canaux, de dimension variable, qui permettent les échanges. Ils peuvent se former et s'ouvrir pour laisser passer certains constituants. Ces échanges se font également à l'aide de protéines contenues dans la membrane et qui servent de transporteurs.

Différents types de transport des médicaments à travers les membranes:

Le mdt utilisera les systèmes de transport des molécules physiologiques:

❖ 1-Diffusion passive:

Pour diffuser passivement à travers la membrane, de nature lipidique, les molécules doivent être liposolubles et non ionisées.

Les médicaments sont le plus souvent des acides ou des bases faibles.

Ces médicaments existent donc sous 2 formes ionisées et non ionisées.

Seule cette dernière franchit les membranes.

- ▶ Un acide faible sous forme non ionisée, en milieu acide et son absorption sera favorisée dans l'estomac.
- ▶ A l'inverse, une base faible, très fortement ionisée en milieu acide, ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac mais sera absorbée au niveau intestinal où le pH est plus élevé basique.
- ▶ C'est le mode de transport le plus fréquent pour les drogues. Il existe un gradient de concentration de part et d'autre de la membrane plasmique. Ce transport suit la loi de Fick (passage du milieu le plus concentré vers le moins concentré)
- ▶ Ce processus va dans le sens d'un gradient de concentration.
- ▶ Il ne consomme donc pas d'énergie.
- ▶ Il n'est pas spécifique d'un médicament, n'est pas saturable, pas de phénomène de compétition.
- ▶ Dépend de la masse molaire de la substance médicamenteuse.

2-DIFFUSION FACILITÉE:

- ✓ Se fait dans le sens du gradient de concentration, à l'aide d'un transporteur.
- ✓ Ne nécessite pas d'énergie
- ✓ Phénomène spécifique et saturable
- ✓ Il concerne des molécules non ionisées, liposolubles

3-TRANSPORT ACTIF:

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

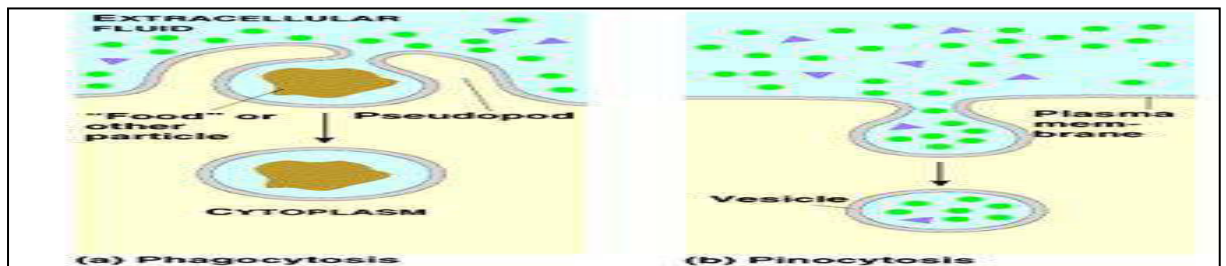
Les principales caractéristiques de ce processus sont les suivantes :

- ✓ Contre le gradient de concentration, à l'aide d'un transporteur (protéine qui permet le passage de la molécule à travers la membrane)
- ✓ Nécessite de l'énergie l'ATP
- ✓ Transport saturable et spécifique: le nombre de transporteurs est limité, de même que l'utilisation d'énergie
- ✓ Parmi les mds, les molécules proches des molécules physiologiques peuvent bénéficier de ce type de transport
- ✓ Exemple : Vitamine B12.

AUTRES MÉCANISMES :

5- **La filtration glomérulaire:** passage de l'eau et de petites molécules à travers les **pores membranaires:** passage de petites molécules dont le diamètre= ou< aux diamètres des pores

6-**la phagocytose et la pinocytose:** Il y a parfois une invagination de la membrane cellulaire qui englobe une gouttelette du milieu extérieur dont le contenu est ensuite intégré à l'hyaloplasme. La pinocytose est destinée pour des particules liquides. La phagocytose se produit pour des éléments solides. (exemple mdts: ATB)



***Quelques paramètres caractéristiques de la phase d'absorption:**

1- LA Biodisponibilité:

▶ **Définition :**

- La biodisponibilité d'un médicament correspond à la proportion de mdt qui sera biologiquement disponible pour exercer un effet thérapeutique
- C' est le pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.
- La biodisponibilité est caractéristique d'un médicament donné: elle est variable en fonction de la voie d'administration et de la forme galénique utilisée
- Ex : biodisponibilité = 60% ; 60% de la dose à administrer est présente dans la circulation générale

2- La Bioéquivalence:

- ▶ Deux mdts sont dits « bioéquivalents » quand ils ont un profil pharmacocinétique identique (les génériques)

1.2-La distribution des médicaments :

La diffusion est la répartition du médicament dans l'ensemble de l'organisme.

Elle se fait en 2 temps :

- Le transport du médicament dans le sang ou transport plasmatique.

-La diffusion tissulaire c.à.d. le passage du médicament du sang vers les tissus et organes.

1) **Transport plasmatique :**

A. **Liaison protéique:**

- ❑ La liaison médicament-protéine plasmatique est une liaison **réversible.**
- ❑ Il existe de **nombreuses protéines** dans le plasma : albumines, globulines, glycoprotéines et lipoprotéines.
- ❑ **L'albumine** est la plus importante sur le plan quantitatif et fixe, un très grand nombre de médicaments, de façon non spécifique.
- ❑ Enfant – sujet âgé : la fixation protéique est plus faible. La forme libre sera plus importante et l'activité sera augmentée adaptation de la posologie
- ❑ Insuffisance rénale ou hépatique : la fixation protéique est plus faible Adaptation de la posologie

B. Fixation au niveau des éléments figurés:

- Moins importante que la fixation sur les protéines plasmatiques.
- Les leucocytes n'interviennent pas dans le transport des médicaments contrairement aux **hématies:**

les mdts concernés les immunosuppresseurs: mdts pour la greffe
exemple: la ciclosporine

2) **Diffusion tissulaire:**

- ❑ La diffusion tissulaire correspond au passage de la forme libre du médicament du sang (compartiment central) vers les tissus et organes (compartiment périphérique) dans lesquels il se fixe.
- ❑ La diffusion du médicament dépendra de l'importance de la vascularisation des tissus : le sang va apporter le médicament dans toutes les parties du corps.

On distingue 4 types de classes en fonction de la vascularisation :

- ❑ ***Classe I : tissus très vascularisés***
Cœur, cerveau, poumons, foie, reins, rate, glandes endocrines.
- ❑ ***Classe II : tissus moins irrigués***
Peau, muscles.
- ❑ ***Classe III : tissus encore moins irrigués***
Tissu adipeux, moelle osseuse.

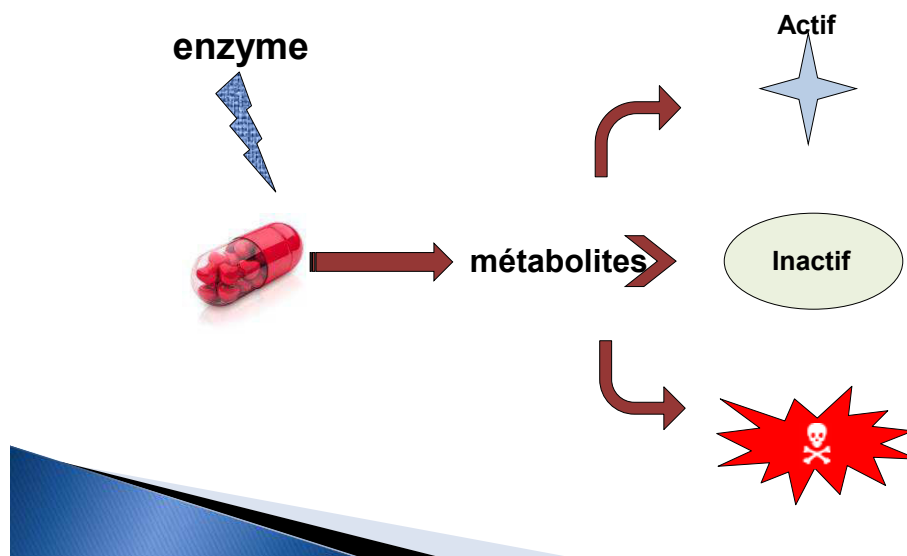
□ **Classe IV : tissus très peu irrigués**

Os, dents, tendons.

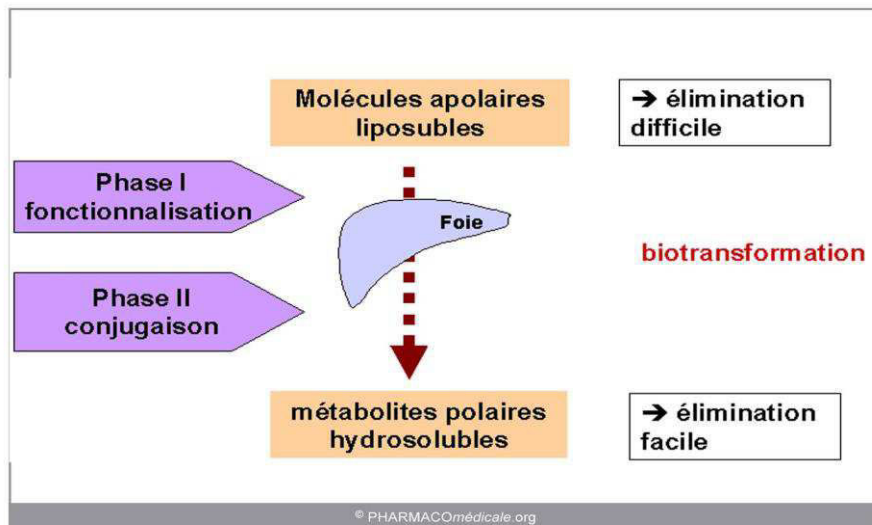
1.3. Métabolisme :

Après son absorption le médicament est distribué dans l'organisme, puis éliminé soit sous forme inchangé, soit sous forme de métabolite.

1. De quoi s'agit-il ?



Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques.



7

2. Réactions métaboliques mises en jeu



8

***Réaction de Phase I:** Modification de la structure de la molécule: elles permettent la formation d'un métabolite plus polaire (hydrophile), ce qui favorise l'élimination rénal :

- Oxydation
- Réduction
- Hydrolyses

La plupart sont réalisées essentiellement au niveau hépatique par les cytochromes P450

- ▶ Les familles CYP1, CYP2 et CYP3 sont les principales enzymes concernées par le métabolisme des médicaments

***Phase II: Ajout de groupements – conjugaison :**

- ▶ L'addition sur une molécule d'un groupement conjugué augmente son caractère hydrophile et favorise son élimination:
- ▶ les principaux groupements pouvant être fixés sont:
 - ▶ *méthyle.....méthylation
 - ▶ *acétyle.....acétylation
 - ▶ *sulfate.....sulfatation
 - ▶ *glucuronidation.....acide glucuronique

3. Lieu de la métabolisation :

Le lieu principal de la métabolisation est le FOIE car il est riche en enzymes.

La métabolisation peut aussi avoir lieu dans d'autres organes :

- ▶ Reins, Poumons, Tube digestif.

4. Conséquences de la métabolisation :

Un même médicament peut subir une ou plusieurs transformations simultanées ou successives aboutissant à la formation de nombreux métabolites.

5. quelques exemples :

Formation d'un métabolite inactif à partir d'une molécule active

Phénobarbital → hydroxyphénobarbital

Formation d'un métabolite actif à partir d'une molécule inactive

L-dopa → Dopamine

Formation de métabolite actif à partir d'une molécule active

Imipramine → Déméthylimipramine

Formation de métabolite à activité différente à partir d'une molécule active

Iproniazide (ATDépressif) → isoniazide (anti-tuberculeux)

Formation d'un métabolite toxique à partir d'une molécule active

Paracétamol → N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI)

14

6. Facteurs influençant la métabolisation :

- ▶ Age : Chez le nouveau-né le système enzymatique est peu développé d'où un risque de toxicité plus important des médicaments.
- ▶ Etats pathologiques : En cas d'insuffisance hépatique (cirrhose – hépatite), la métabolisation sera diminuée et nécessitera parfois de réduire la posologie.
- ▶ Alimentation (pamplemousse : inhibiteur enzymatique).

1.4. L'élimination :**1. Différentes voies d'élimination*****a. Élimination rénale***

- ▶ L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments. Le rein élimine la plus part des médicaments soit sous forme intact soit sous forme métabolisée.
- ▶ L'unité fonctionnelle rénale est le néphron.
- ▶ A travers ses différents segments, il permettra l'élimination des mé a.1.

a.1. La filtration glomérulaire

- ▶ La filtration glomérulaire est un processus
- ▶ de **filtration** du plasma à travers une
- ▶ **membrane semi-perméable (le glomérule), non sélective**, induisant la formation d'une **urine primitive**.

- ▶ Processus **passif**
- ▶ Seule la **fraction libre des mds** (non liée aux protéines plasmatique) **hydrosolubles** diffuse à travers le glomérule
- ▶ dicaments. Il agit par trois mécanismes différents:
a.2. La réabsorption tubulaire:
Est le passage d'une molécule de la lumière tubulaire de néphron vers le sang. Elle peut se faire selon deux mécanismes l'un **passif** et l'autre **actif**.
-mdt sous forme fraction non ionisée liposoluble

a.3. Sécrétion tubulaire

- ▶ Elle consiste à transporter les substances du liquide per tubulaire vers la lumière tubulaire.
- ▶ Processus **actif** consommant de l'énergie
- ▶ **Mdts sous forme ionisée (acide faible ou base faible)**

b. Elimination biliaire (hépatique)

- ▶ Le médicament est excrété, par la bile, dans l'intestin et **éliminé définitivement** de l'organisme dans les **matières fécales ou fèces**.

c. Elimination pulmonaire dans l'air expiré

Elle concerne les substances volatiles. Exemple : antiseptiques pulmonaires (eucalyptol).

d. Eliminations diverses

Les sécrétions lacrymales, nasales, génitales, la peau, le lait maternel et les phanères représentent des milieux dans lesquels les médicaments peuvent être éliminés; mais n'ayant qu'un volume restreint, ils ne participent qu'accessoirement à l'élimination des médicaments.

Exemples:

- ▶ Les sulfamides apparaissent dans les larmes, ainsi que la rifampicine qui est capable de les colorer en rouge.
- ▶ Les tétracyclines, "éliminées" par la salive, colorent les dents en jaune chez les enfants.
- ▶ Elimination des iodures, bromures, acide benzoïque et vitamine B1 dans la sueur.

2. Notion de demi-vie d'élimination

- ▶ La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) est le temps que l'organisme met pour éliminer la moitié de la dose administrée c.-à-d. le temps pour que la concentration plasmatique diminue de moitié.

3. Notion de clairance

La clairance (Cl) indique la capacité d'un organe à épurer totalement un volume de fluide par unité de temps (ml/mn).

- *Organisme* : Cl totale
- *Organe* : Cl hépatique (Cl_H), Cl rénale (Cl_R)

II- LA PHARMACODYNAMIQUE :

*1.Définition :Pharmacodynamie :

↳ Effets pharmacologiques des médicaments

↳ modes d'action

-L'effet d'un médicament résulte d'une interaction du médicament avec son site d'action (cible moléculaire).

2. Classification des médicaments :

*médicaments à action non spécifique : selon les propriétés physico-chimiques :exple : mdts antiacides fixent les ions H^+

*médicaments à action spécifiques : cibles cellulaires agissant sur un récepteur

3. Récepteur membranaire: cibles moléculaires des mdts:

-Les récepteurs sont de structure macromoléculaire protéique

-le récepteur [®] permet la liaison spécifique d'un médiateur qui peut être:

*Endogène (hormone, facteur de croissance)

*Mdt

-on parle de **ligand** : toute substance capable de se lier à un [®]

4. Cibles moléculaires : Les protéines cellulaires (cible protéique) représentent la quasi totalité des cibles des médicaments à action spécifique. Selon leur rôle dans la cellule, on distingue:

*protéines cibles jouant le rôle de récepteur

*protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite

*protéines cibles à rôle enzymatique : Dans ce cas, le médicament peut être un substrat de l'enzyme (destiné à combler un déficit en substrat endogène) ou un inhibiteur de l'activité enzymatique. L'inhibition peut être réversible ou irréversible.

5. Notion de Ligand :

Toute substance capable de se lier au récepteur ou toute macromolécule de l'organisme sans préjuger les conséquences de cette liaison

6. Notion d'Agoniste :

Molécules capables d'engendrer par leur liaison à un récepteur spécifique une réponse biologique comparable à celle du médiateur naturel

7. Agoniste Endogène :

- Médiateurs, neuromédiateurs, hormones

Induisent une réponse biologique en se fixant au récepteur et sont produits de façon endogène par l'organisme

8. Agoniste de Synthèse :

-Possèdent le même effet QUALITATIF que les médiateurs

- Quantitativement, l'effet engendré par liaison au récepteur peut être:

-semblable à celui du médiateur: agoniste entier

-inférieur à celui du médiateur: agoniste partiel

9. Agoniste entier :

Utilisé comme médicament pour pallier un déficit de médiateur

10. Agoniste Partiel :

Prend la place du médiateur mais stimule le récepteur plus faiblement

11. Notion d'Antagoniste :

Molécules qui en se fixant sur le récepteur ne déclenchent pas de réponse biologique mais s'opposent à l'effet du médiateur endogène

12. Antagoniste Compétitif :

Si le médicament se lie au même site que le médiateur: site orthostérique

13. Antagoniste non Compétitif : Si le médicament se lie à un autre site que le médiateur: site allostérique

Conséquence: diminution de l'affinité du récepteur pour son médiateur

III- Interaction médicamenteuses IAM d'ordre pharmacodynamique :

1.Introduction: Définitions

- **« Interaction » médicamenteuse**
 - L'effet d'un médicament est augmenté ou diminué par la présence d'un autre médicament, de nourriture, de boisson.....
 - On considère que les IAM sont des modifications des effets des mds par la prise d'un autre mdt ou une autre substance

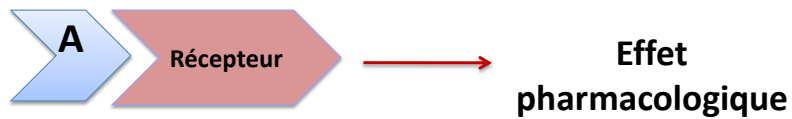
Le terme d'« interaction » est réservé pour décrire des événements se passant à l'intérieur de l'organisme.

2.Mécanismes des interactions médicamenteuses :

- La grande majorité des interactions peuvent être classées en 2 grandes catégories:
 - Interactions pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination)
 - Interactions pharmacodynamiques: les interactions sont liées aux mécanismes d'action

Les interactions pharmacodynamiques :

C- à -d par interaction au niveau du récepteur



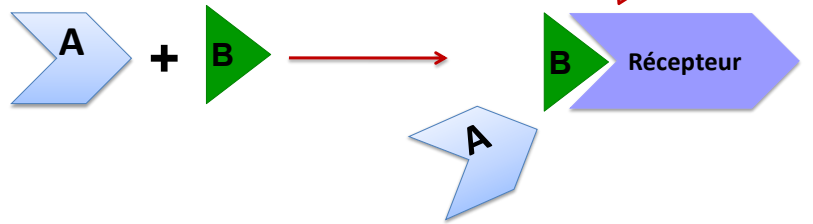
Il ne s'agit plus ici de compétition dans les mécanismes d'élimination ou de transformation des Médicaments mais bien d'action directe au niveau des **récepteurs** aux Médicaments.

Expliquées par des mécanismes d'action :

- identiques → synergie additive
- complémentaires → synergie potentialisatrice
- opposés → antagonisme

Interactions pharmacodynamiques :

A + B = effet de A diminue
ANTAGONISME

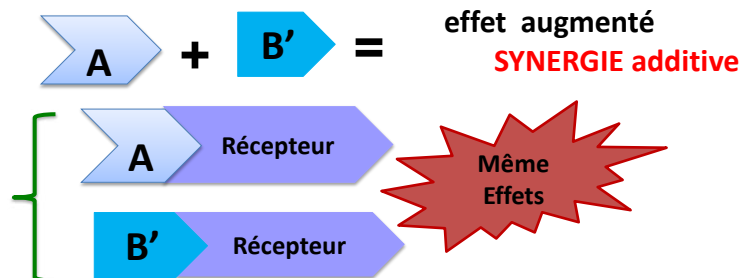


Exp : β stimulant + β bloquant

Lorsque 02 MDTS d'effet inverse peuvent se fixer sur le récepteur, on observe une diminution de l'effet recherché et **un antagonisme**.

Interactions pharmacodynamiques :

Augmentation des effets Via des mécanismes identiques

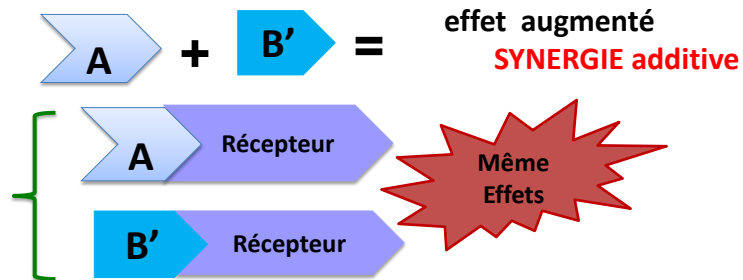


Exemple: association de deux antiasthmatiques $\beta 2$ stimulants ventoline et salbutamol

Lorsque 02 MDTS différents peuvent se fixer sur un **même récepteur**, et le stimuler tous les 02 (agonistes), on assiste à une augmentation de l'effet et à **une synergie additive**

Interactions pharmacodynamiques :

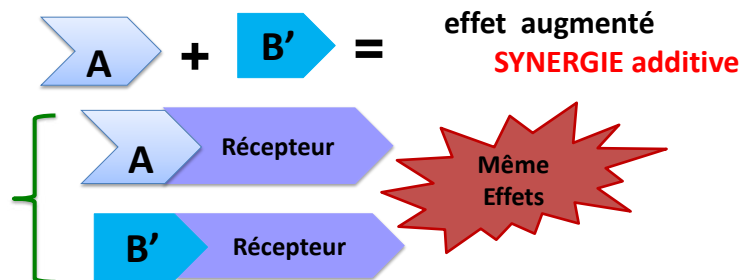
Augmentation des effets Via des mécanismes identiques



Exemple: association de deux antiasthmatiques $\beta 2$ stimulants ventoline et salbutamol

Lorsque 02 MDTs différents peuvent se fixer sur un même récepteur, et le stimuler tous les 02 (agonistes), on assiste à une augmentation de l'effet et à **une synergie additive**

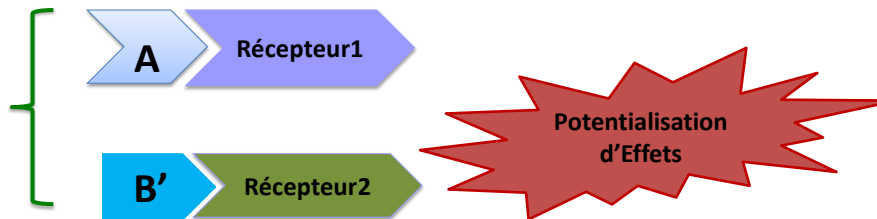
Interactions pharmacodynamiques :



Interactions pharmacodynamiques :

Augmentation des effets

Via des mécanismes différents complémentaires



synergie potentialisatrice :Exemples:

- bêta-lactamine (pénicillines)+ aminoside

Paroi

noyau

- association de deux antihypertenseurs

Lorsque 02 MDTs différents se fixent sur deux récepteurs différents, et les stimulent et exercent deux effets différents mais complémentaires, on assiste à une potentialisation de l'effet et à **une synergie potentialisatrice**

Addition, synergie, antagonisme :

- **Synergie Additive** : Effet de (A+B) = Effet A + Effet B
- **Synergie potentialisatrice** : Effet de (A+B) > Effet A + Effet B
- **Antagonisme** : Effet de (A+B) < Effet A + Effet B ou effet de A annulé

Ces 3 types d'interactions aboutissent à 2 effets :

- interaction négative (diminution de l'effet thérapeutique, augmentation des effets indésirables)
- interaction bénéfique (augmentation de l'effet thérapeutique, diminution des effets indésirables)

IV- Interaction médicamenteuses IAM d'ordre pharmacocinétique :

*Interactions pharmacocinétiques:

les 4 étapes ADME peuvent être touchées par IAM

1. Absorption:

■ Rappels sur l'absorption :

- passage du principe actif dans la circulation générale (sanguine)
- Passage à travers plusieurs muqueuses (muqueuse digestive pour la voie orale)

→ biodisponibilité du médicament

L'interaction dans cette étape peut résulter de :

■ **Modification, Action sur le pH:**

- Exemple : Antiacides et médicaments absorbés sous forme acide → Il est nécessaire de décaler les prises médicamenteuses (de 2h)*

-> **acide faibles (résorption ↘)**

ex : pénicillines

■ **Création d'une barrière physique**

- Exemple : SMECTA → administration à distance du SMECTA*

■ **Fixation à un autre médicament → complexes → absorption diminuée**

Exemple : tetracyclines et sels de calcium → il est nécessaire de décaler les prises médicamenteuses (d'au moins 2 heures si possible)

Il faut aussi séparer entre la prise du Fer et du Ca et pas avec du lait

■ **L'action de l'absorbants qui va conduire à rejeter le Mdt dans les excréments: Intérêt clinique**

Le charbon actif capte les médicaments au niveau du tube digestif et empêche leur absorption → Utilisation dans les tentatives de suicide

2. La Distribution :

■ **Rappels sur la distribution :**

Les médicaments existent sous deux formes dans le sang : fraction libre et fraction liée aux protéines plasmatiques.

Seule la fraction libre de la molécule a une action pharmacologique.

3. Métabolisme :

Le foie peut transformer le MDT en métabolites (**A'**) : cette phase met en jeu plusieurs agents: des enzymes et des transporteurs

Apparition de phénomène:

-Induction enzymatique : l'induction est un phénomène retardé et qui persiste à l'arrêt de l'inducteur pendant encore quelques jrs, exple : oestroprogestatif + rifampicine

-inhibition enzymatique : l'inhibition est un phénomènes immédiat et qui disparaît avec l'arrêt de l'inhibiteur exple : jus de pamplemousse et la prise du mdt antituberculeux (l'isoniazide),

-Compétition enzymatiques : mdt est métabolisé prioritairement

Exp : théophylline **A** + macrolides **B**

4. **L'ÉLIMINATION** :

- Rappel sur l'élimination :
 - Les médicaments ou leur métabolites sont le plus souvent éliminés par voie urinaire (autres : pulmonaire ou biliaire)
- Les médicaments commanditaires d'insuffisance rénale (médicaments néphrotoxiques et autres) peuvent diminuer l'élimination d'autres médicaments, ainsi augmenter leur concentration sanguine et donc leur activité :
- Elle se fait par:

1. Interactions par compétition pour l'élimination tubulaire :

- Certains médicaments sont éliminés activement par le rein par des transporteurs membranaires
- Deux médicaments ayant le même transporteur entrent en compétition. Il y a donc une diminution d'élimination du produit ayant la plus faible affinité pour le transporteur
- Exemple : le probénécide (BENEMIDE®) diminue l'élimination de l'amoxicilline

2. Interactions par modification du pH urinaire

- Certains médicaments comme le bicarbonate de sodium augmentent le pH urinaire
- Certains médicaments acides comme l'aspirine voient leur excrétion augmentée lors de l'augmentation du pH urinaire