# Notions générales de pharmacocinétique (ADME)

# 3 hrs d'enseignement, Etienne CHATELUT

## INTRODUCTION

**Définition de la Pharmacocinétique** : domaine de la Pharmacologie correspondant à l'étude du devenir du médicament dans l'organisme (Fig. 0)

Données pharmacocinétiques disponibles chez l'Homme:

**Concentrations plasmatiques de médicament en fonctions du temps : C(t)** (Fig.1),

La connaissance des paramètres pharmacocinétiques est importante:

- pour une **molécule en développement (avant l'Autorisation de Mise sur le Marché, AMM):** représente des éléments d'information essentiels à la décision d'en poursuivre ou non le développement, permet de fixer le schéma d'administration (voie d'administration, nombre d'administrations par jour …)
- pour un **médicament (après l'AMM):** permet de mieux identifier les patients présentant un risque de surdosage, ceux nécessitant une adaptation de la dose, voir même une contre-indication…

Un médicament subit trois grandes étapes (Fig 2) : l'absorption (A) à partir du site d'administration (si ce médicament est administré autrement que par voie intraveineuse), la distribution (D), le métabolisme (M) et l'excrétion hors de l'organisme (E) d'où le terme **ADME**. Métabolisme et excrétion constitue l'élimination.

La connaissance des mécanismes impliqués lors de ces trois étapes et des facteurs influençant ces mécanismes permettent de comprendre les sources de **variabilité** des paramètres décrivant la pharmacocinétique du médicament :

- différences pharmacocinétiques entre médicaments : médicaments hydrophiles vs. médicaments lipophiles (coefficient de partage octanol/eau Kp élevé; sa valeur est d'autant plus importante que la molécule est lipophile) ; taille du médicaments (« petite molécule » vs. anticorps monoclonaux, héparines) …
- différences pharmacocinétiques entre individus (variabilité inter-individuelle pharmacocinétique) : volontaires sains, patients avec ou sans insuffisance rénale, patients avec ou sans insuffisance hépatique, âge …

## II Distribution des médicaments

1. Définition de la distribution d'un médicament: étape de la pharmacocinétique qui décrit le passage du médicament du plasma vers les autres tissus de l'organisme; ce transfert va se dérouler également dans le sens opposé : retour du niveau tissulaire vers le plasma (Fig. 2).

Biophase : tissu(s) particulier(s) où se situe(nt) la(les) cible(s) du médicament.

2. Rôle des débits sanguins tissulaires : de façon générale, le phénomène de distribution se déroulera plus rapidement et intensément au niveau des organes les plus vascularisés (Fig. 3)

3. Le passage du médicament du plasma vers le compartiment extracellulaire des différents organes ou tissus se déroulent au niveau des espaces intercellulaires de l'endothélium des capillaires sanguins ; espaces intercellulaires suffisamment grands pour permettre le passage de la quasi totalité des médicaments (Fig. 4)

Contre-exemples : les anticorps monoclonaux, les héparines

4. Diffusion intracellulaire (Fig 5): tous les médicaments ne diffusent pas au niveau intracellulaire. La diffusion intracellulaire se déroule le plus souvent par diffusion passive et requiert donc une lipophilie suffisante du médicament
Kp, coefficient de partage octanol/eau ; sa valeur est d'autant plus importante que la molécule est lipophile
Caractéristiques de la diffusion passive : non consommatrice d'énergie, se déroule selon le gradient de concentrations, non saturable, pas de compétition possible entre médicaments
aminosides vs. stéroïdes

Pour certains médicaments : transport actif
Caractéristiques générales du transport actif : mise en jeu d'une protéine membranaire (« transporteur »), phénomène consommateur d'énergie, saturable, compétition possible entre substrats d'un même transporteur

5. Notion de barrière hémato-encéphalique (Fig 6): les cellules endothéliales des capillaires sanguins au niveau cérébral présentent des **jonctions serrées** conditionnant le passage aux mêmes conditions que celles de la diffusion intracellulaire ; de plus, au niveau de ces cellules endothéliales, les protéines d'efflux (superfamilles des ABC transporteurs = « ATP Binding Cassette proteins » ) sont exprimées de façon importante au niveau de la membrane luminale, notamment l'ABCB1 (Fig. 7)

transporteur des grands acides aminés neutres (LAT1) et lévodopa

6. Notion de « barrière placentaire » : sépare circulation sanguine maternelle et circulation sanguine fœtale, franchie par la plupart des médicaments
Ex. médicaments antivitamine K (AVK) ↔ Contre-ex. : Héparines

7. Rôle de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques :

De nombreux médicaments, et particulièrement ceux qui sont peu hydrophiles (Kp élevé), se lient aux protéines plasmatiques (albumine, globulines).
Sont définies **$f_u$, fraction libre plasmatique** (« unbound ») et $f_b$ fraction liée plasmatique (« bound ») :

$$f_u = \frac{Cu}{C} = 1 - f_b = 1 - \frac{Cb}{C}$$

où $C_u$, concentration libre plasmatique ; $C_b$, concentration liée plasmatique et C, concentration plasmatique totale : $C = C_u + C_b$

Caractéristiques générales de cette liaison :
-liaison non covalente (ex., liaison hydrophobe), suit une loi d'action de masse (MP ⇆M + P), liaison relativement faible mettant en jeu des affinités moindres que celle du médicament vis-à-vis de ses cibles ($K_d$, constante de dissociation, supérieure), réversible

-non saturable (sauf rares exceptions) ; $f_u$ sera indépendante de C (Fig. 8) car Cu << Kd

-les médicaments acides faibles [par ex. : fonction acide carboxylique, –COOH] (ex. : AVK) se lient à l'albumine (au niveau de sites particuliers), les médicaments bases faibles [par ex. : fonction amine, $-NH_2$] se lient eux-aussi sur des sites particuliers mais au niveau d'une autre protéine, l'alpha-1 glycoprotéine acide (∈ globulines).

La valeur de $f_u$ varie entre les médicaments : proche de 100% pour, par ex., les aminosides (antibiotiques particulièrement hydrophiles) ; proche de 1% pour, par ex. AVK

La valeur de $f_u$ d'un médicament peut varier d'un patient à un autre (variabilité interindividuelle) et chez un même patient (variabilité intra-individuelle):

- en fonction des concentrations en protéines plasmatiques : ex., $f_u$ des acides faibles va augmenter en cas d'hypoalbuminémie ; $f_u$ des bases faibles va diminuer en cas de syndrome inflammatoire
- si sont associés deux médicaments se fixant sur les mêmes sites (ex. AVK et AINS)

Le phénomène de fixation aux protéines plasmatiques va limiter la distribution des médicaments car seul le médicament sous forme libre (non lié aux protéines plasmatiques) peut diffuser à travers les espaces intercellulaires des capillaires sanguins (Fig. 4).

Ce phénomène doit être considérer comme une forme de « stockage » des médicaments.

## III Elimination des médicaments

### A. Principales voies d'élimination

Rénale : fraction de la dose éliminée sous forme inchangée dans les urines ($f_e$)

Hépatique : métabolisme hépatique, (sécrétion biliaire)

Trois groupes de médicaments :

-médicaments peu métabolisés (ex. aminosides, certains béta-bloquants): fe ≈ 100%
-médicaments éliminés essentiellement par voie hépatique (ex. morphine, certains béta-bloquants : ex. propranolol, métoprolol): fe ≈ 0%
-médicaments subissant les deux voies d'élimination (ex. certains béta-bloquants ayant fe ≈ 50%)

### B. Métabolisme hépatique

Le métabolisme d'un médicament consiste en une réaction biochimique (biotransformation) catalysée par une enzyme; le médicament (« **molécule mère** ») va être biotransformé en un **métabolite** (Fig. 9).

De façon générale, les métabolites formés sont plus hydrophiles que la molécule mère ce qui explique une autre propriété générale : les métabolites ont une activité pharmacodynamique moindre que la molécule mère, assez souvent même, aucune activité.

Cependant, il existe des médicaments dont le métabolite est aussi actif que la molécule mère correspondante ; certains même dont seul le métabolite présente une activité : ces médicaments sont qualifiés de pro-médicament ou « prodrogue » ex. : certains IEC

Il existe deux grands groupes de réactions de biotransformation (Fig. 9) :

1) **Réactions de phase 1** (ou **réactions de fonctionnalisation**) :

Les enzymes les plus impliquées dans ce groupe de réactions sont ceux de la super-famille des cytochromes P450. Ces enzymes sont des hémoprotéines, présentes au niveau du réticulum endoplasmique (Fig. 10) et sont particulièrement exprimées au niveau des hépatocytes.

L'activité catalytique de ces cytochromes est assurée par la partie non protéique : molécule d'hème ; la poche hydrophobe est constituée d'une grande proportion d'acides aminés hydrophobes.

Cette superfamille est subdivisée en différentes familles (ex. : CYP1, CYP2, CYP3), sous-familles (ex. : CYP2C, CYP2D) comprenant elles-mêmes différentes isoenzymes (ex. : CYP1A2, CYP3A4) ; le critère de classification est le nombre d'acides aminés communs: au moins ≈40% de similitude pour isoenzymes d'une même famille, plus de 55% pour celles d'une même sous-famille (Fig. 11 - 12)

Autres enzymes de phase 1 : ex. Estérases

promédicaments sont souvent des substrats des estérases (ex. : aspirine, promédicaments du groupe des IECs)

2) **Réactions de phase 2** (ou **réactions de conjugaison**) :

Elle consiste en le transfert d'un groupement polaire sur le médicament ; formation d'une liaison covalente entre le médicament (ou un métabolite produit d'une réaction de phase 1 subie par le médicament), substrat de l'enzyme, et un composé endogène (Fig. 9).
Réactions catalysées par différentes transférases, enzymes pour la plupart cytosoliques (sulfotransférases, acétyltransférases, glutathion transférases, …) hormis celles qui sont très souvent impliquées dans le métabolisme des médicaments : les UDP-glucuronosyl-transférases ex. UGT1A1 ; formation d'un métabolite glucuronoconjugué (Fig. 13)

Un des deux métabolites glucuronoconjugués de la morphine est actif !
[bilirubine (produit de dégradation de l'hémoglobine)]

**<u>Notion générale sur le métabolisme:</u>**

Le métabolisme hépatique d'un médicament dépendra de l'affinité du médicament pour une (ou plusieurs) enzyme(s) et de la quantité de cette(ces) enzyme(s), mais aussi de la fraction libre ($f_u$) et du débit sanguin hépatique ($Q_H$, valeur physiologique chez l'adulte : ≈ 1,5 L/min) ; $Q_H$ conditionne la quantité de médicament qui arrive au foie, $f_u$ intervient sur la capacité du médicament arrivant au niveau du foie à pénétrer dans les hépatocytes.

Facteurs de variabilité intra- et interindividuelle du métabolisme:

-induction enzymatique (Fig 14) : des xénobiotiques et, en particulier, certains médicaments (ex. : rifampicine –antituberculeux- ) vont augmenter la synthèse protéique d'enzymes (en se liant à des récepteurs nucléaires –ex. PXR pour « pregnane X receptor »-, hétérodimérisation, translocation au niveau du noyau, activation transcriptionnelle des gènes cibles)

-inhibition enzymatique (compétitive ou non compétitive)
ex. : naringine (jus de pamplemousse), antifungiques azolés

-polymorphisme génétiques : ex. : deux allèles du CYP2D6 : CYP2D6*1 (allèle sauvage) et CYP2D6*4 (allèle muté) ; existe également CY2D6*2n

ex. : métoprolol ; codéine métabolisée en morphine

-âge : les personnes âgées ont tendance à moins bien métaboliser les médicaments ; les nouveau-nés (particulièrement s'ils sont prématurés) présentent une immaturité hépatique.

-fonctions hépatiques : insuffisance hépatique (ex. : cirrhose hépatique)

## C. Elimination rénale

Physiologie : le néphron représente l'unité fonctionnelle constituant les reins (Fig 15).

Le flux sanguin rénal (en additionnant l'ensemble des néphrons) est proche de 1,2 L/min ; le **débit de filtration glomérulaire (DFG)** est, physiologiquement, proche de **120 mL/min** (adulte).

Un médicament peu subir trois phénomènes au niveau rénal (Fig. 16)

### 1) Filtration glomérulaire des médicaments

Sera fonction de : $f_u$ x DFG, où DFG, débit de filtration glomérulaire, lui-même fonction du flux sanguin rénal et de l'intégrité des glomérules. Sa valeur est diminuée en cas d'insuffisance rénale.

### 2) Sécrétion tubulaire des médicaments:

Elle se déroule par transport actif (Fig. 17) mettant en jeu des transporteurs peu sélectifs exprimés au niveau du tube contourné proximal: par ex. SLC (« Solute Carrier ») parmi lesquels les OAT (« organic anion transporter ») dont sont substrats les médicaments acides faibles, et les OCT (« organic cation transporter ») dont sont substrats les médicaments bases faibles ; ABCB1 également impliqué pour d'autres médicaments.

**3) Réabsorption tubulaire des médicaments :**
Elle se déroule par diffusion passive au niveau du tube distal. Le gradient de concentration entre concentrations de médicament à l'intérieur des tubules et les concentrations plasmatiques est créé grâce à la réabsorption d'eau importante au niveau du TCP puis de l'anse de Henlé.

Ce phénomène est dépendant de la lipophilie du médicament ; pour les médicaments ionisables, du pH de la pré-urine (Fig. 18) ; de la diurèse.

**Facteurs de variabilité inter-individuelle de l'élimination rénale** :

- pathologique : insuffisance rénale
- âge :
    - personnes âgée
    - nouveaux –nés (particulièrement si prématurés)
- interactions médicamenteuses

## IV Absorption des médicaments

**Définition** : ensemble des évènements que subit le médicament entre le moment où il est présent (sous forme dissoute) au niveau du site d'administration (administration extra-vasculaire) et celui où il parvient dans la circulation sanguine générale

**Etapes de l'absorption après administration orale**:

**1ère étape : Résorption :** La fraction de la dose ingérée de médicament qui a été résorbée correspond à celle qui a franchi la barrière constituée par l'épithélium digestif (Fig. 22).

La beaucoup plus grande surface d'échange au niveau de l'intestin grêle (surface de 200-300 $m^2$ vs. 0,15 $m^2$ pour l'estomac) entre contenu du tube digestif et membranes digestives fait de l'intestin grêle (et en particulier du duodénum) le site de résorption privilégié des médicaments (Fig. 19).

Autre différence: pH (2-3 pour l'estomac du fait de la sécrétion d'acide chlorhydrique stimulée par la prise alimentaire) vs. 7-9 pour l'intestin grêle).

Le pH acide de l'estomac peut être responsable d'une dégradation de certains médicaments (ex. : pénicilline G hydrolysée ↔ autres pénicillines suffisamment stable).

Mécanismes de franchissement de la barrière digestive **:**

Les entérocytes présentent entre eux des jonctions dites « serrées » (Fig. 20)

Le passage transmembranaire (membrane apicale puis membrane basale, l'une et l'autre constituées d'une double couche phospholipidique (Fig 21)) des médicaments est réalisé le plus souvent par diffusion passive, phénomène régi par la loi de Fick :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D \times Kp \times S}{E} \times (C_1 - C_2)$$

dQ/dt, vitesse de diffusion à travers la membrane ; Q, quantité de médicament
D, coefficient de diffusion à l'intérieur de la membrane, sa valeur est proportionnelle à $1/\sqrt{PM}$, où PM est le poids moléculaire du médicament
Kp, coefficient de partage octanol/eau (AVK, morphine … ⇔ aminosides ne sont pas résorbés)

S, surface d'échange
E, épaisseur de la membrane
(C1 – C2) représente le gradient de concentrations de part et d'autre de la membrane

Certains médicaments bénéficient d'un mécanisme de transport actif (Fig.7).

Ex. : transporteur des grands acides aminés neutres (LAT1) (appartient aux SLC) et lévodopa

## 2. La fraction résorbée est drainée par le système sanguin porte (capillaires puis veine porte) jusqu'au foie (Fig. 22 et 23)

Effet de premier passage hépatique (Fig. 22): pour **certains** médicaments, un phénomène d' « effet de premier passage hépatique » va limiter la fraction de médicament qui pourra atteindre la circulation sanguine générale (ex. : la morphine)

Le coefficient d'extraction hépatique, $\mathbf{E_H}$, correspond à la fraction de médicament parvenant au foie qui va y être éliminée. $E_H$ est un paramètre sans unité dont la valeur est comprise entre 0 et 1 (ex. : $E_H \cong 75\%$ pour morphine ; $E_H \cong 0\%$ pour AVK)

**Coefficient de biodisponibilité d'un médicament** (défini pour toute administration extravasculaire), **F** : fraction de la dose administrée qui parvient jusqu'à la circulation sanguine générale ; sa valeur est comprise entre 0 et 1.

Administration par voie orale :

$F \leq 1 - E_H$

Point commun entre AVK et morphine : $F \cong 1 - E_H$ (fraction résorbée proche de 100%)

Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique :
- parentérales (intraveineuse ; intramusculaire, sous-cutanée)
- transdermique (absorption percutanée)
- perlinguale (drainé par veine cave supérieure)

Autres phénomènes limitant la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale :

1) Dégradation dans la lumière du tube digestif : ex. : protéines dégradées par endo- et exopeptidases (ex. : anticorps monoclonaux)

2) Effet de premier passage entérique: les entérocytes sont relativement riches en enzymes du métabolisme des médicaments, notamment le cytochrome P450 3A4

3) Sont également exprimés, au niveau des entérocytes, des protéines d'efflux , les ABC transporteurs: ex. ABCB1 (Fig 26C)

4) Interactions médicamenteuses : Pansements gastro-intestinaux imposent prise à distance (intervalle de 2 heures) des autres médicaments ; rifampicine: inducteur enzymatique (CYP3A4, UGT1A1) et ABC transporteurs (ABCB1, …)

Influence de l'alimentation : Influence sur la vitesse d'absorption, Influence des sels biliaires, Complexe insoluble avec calcium (produits laitiers, …)

## III D Elimination biliaire des médicaments

Certains médicaments ou métabolites de médicaments (en particulier, métabolites glucuronoconjugués) sont sécrétés à partir des hépatocytes dans la bile (Fig. 24) par l'intermédiaire de transporteurs (protéines d'efflux de la superfamille des ABC transporteurs, Fig. 26B), puis parviennent lors de la digestion dans la lumière de l'intestin grêle. Un cycle entéro-hépatique peut se produire responsable d'un rebond des concentrations plasmatiques (Fig 25).

Glucuronidases bactériennes

## CONCLUSION

Attention au contre-sens : médicament éliminé principalement par métabolisme hépatique ($f_e$ négligeable) ne signifie pas fort coefficient d'extraction hépatique (ex. AVK, …….)

Mais si fort coefficient d'extraction hépatique ($E_H \geq 70\%$) (ex. morphine), cela implique élimination hépatique très majoritaire ($f_e$ négligeable)

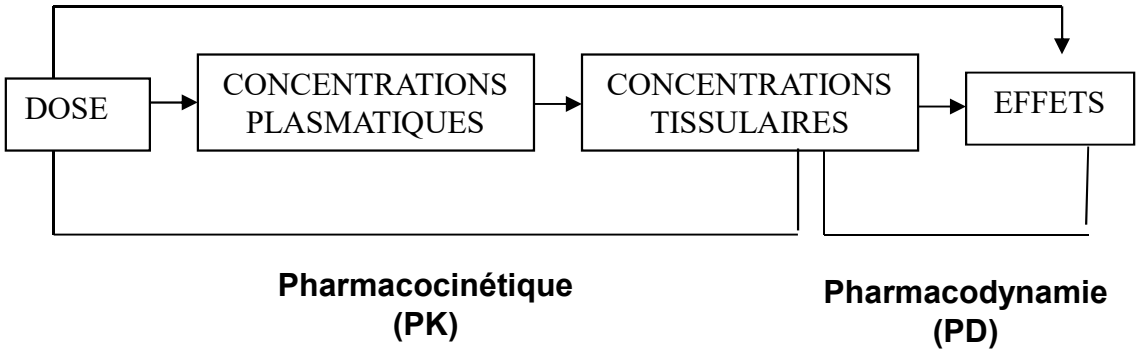



Fig 0: Relation Dose – Effets pharmacologiques d'un médicament

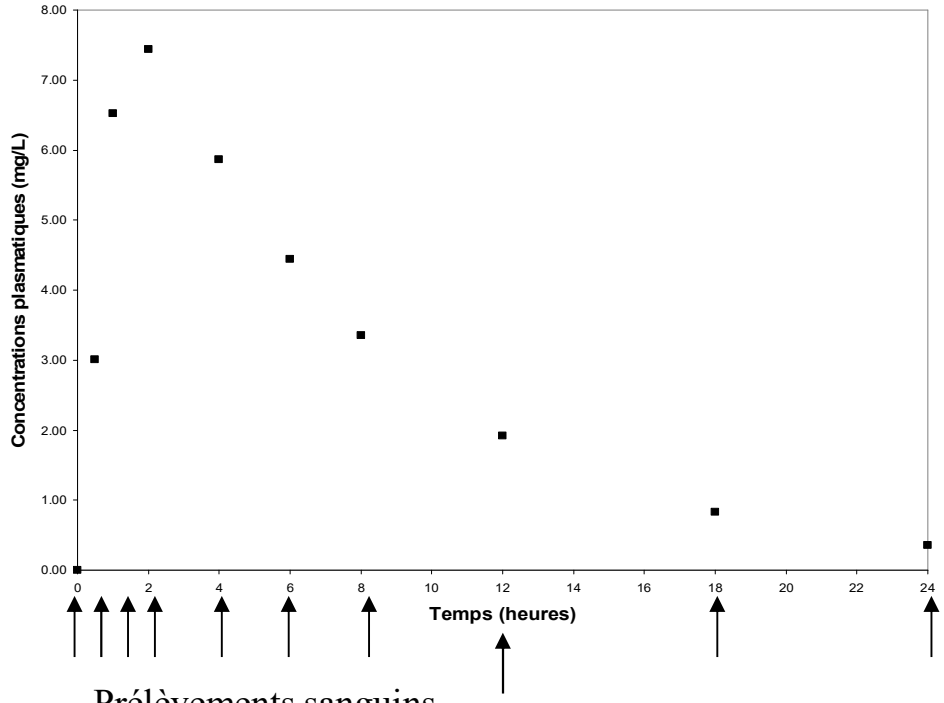



Fig1: Données pharmacocinétiques après administration par voie orale d'une dose D au temps 0

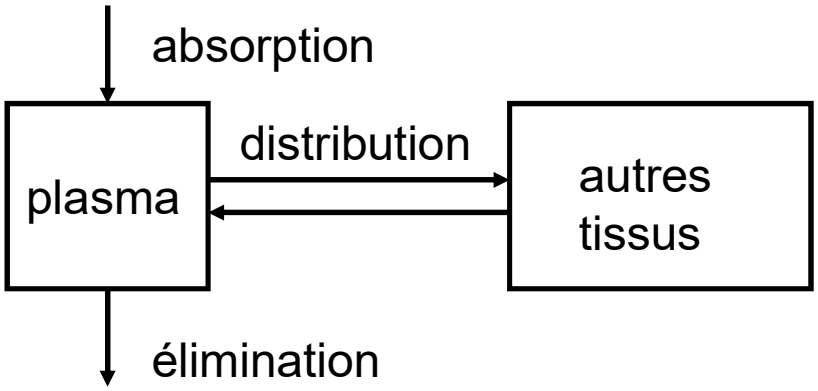



Fig2: ADME absorption, distribution, métabolisme, excrétion

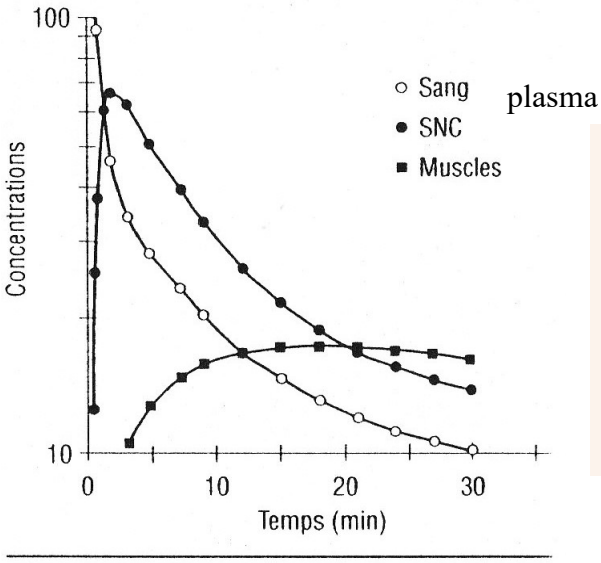



Fig 3: Distribution des médicaments et flux sanguins tissulaires [Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique. 3ème ed. Leblanc et al. Editions Vigot, Paris]

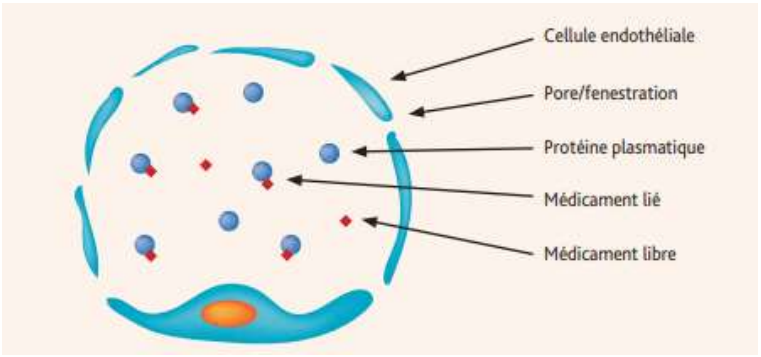



Fig 4: Section d'un capillaire sanguine [EDIMARK Pharmacocinétique: les fondamentaux]

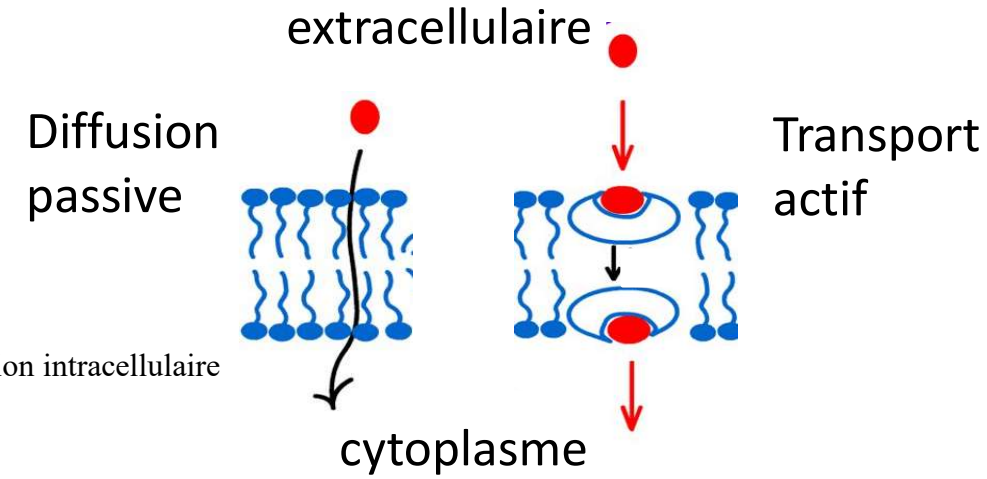



Fig 5: Diffusion intracellulaire

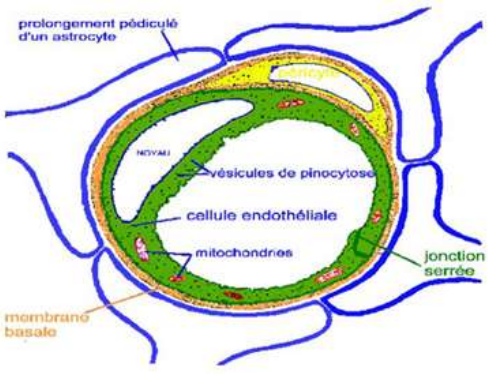



Fig 6: Barrière hémato-encéphalique [hepato-neuro.ca/uploads/images/contenu/bbb.gif]

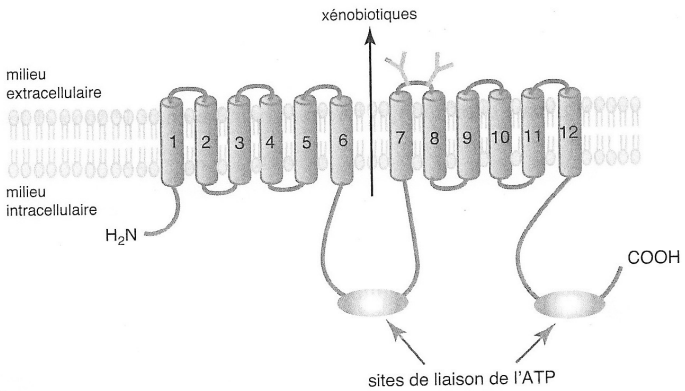
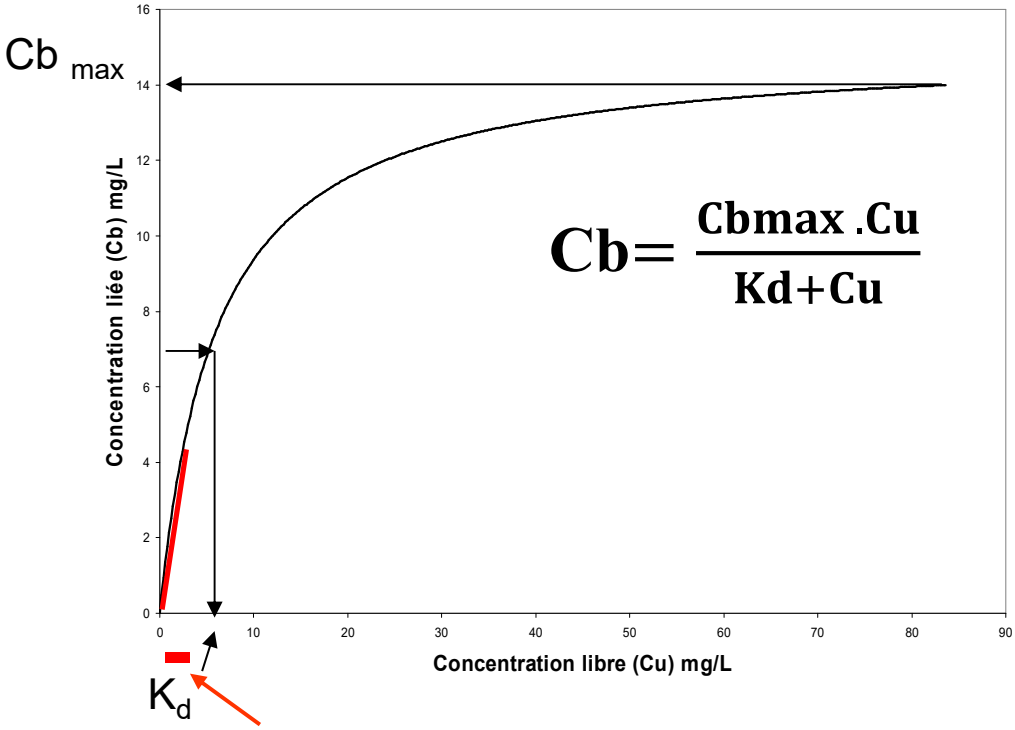



Fig 7: Structure de l'ABCB1 [Initiation à la connaissance du médicament-UE6. EdiScience 2010. Y. Landry]




3

Concentrations pharmacologiques : $f_u$ est constant

Fig 8: Fixation des médicaments aux protéines plasmatiques

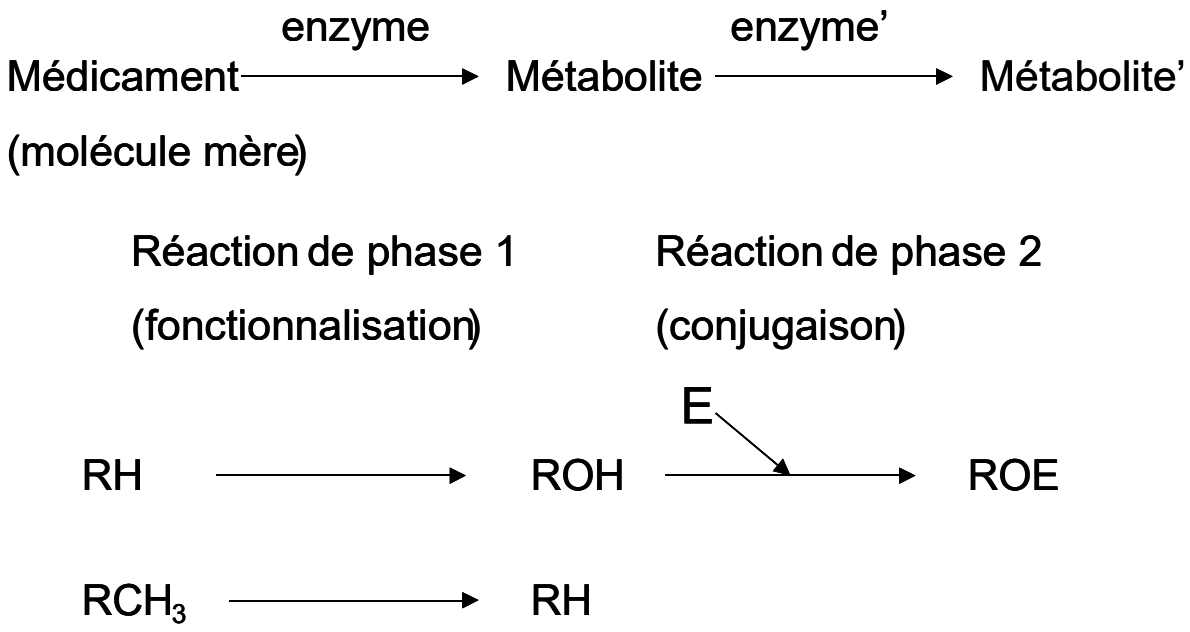



Fig 9: **Métabolisme des médicaments**

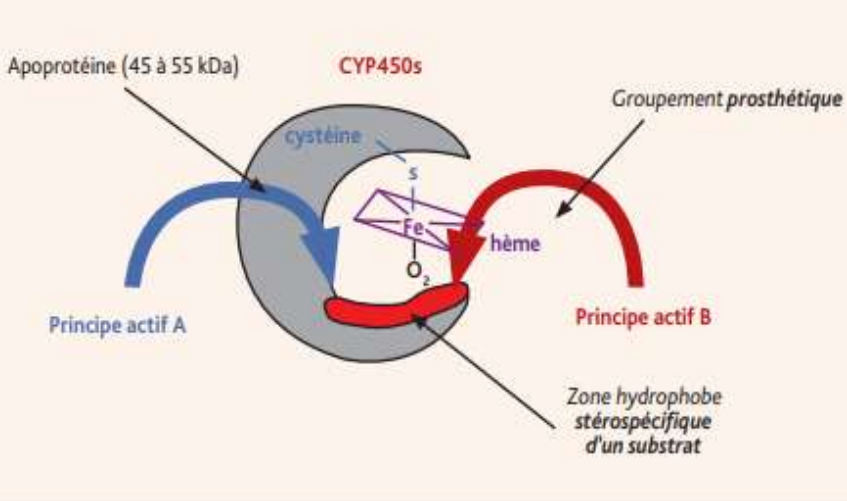



Fig 10: Structure générale d'un cytochrome P450

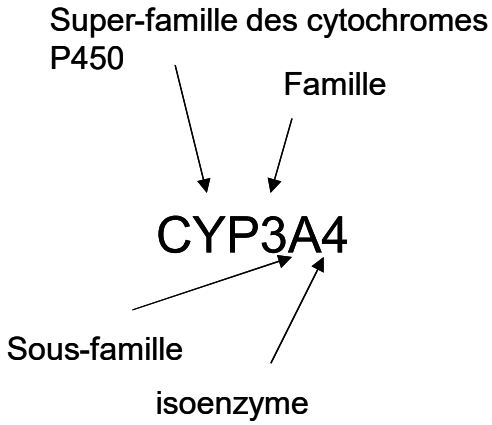
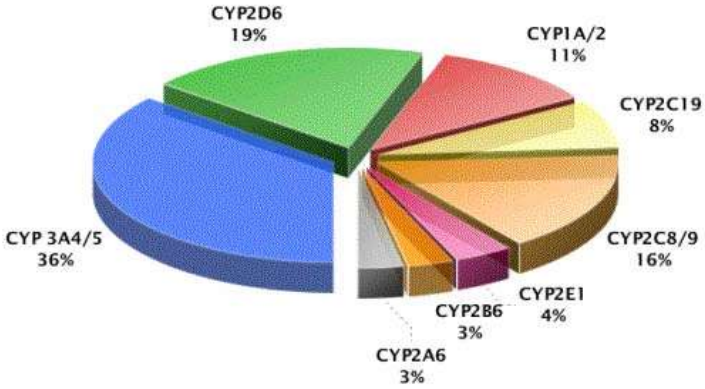



Fig 11: Principe de la nomenclature des CYP




Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.
Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.

Fig 12: Implications des différents cytochromes P450 dans le métabolisme des médicaments

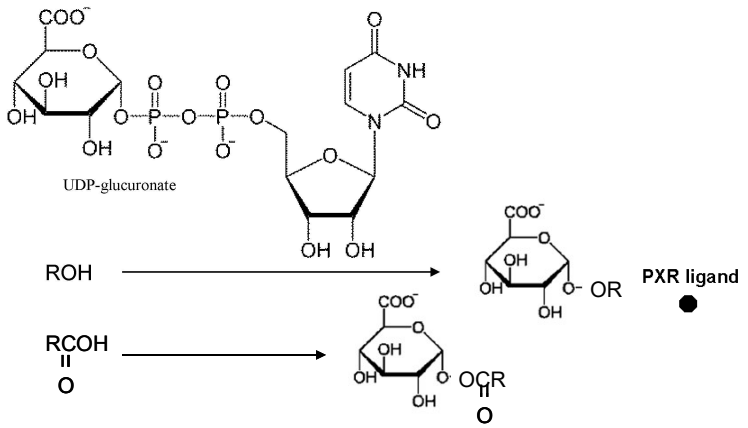



Fig 13: réactions catalysées par les UDP-glucuronosyl-transférases

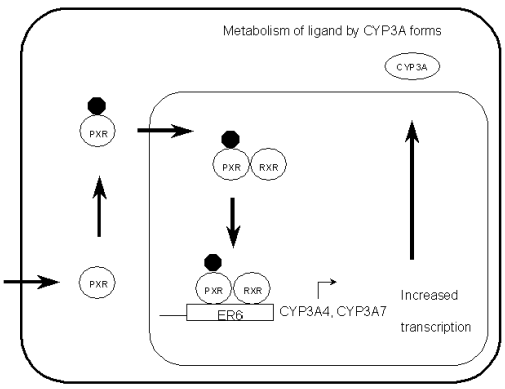



Fig 14: Mécanisme moléculaire de l'induction enzymatique

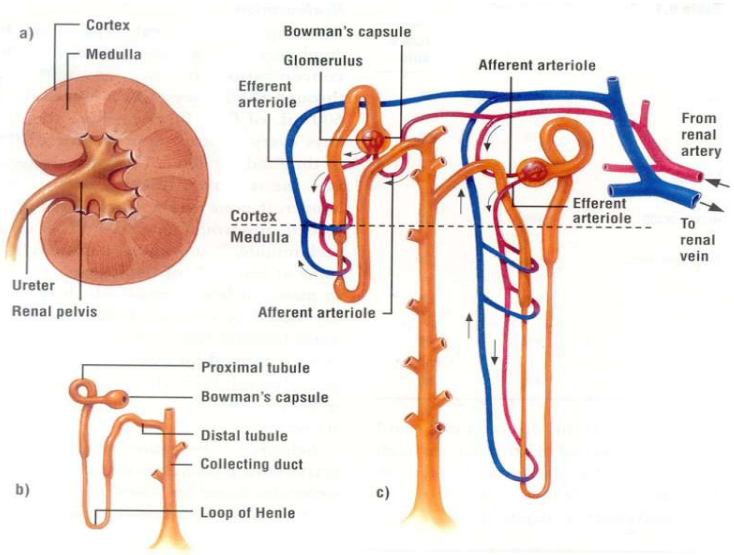



Fig 15: Rein et néphron [kvhs.nbed.nb.ca/.../nephron_structure.html]

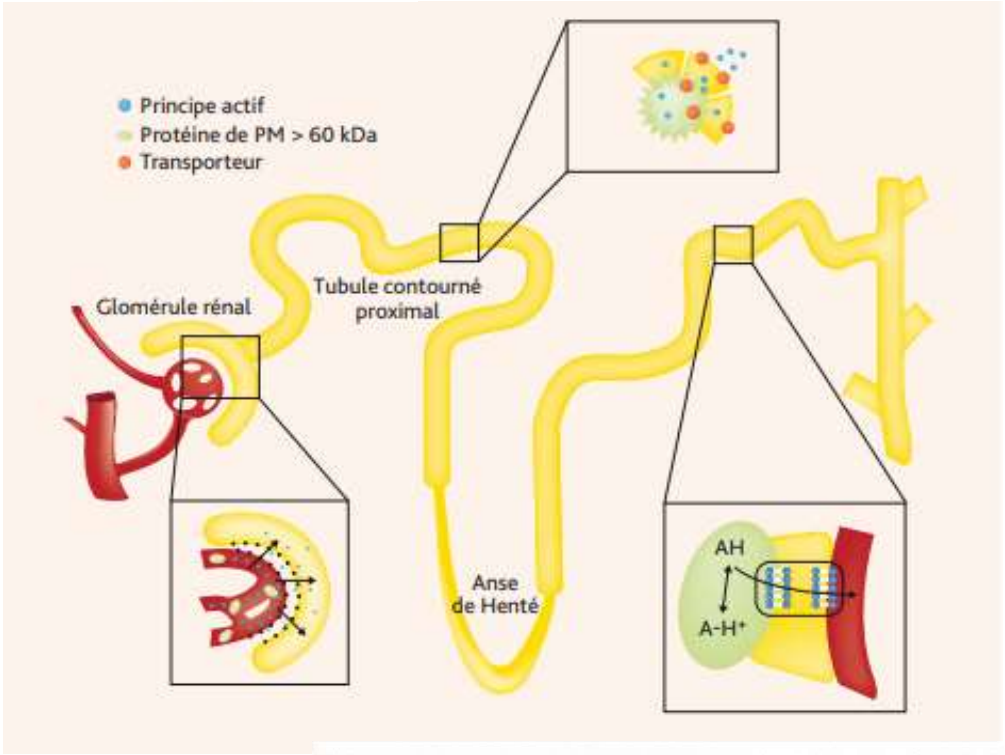



Fig 16: filtration, sécrétion et/ou réabsortion des medicaments au niveau rénal

[EDIMARK Pharmacocinétique: les fondamentaux]

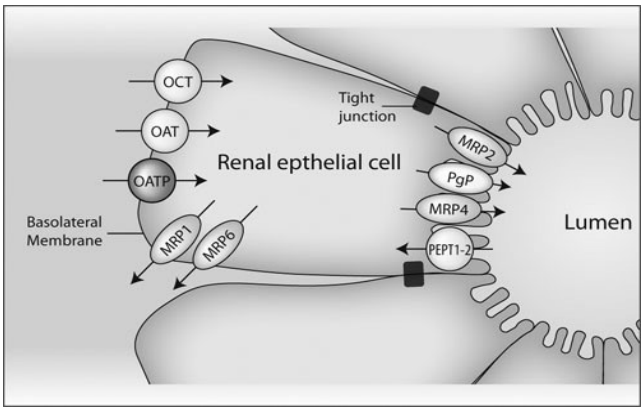



Fig 17: Sécrétion tubulaire rénale [www.solvobiotech.com/.../kidney.html?lang=jp]

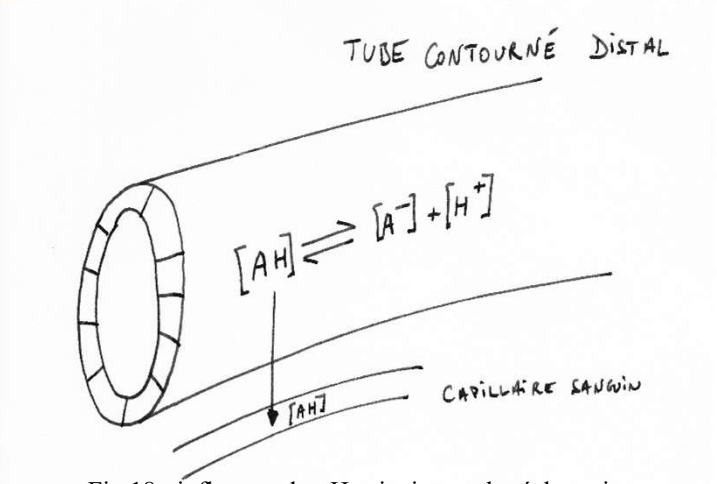
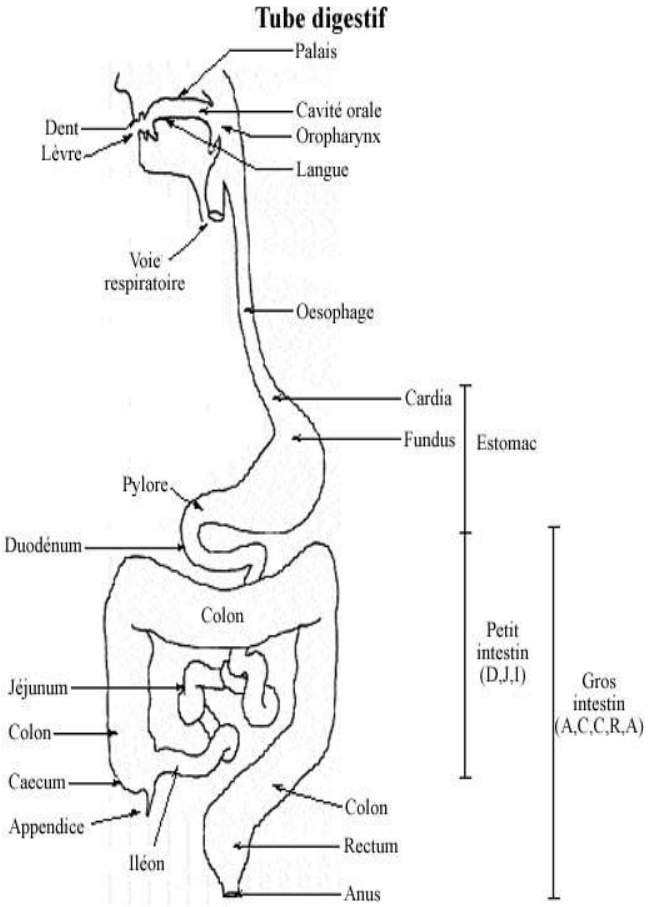



Fig 18 : influence du pH urinaire sur la réabsoption des medicaments ionisables ; ex. d'un acide faible



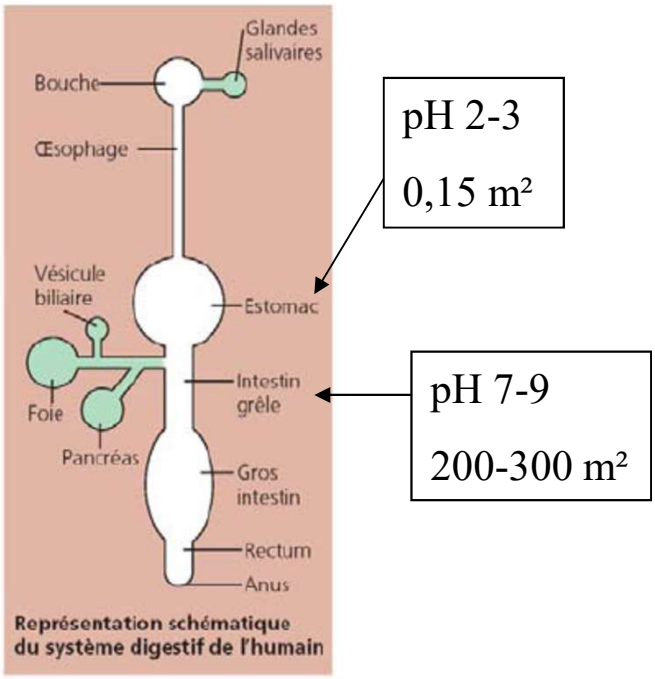




Fig 19: le tube digestif
[www.mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Images/Pageh120

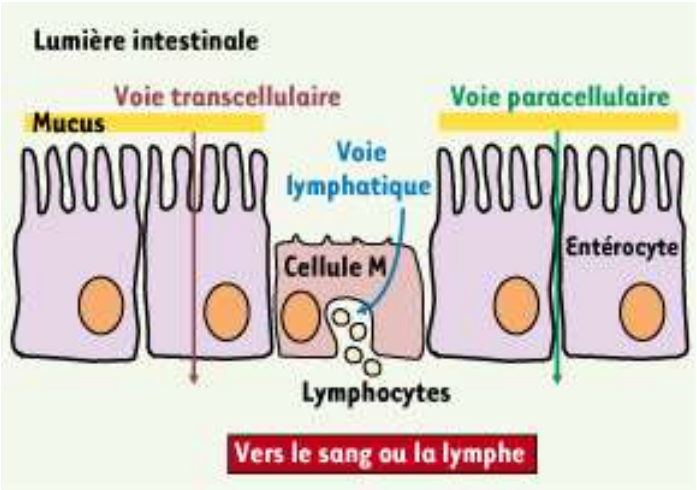



Fig 20: Passage transmembranaire des médicaments au niveau des entérocytes
[www.edk.fr/reserve/print/e-docs/00/00/0C/8E/media_Servier_02.jpg]

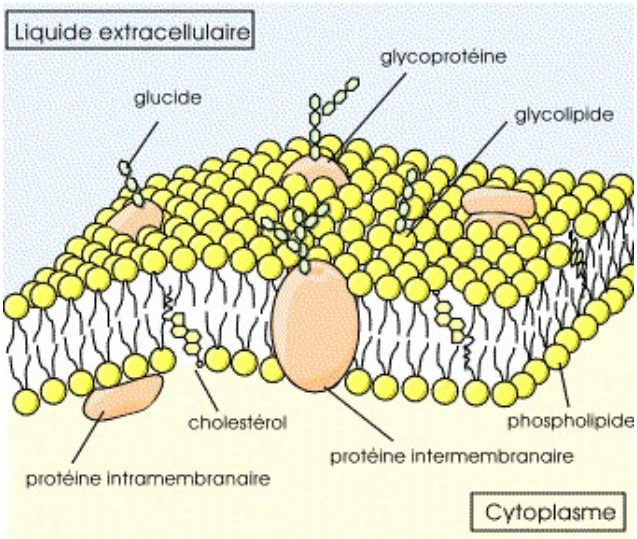



Fig 21: Structure de la membrane cellulaire
[www.homepage.mac.com/ltbo/EvolVie/biocel/cellule1.htm]

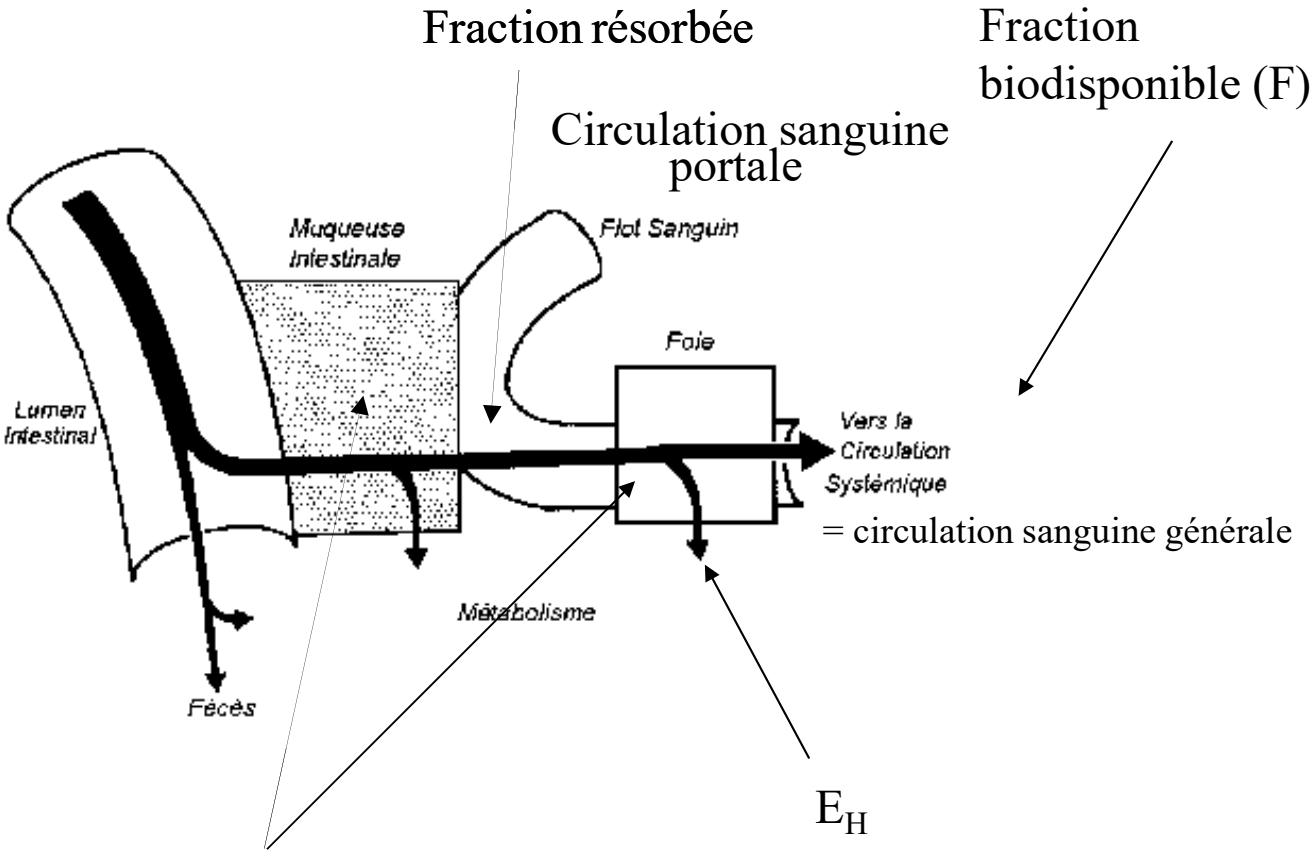



Fig 22: Effets de premier passage entérique et hépatique [Clinical Pharmacokinetics. Malcolm Rowland et Thomas N. Tozer Lippincott Williams & Wilkins 1995]

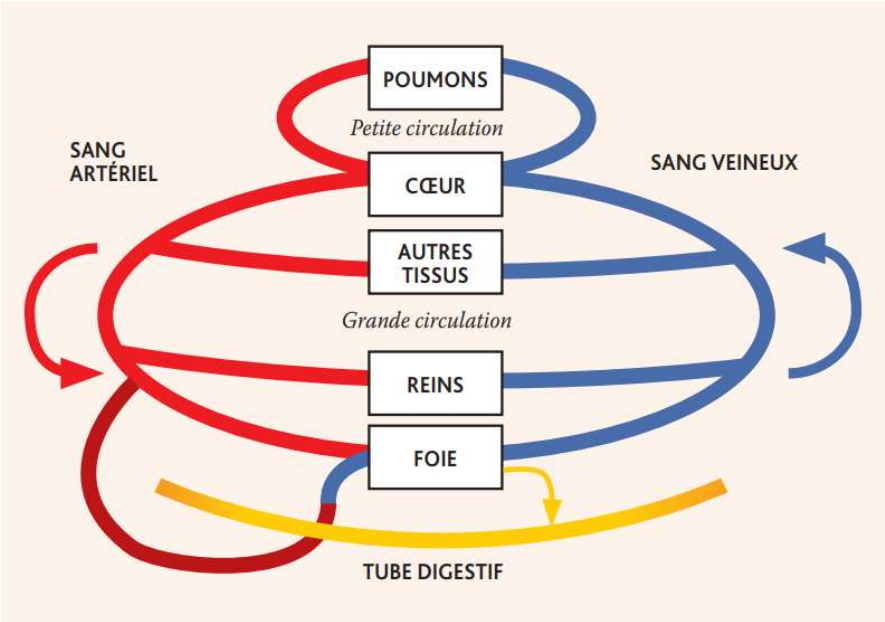
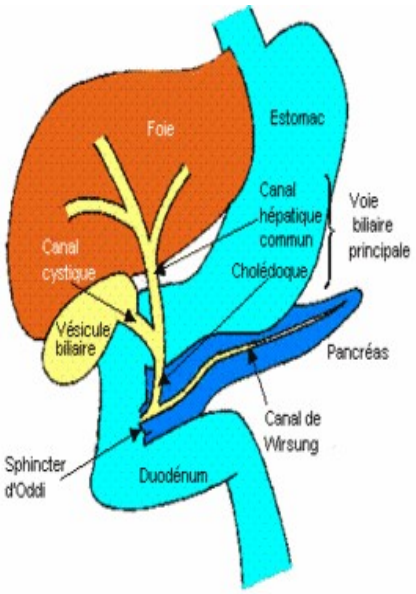



Fig 23: Système sanguin et différents organes ou tissus de l'organisme [EDIMARK Pharmacocinétique: les fondamentaux]



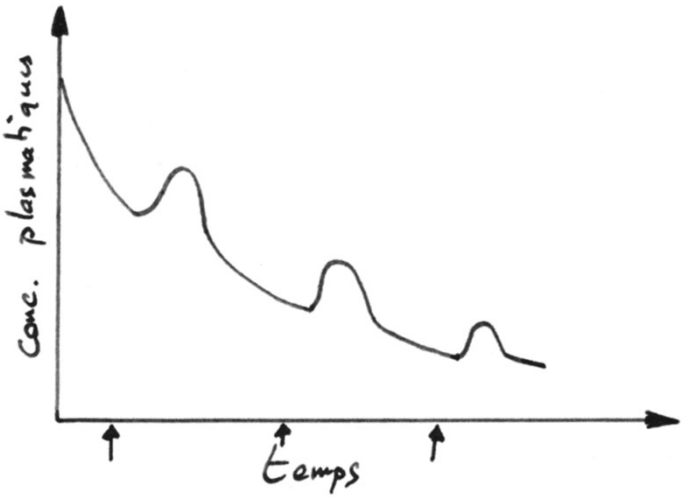




Fig 25: décours des concentrations (après injection iv) d'un médicament présentant un cycle entéro-hépatique

Fig 24: Organes et voies impliqués dans l'excrétion biliaire des médicaments[medecin.skyrock.com]

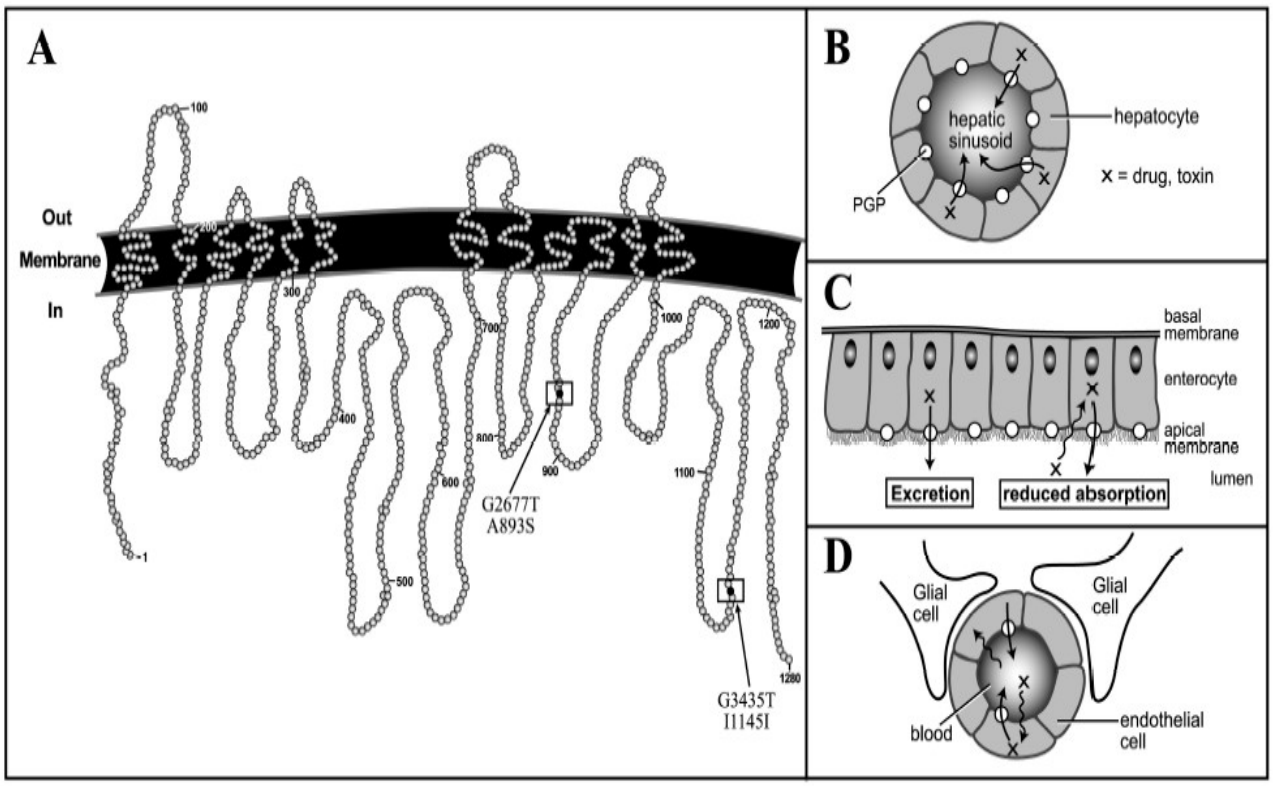



Fig 26: Localisation des ABC transporteurs [Thomas et al, Curr Top Med Chem 2004]