

La pharmacocinétique

Matthieu Roustit

Pharmacologie clinique

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Joseph Fourier
Centre d'Investigation Clinique – Inserm CIC3, CHU de Grenoble

Objectifs généraux :

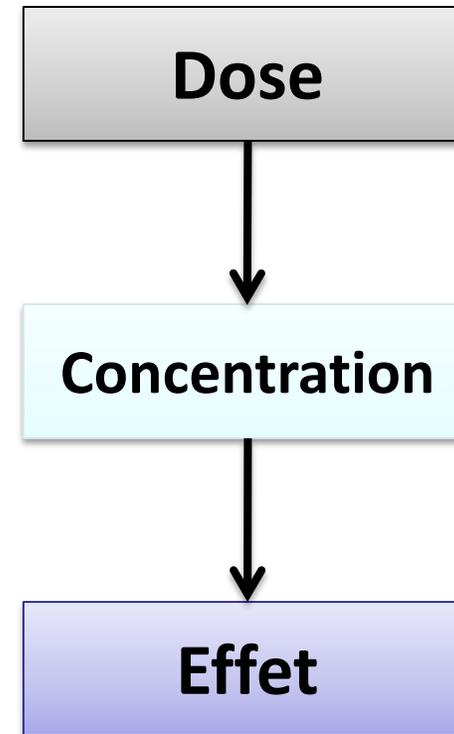
- L'étudiant doit comprendre la notion de pharmacocinétique, l'interaction entre l'organisme et les médicaments.

Objectifs opérationnels :

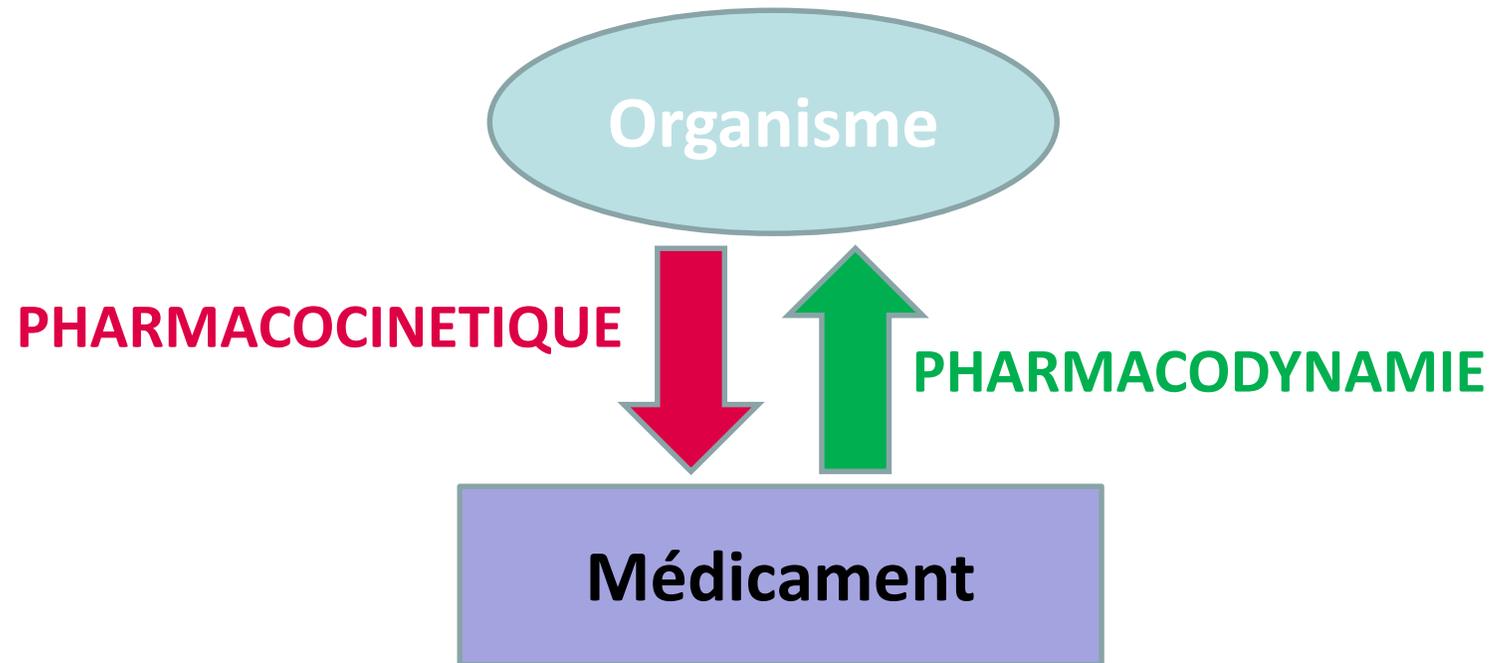
- Définir la notion de pharmacocinétique
- Expliquer les 4 étapes de la pharmacocinétique

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

- Relation entre la **dose** de médicament et l'**effet**
- 2 étapes
 - dose → concentration = **pharmacocinétique**
 - concentration → effet = **pharmacodynamie**



Schématiquement...



Pharmacocinétique (PK) = « effet de l'organisme sur le médicament »

Notions fondamentales

La pharmacocinétique

Conditionne

– **Le choix du médicament**

- Elimination (rénale ou hépatique), interactions

– **Les modalités d'utilisation du médicament**

- Posologie = dose et fréquence d'administration
- Voie d'administration

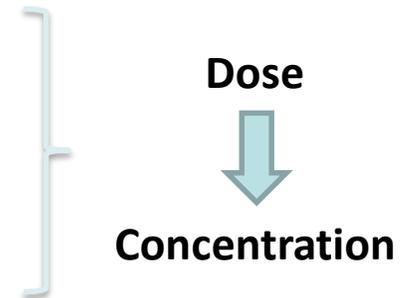
4 étapes

– **Absorption (ou résorption)**

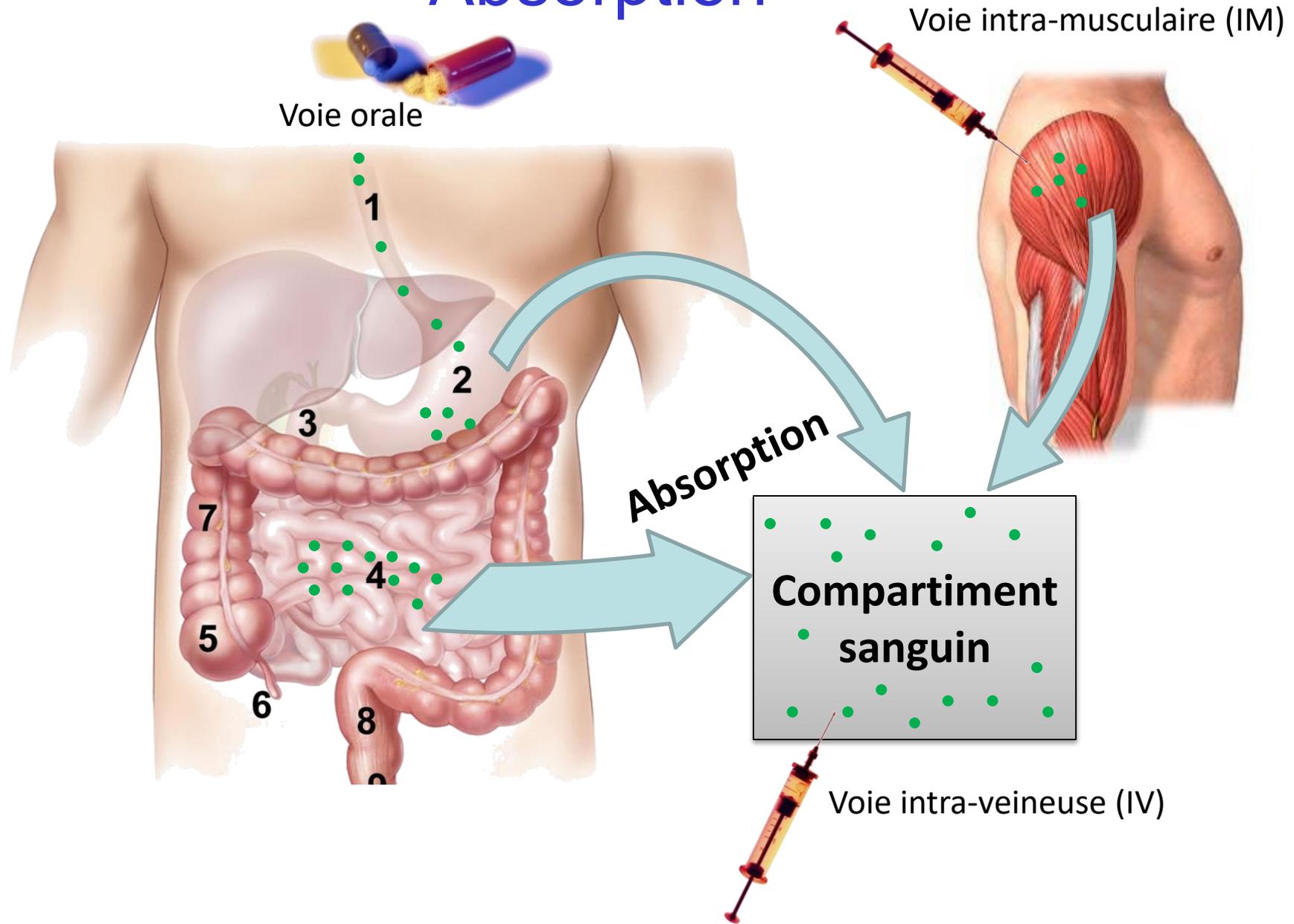
– **Distribution**

– **Métabolisation**

– **Elimination**



Absorption



Absorption cutanée

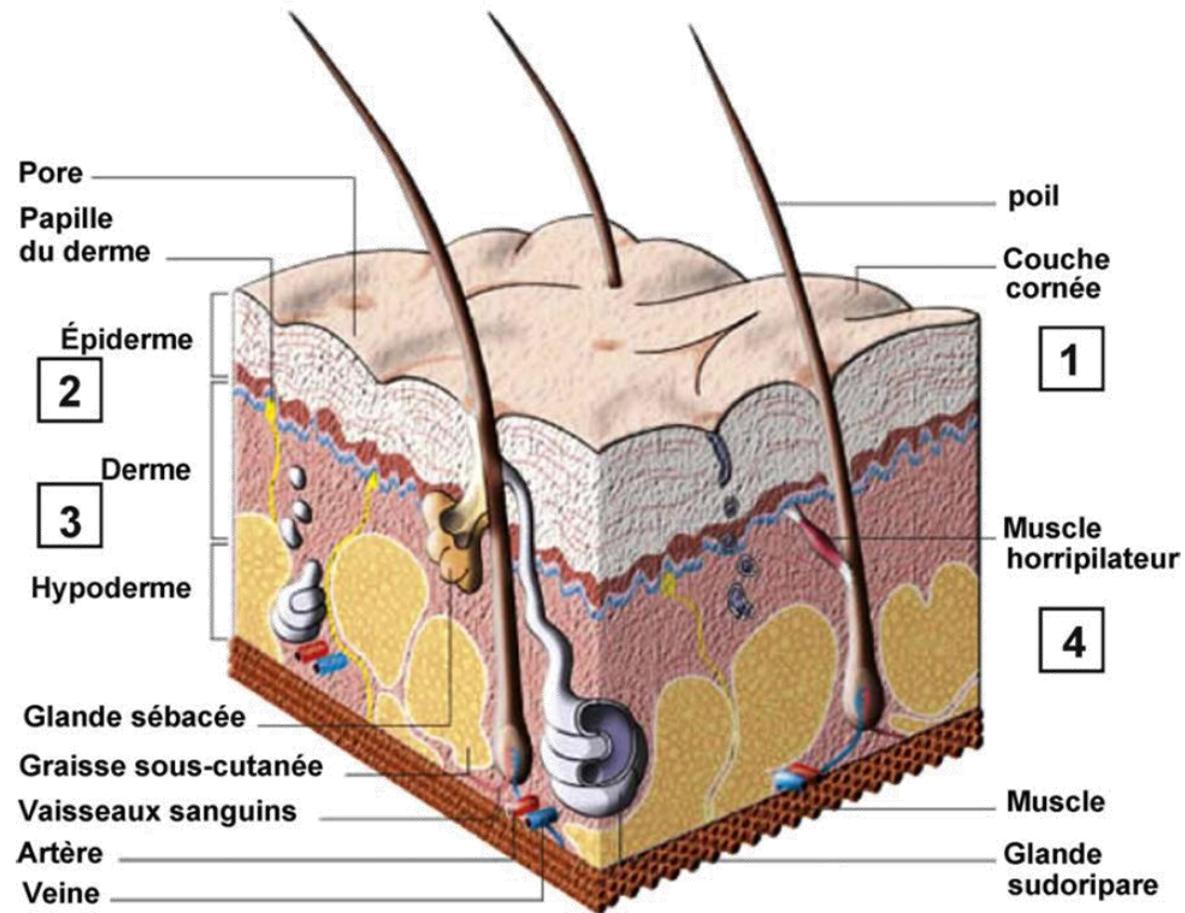


Fig. 2. Déroulement de l'absorption cutanée : adsorption (1), diffusion passive (2), résorption (3) et diffusion (4).

Absorption : mécanismes (1)

1. Diffusion passive

Non saturable et non spécifique

A travers les phospholipides (80% des mb cellulaires)

Vitesse d'absorption (V) fonction de la **loi de Fick** :

$$V = K \times (C_1 - C_2)$$

K fonction de :

pKa (ionisation du médicament)

Coefficient de partage (liposolubilité de la forme non ionisée)

Surface de la membrane

Etat de la membrane



gradient de [C] de part
et d'autre de la mb

Absorption : mécanismes (2)

2. Filtration

Molécules hydrosolubles de petite taille, peu chargées
Selon le flux d'eau à travers des pores protéiques
dans les mb
Fonction des forces oncotiques ou osmotiques,
hydrostatique (rare)

3. Diffusion passive facilitée

Suit à un gradient de concentration
Mais vitesse $>$ (non proportionnelle au gradient)
Transport protéique
Ne nécessite pas d'énergie
Saturable

Absorption : mécanismes (3)

4. Transport actif

Contre un gradient de concentration

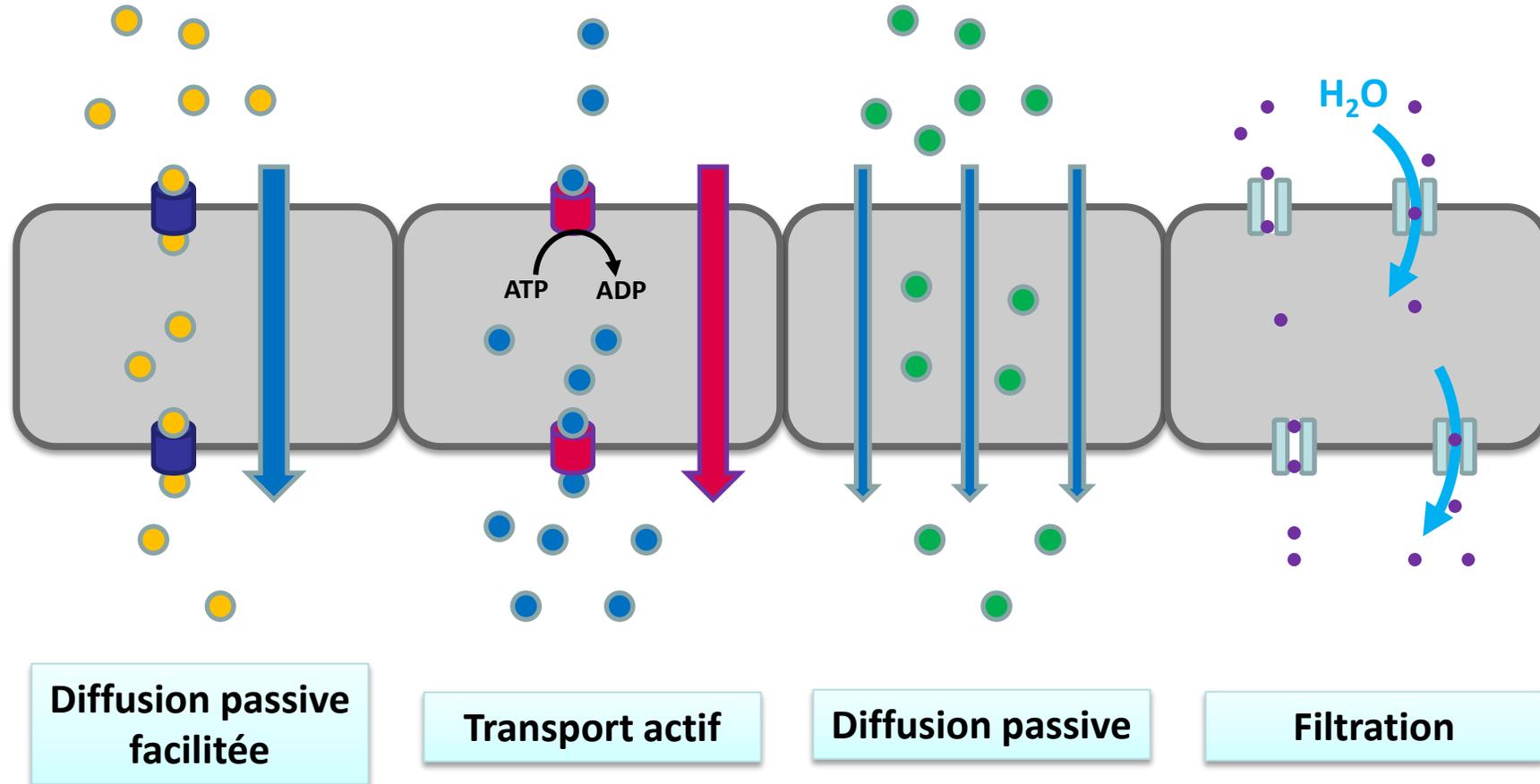
Transport protéique spécifique d'un composé endogène ou alimentaire (A.A., Fer...)

Emprunté par le xénobiotique par analogie structurale avec le ligand naturel → +/- spécifique

Consommation d'énergie (ATP)

Processus saturable (compétition)

Absorption : mécanismes (4)

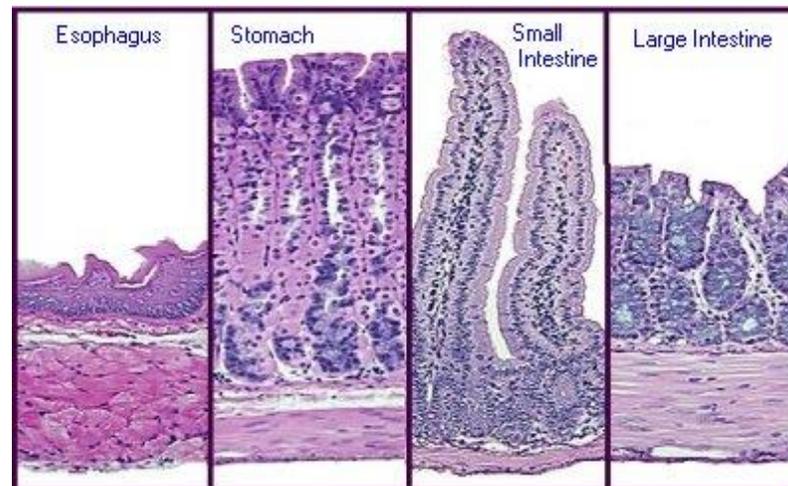


Facteurs influençant l'absorption

- Caractéristiques de la molécule
 - Taille (petites molécules franchissent l'épithélium facilement)
 - Stabilité en milieu acide
 - pKa (molécules **non ionisées** passent plus facilement)
 - **Hydro/lipo-solubilité**
- Forme galénique du médicament
 - Vitesse de dissolution influence l'absorption
- Le patient
 - Le pH
 - La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale (po)
 - Age et pathologies associées (malabsorption)
 - L'alimentation pour la voie orale
 - Médicaments associés (cf interactions)

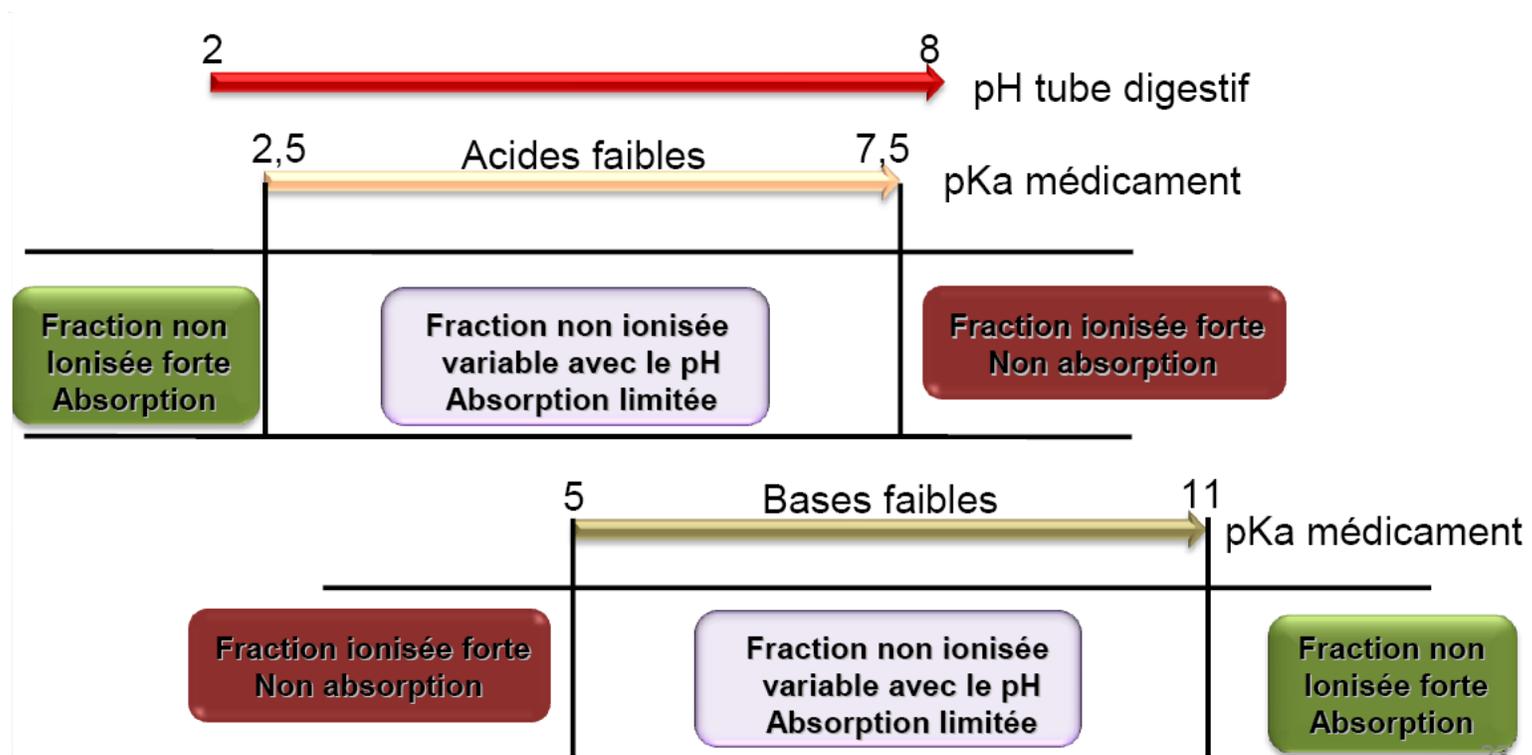
Absorption digestive : surface et pH

| | Estomac | Intestins (grêle + colon) |
|-------------------|------------------|------------------------------|
| Surface | 1 m ² | 200-300 m ² |
| pH | 1-2 | 6-8 |
| Absorption | Faible | +++ |



Absorption digestive : ionisation

Equation d'Henderson-Hasselbach : $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$ ou $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$



Absorption : la biodisponibilité

- % de médicament atteint le compartiment sanguin = **biodisponibilité (F)**
- Pour la voie orale, elle dépend :
 - Du passage de la barrière intestinale (coefficient d'absorption f et extraction intestinale EI)
 - De l'effet de premier passage hépatique = extraction hépatique (EH)

$$\rightarrow F_{po} = f \cdot (1 - EI) \cdot (1 - EH)$$

Absorption : la biodisponibilité

- La biodisponibilité de la voie IV est de 100%
- F de la voie orale (per os) très variable

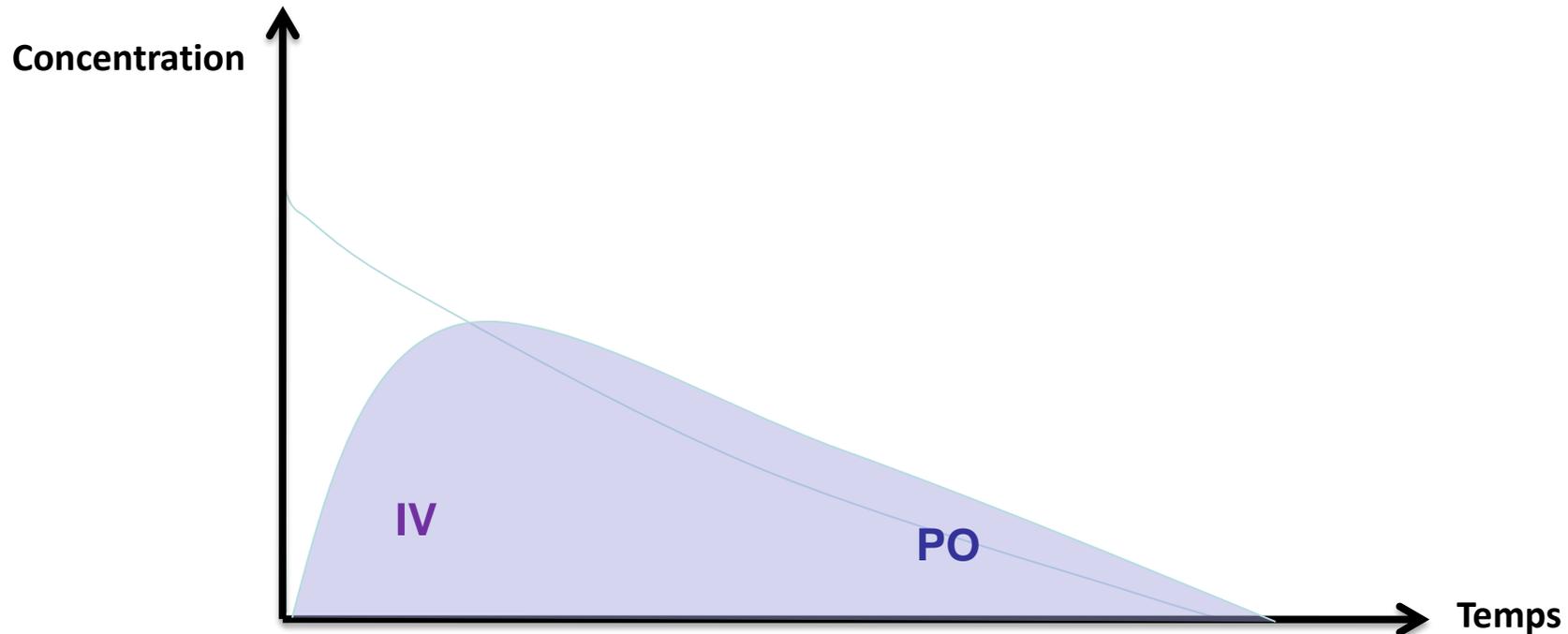
| Voie | IV | IM | SC | PO | Transderm. |
|------------------------------|-----|--------|--------|-------|------------|
| F (%) | 100 | 75-100 | 75-100 | 1-100 | 80-100 |
| 1 ^{er} passage hép. | 0 | 0 | 0 | + | 0 |
| Rapidité | +++ | + | + | + | 0 |
| Facilité | 0 | + | ++ | +++ | ++ |

Absorption : la biodisponibilité

- Comment calculer F_{PO} ?

Biodisponibilité **absolue** d'un médicament A =

$$\frac{AUC_{po}}{AUC_{IV}}$$

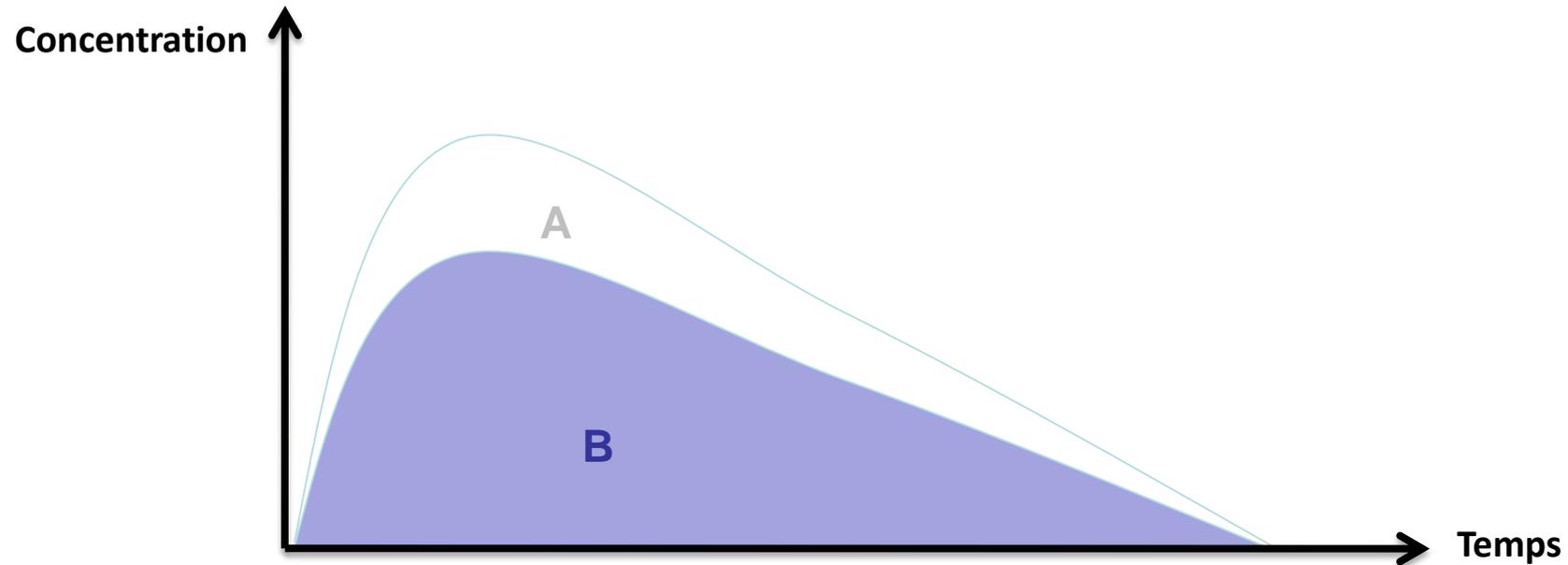


Absorption : la biodisponibilité

- Comment comparer F_{PO} ?

Biodisponibilité **relative** d'un médicament A par rapport à un médicament B (ex: génériques) =

$$\frac{AUC_A}{AUC_B}$$



Distribution

Médicaments : **compartiment sanguin** ↔ **tissus**

Distribution variable selon

1. les tissus

- Vascularisation
- Hydro/lipophilie
- Perméabilité (ex: BHE)

2. les molécules

- Ionisation
- Hydro/lipophilie
- Taille

3. La liaison aux protéines plasmatiques

Distribution : liaison protéique

Compartiment sanguin : les médicaments se lient aux protéines plasmatiques

(albumine+++, α 1 glycoprotéine acide)

Fraction liée = ne diffuse pas

(« piégée » dans le compartiment sanguin = « réserve »)

Fraction libre = diffuse → forme active

Equilibre entre formes libre et liée

Le volume de distribution

- le **volume de distribution (Vd)** est le rapport entre la quantité de médicament dans l'organisme (donc la dose) et sa concentration sanguine.

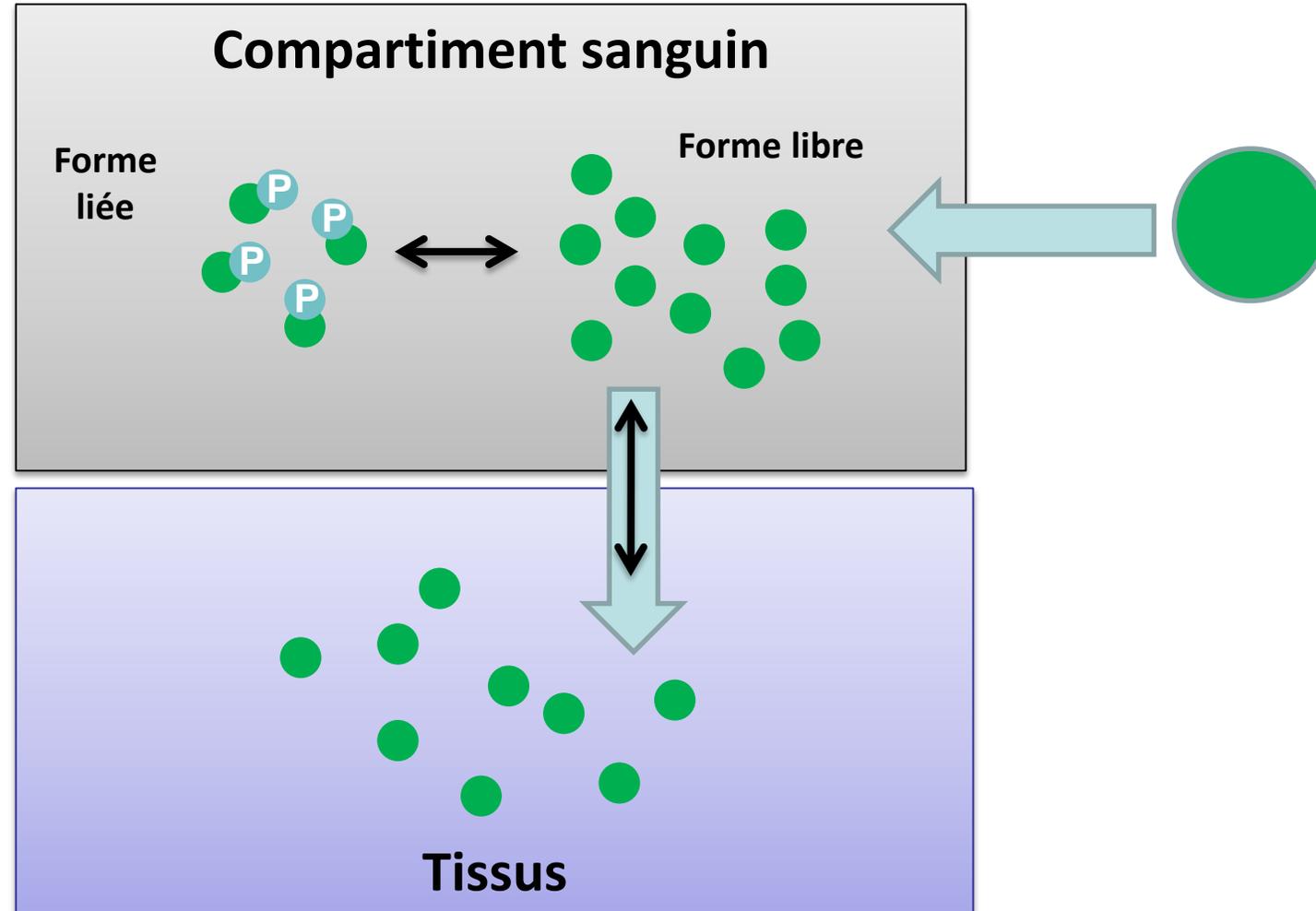
$$Vd = \frac{Q}{C}$$

Plus le Vd est grand...plus le médicament diffuse

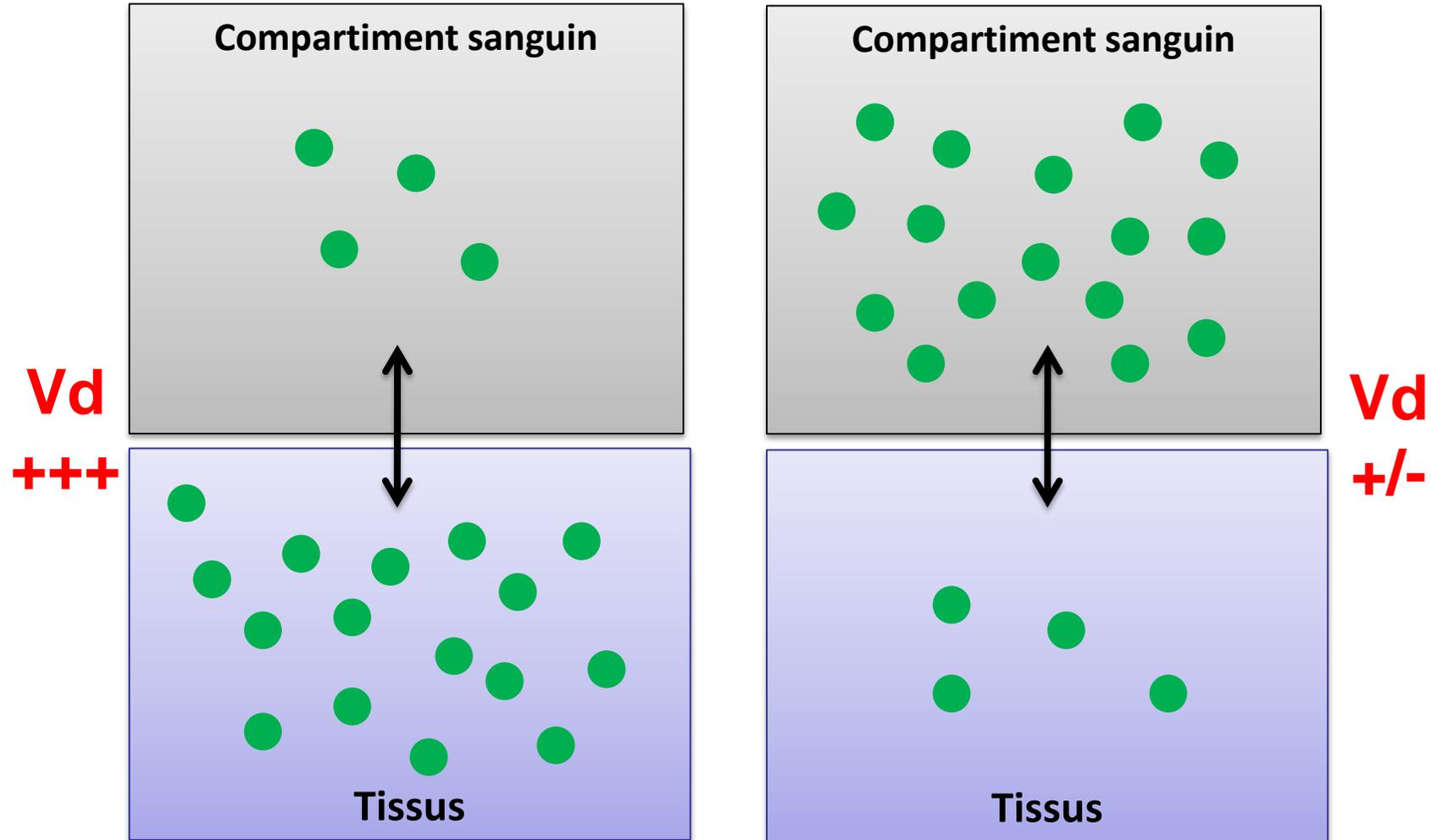
La valeur minimale du Vd est...le volume plasmatique

- Remarques :
 - Le Vd n'est pas un volume « réel » (ex: chloroquine = 13000 L)
 - Correspond au volume « de tissus » pour lequel la concentration serait homogène (vs concentration compartiment sanguin)

La distribution



Le volume de distribution



Métabolisation

= biotransformation du médicament par des enzymes
(foie+++ , intestins, poumons, peau, reins)

Facilite l'élimination des médicaments (ex: élim
urinaire de médicaments lipophiles)

2 grands types de réactions :

Phase I = hydroxylations

Phase II = conjugaisons (acide glycuronique ou sulfate)

Activité pharmacologique des métabolites variable :

- Inactifs (+++)
- Partiellement actifs (activité atténuée)
- Plus actifs (**pro-drogues**)

Métabolisation : le cytochrome P450 (CYP)

CYP = Hémoprotéine impliqué dans l'oxydation de nombreux médicaments (phase I) → molécules solubles

Distribution : foie+++ , intestin,

Très peu spécifique → nombreux substrats sans analogie structurale

Plusieurs isoformes ou isoenzymes

L'activité des ces enzymes est influencée par certaines substances

Inhibitrices : ralentissent le CYP

Inductrices : accélèrent la métabolisation

→ interactions +++

Métabolisation : le cytochrome P450 (CYP)

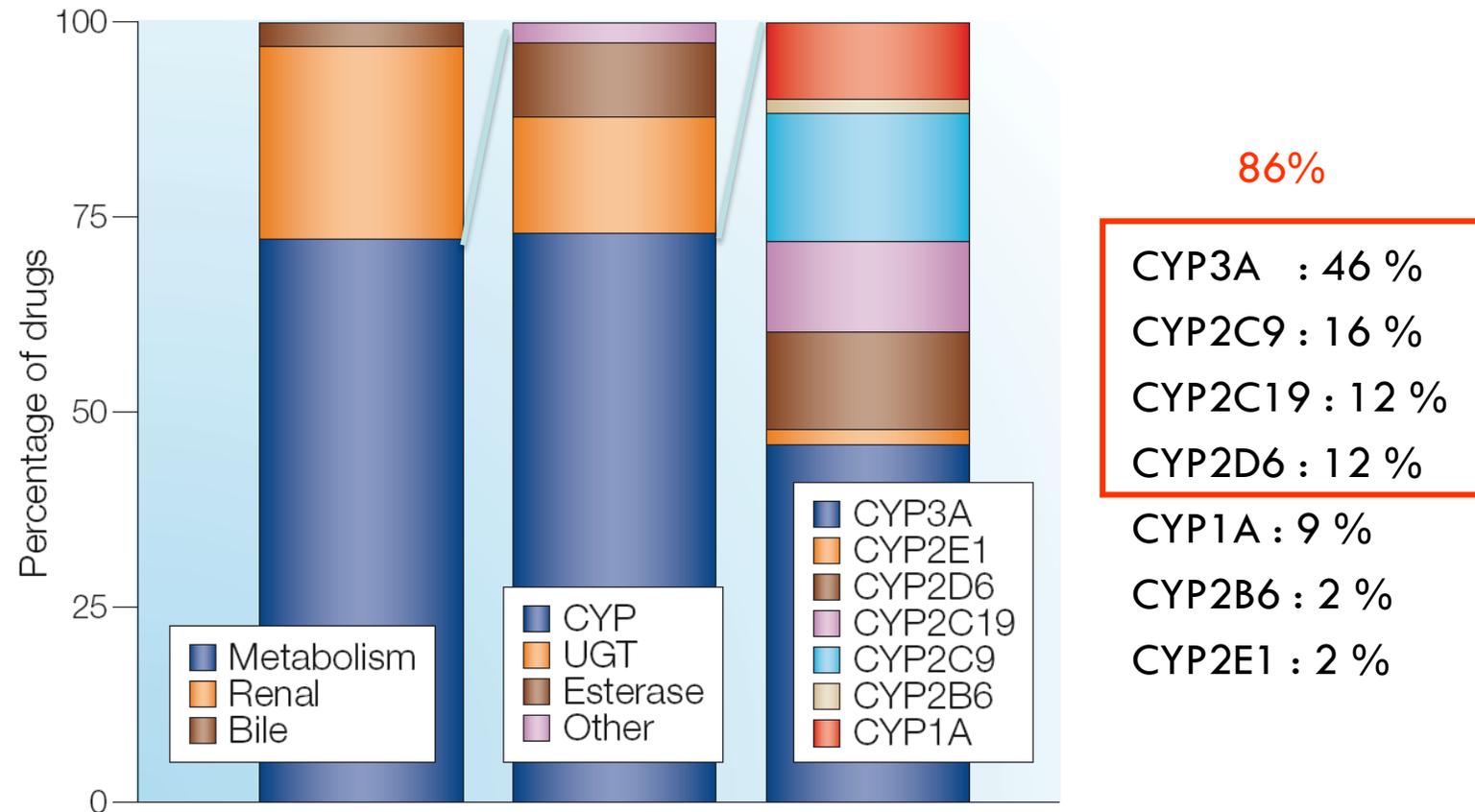
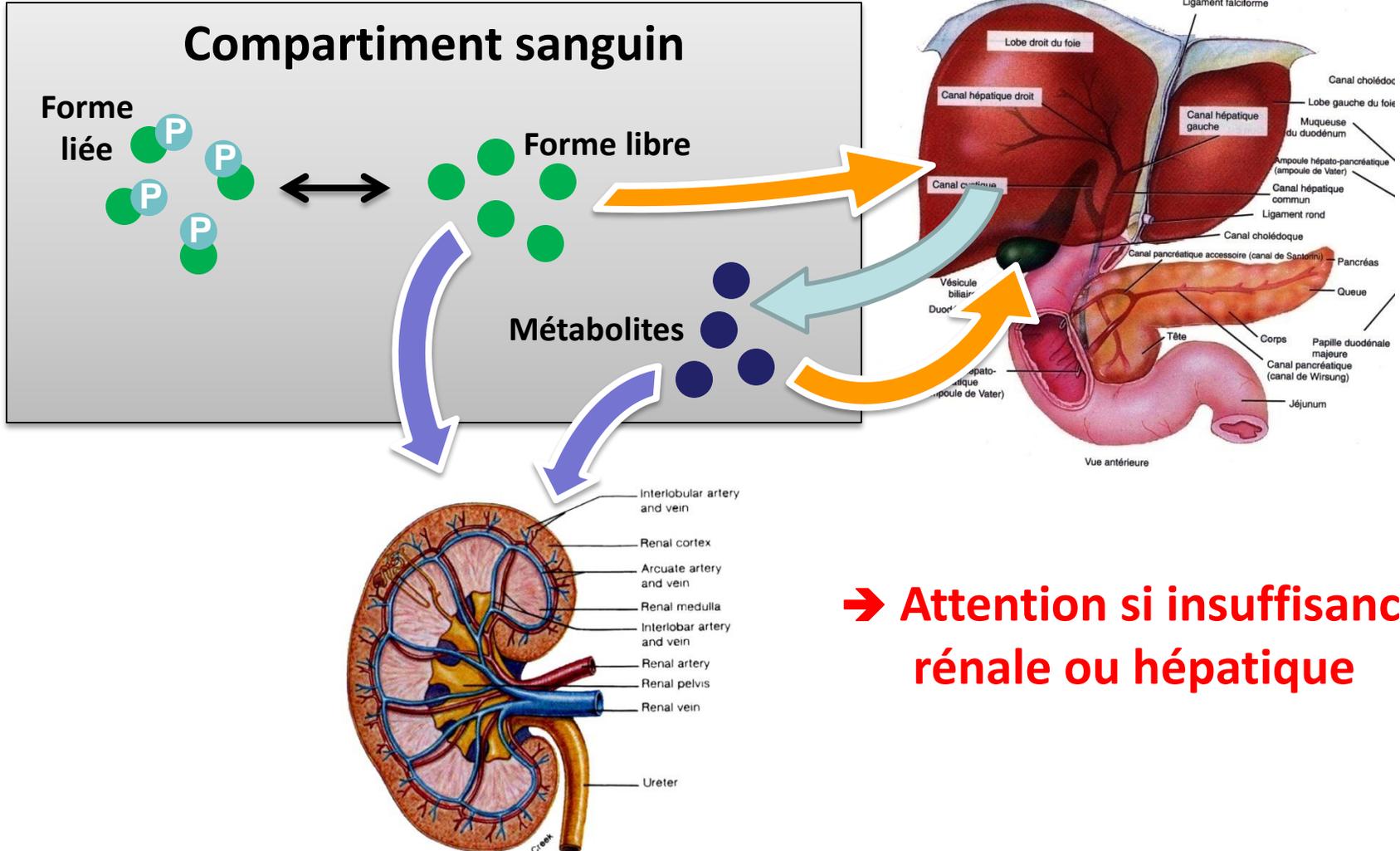


Figure 1 | **Routes of elimination of the top 200 most prescribed drugs in 2002.** Nat Rev Drug Discov. 2005 Oct;4(10):825-33

Elimination



➔ **Attention si insuffisance rénale ou hépatique**

Elimination

= évacuation du médicament et de ses métabolites de l'organisme

Elle est caractérisée par la **clairance** (CL) = volume épuré de la substance par unité de temps

$$- CL_{\text{totale}} = CL_{\text{rénale}} + CL_{\text{hépatique}} + Cl_{\text{autre}}$$

Notion de **demi-vie d'élimination** ($t_{1/2}$)

= temps nécessaire pour diminuer de moitié la quantité de médicament présent dans l'organisme → **Posologie !**

$$t_{1/2} = \frac{\text{Ln } 2 \times Vd}{CL}$$

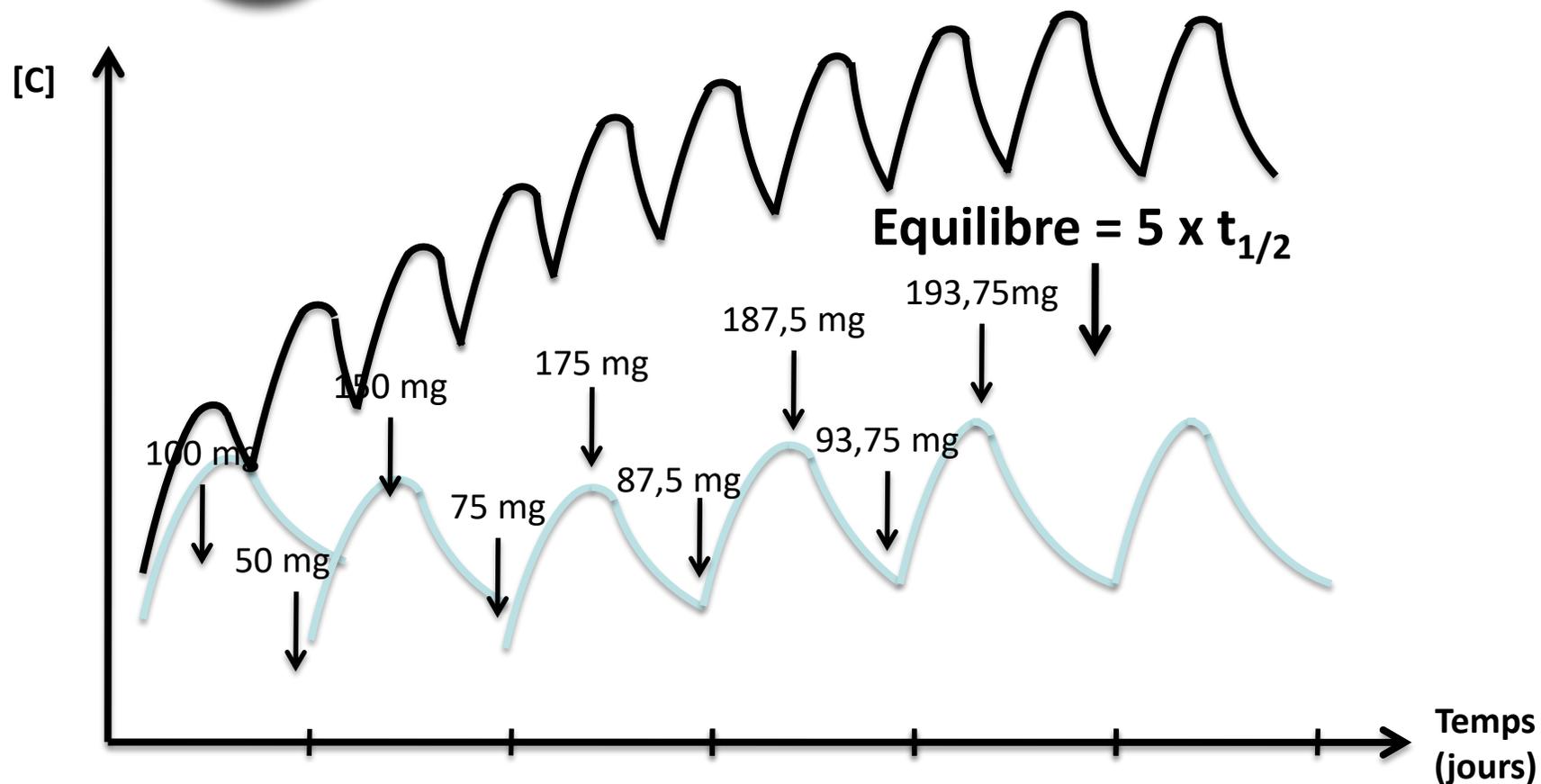
La demi-vie d'élimination

$t_{1/2} = 24$ heures

Dose = 100 mg



*Si le médicament est administré toutes les 12 h,
en combien de temps est atteint l'équilibre ?
Quelle conséquence en terme de concentration ?*



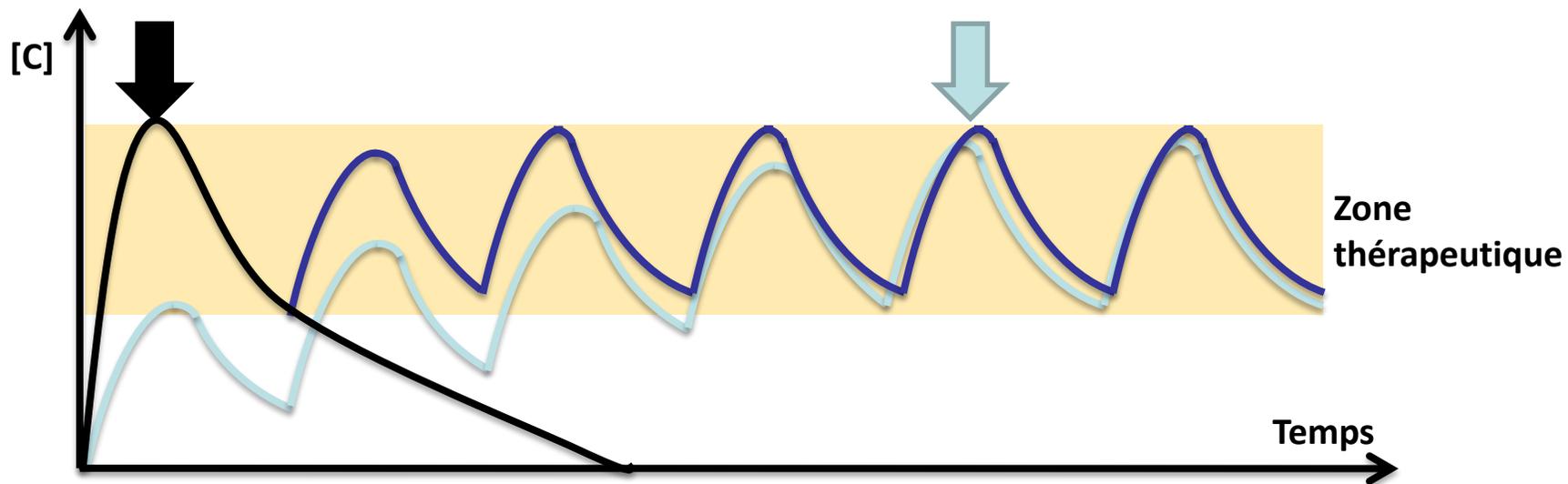
Dose de charge et doses d'entretien

- **Dose de charge** : permet d'atteindre le plateau sans attendre $5 t_{1/2}$

$$\text{Débit} = CL \times \text{Concentration cible}$$

- Relais par **doses d'entretien**

$$DE = \frac{\text{Débit}}{F} \times \text{intervalle doses}$$



Concentration plasmatique

= résultante des différentes phases

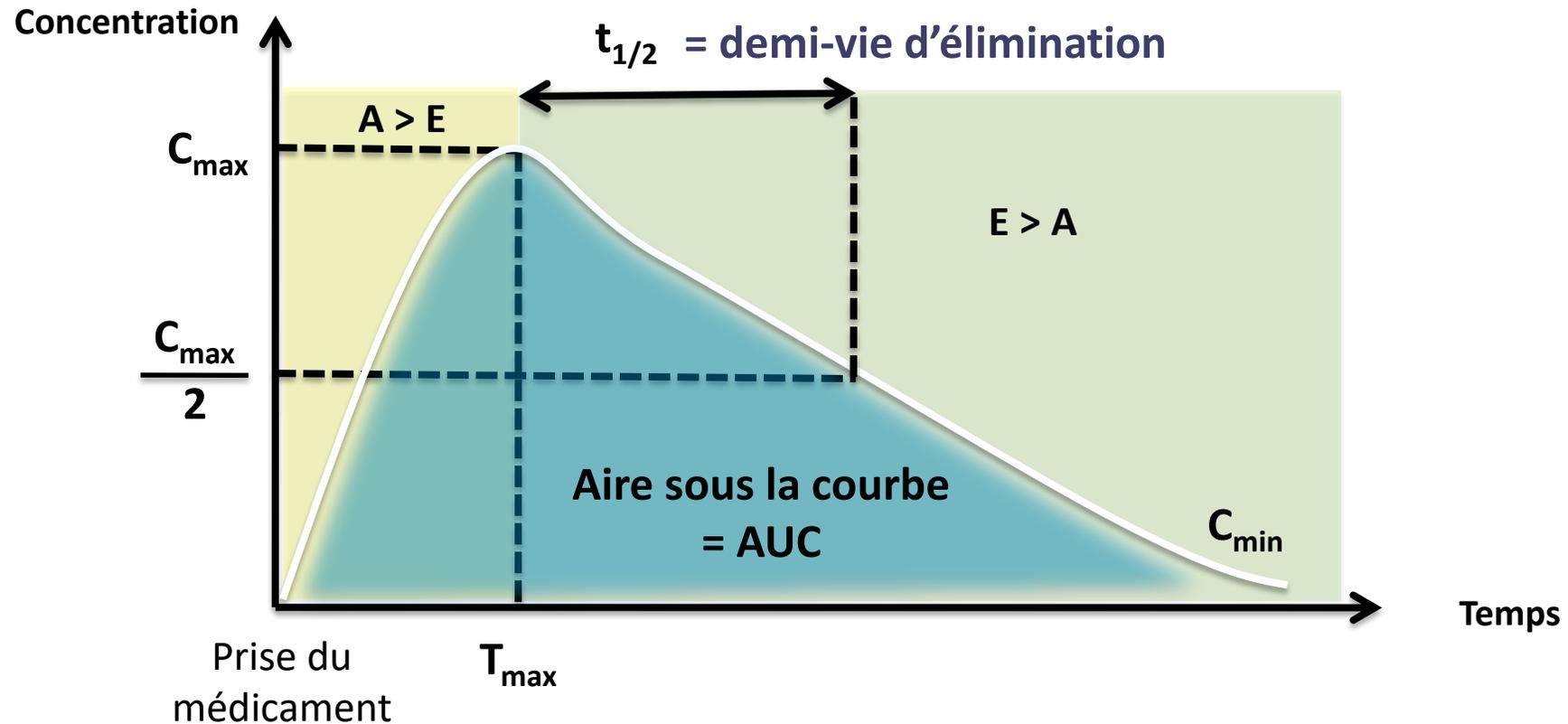
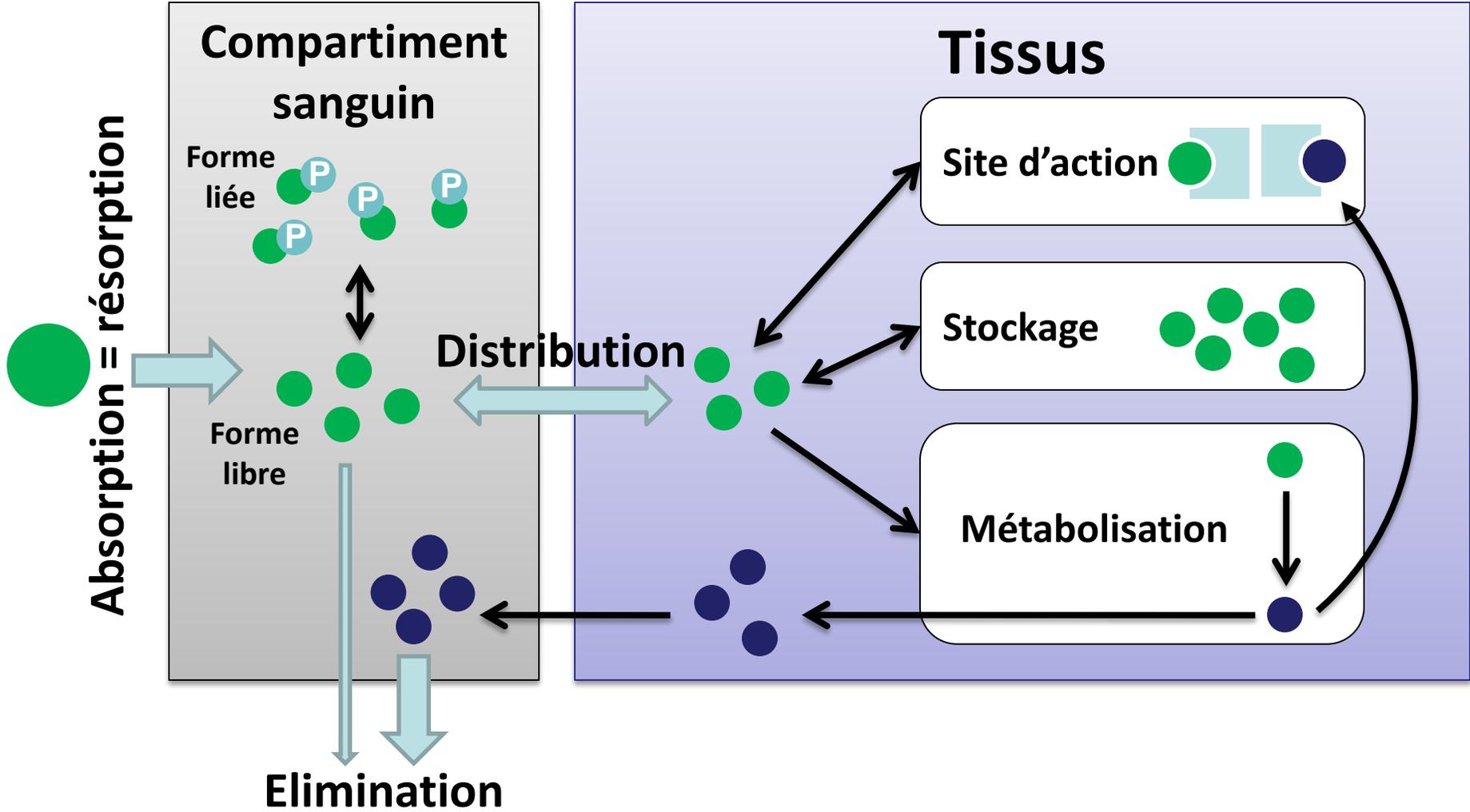
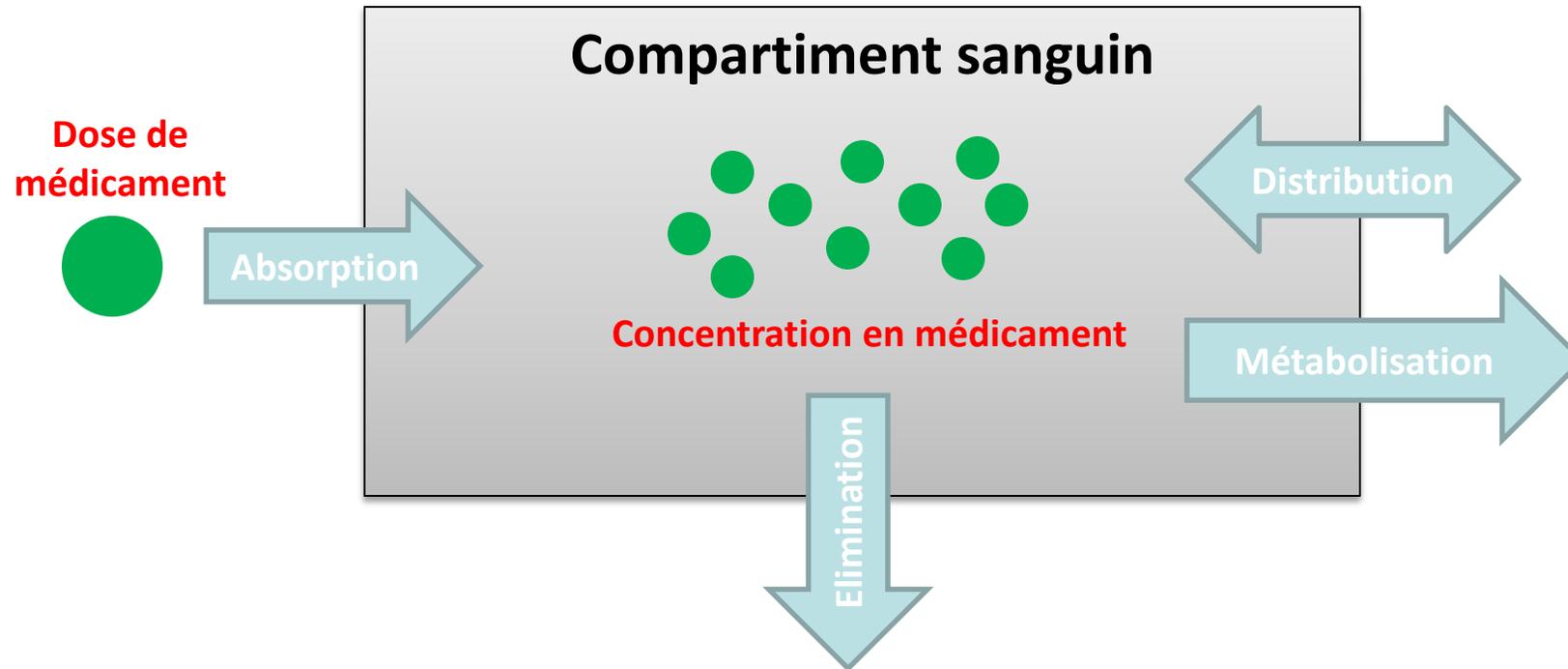


Schéma de synthèse



PK = relation dose-concentration



Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.