



# Tutorat 2023-2024



FORMATION EN SOINS INFIRMIERS

PREFMS CHU DE TOULOUSE

Rédaction 2023-2024

UEC 4

Pharmacologie Générale

## Notions de pharmacocinétique

*Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé ni de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne se substitue pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.*

*Rédigé par Sourd Dorian à partir du cours de F.DESPAS présenté le 06/11/2023.*

# Notions de pharmacocinétique

## I. Définition

### a. Etymologie

#### - Pharmaco- :

- Du grec φαρμάκων [pharmakon]:
  - A la fois le poison et le remède

#### - Cinétique :

- Du grec ancien κινητικός [kinétikos]
  - Mouvement, force vive

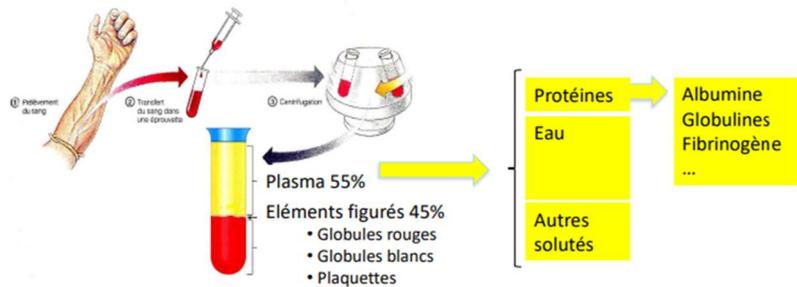
### b. Etude du devenir du principe actif (PA) dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination

- Absorption                      Biodisponibilité
- Distribution                    Vd
- Métabolisation                } Elimination :  $t_{1/2}$  = demi-vie
- Excrétion                        }

Phases A, D, M et E coexistent dans le temps.

### c. Le sang

Le volume sanguin total est d'environ 5L et le volume plasmatique total est d'environ 3L.



Les éléments du sang :

- Plasma = 55%
- Éléments figurés = 45%
  - Globules rouges
  - Globules blancs
  - Plaquettes

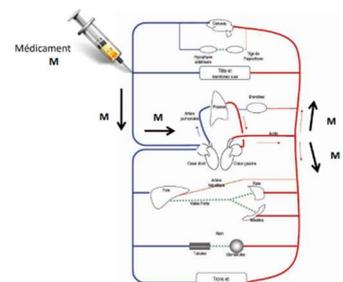
L'albumine est une molécule fabriquée par le foie. Elle permet de complexer les molécules d'eau et de maintenir la pression oncotique en gardant l'eau dans le secteur vasculaire. Lors d'une hypoalbuminémie, le risque est une fuite d'eau depuis le secteur vasculaire vers l'organisme provoquant ainsi les œdèmes en godet.

Les globulines sont des anticorps produits par les globules blancs.

Le fibrinogène est fabriqué par le foie et permet la coagulation via la constitution de fibrine.

### d. Le système cardiovasculaire

Une artère est un vaisseau qui transporte du sang du cœur vers le reste de l'organisme (oxygéné ou non). Une veine est un vaisseau qui transporte du sang de l'organisme vers le cœur (oxygéné ou non). Lorsque l'on injecte un médicament depuis une veine du bras, on l'injecte au niveau du « M du pli du coude ».



## II. Voie intraveineuse (I.V)

### a. Absorption

L'absorption se définit comme la quantité de médicament atteignant la circulation systémique. Elle est immédiate lors de l'injection intraveineuse et totale car toute la dose préparée est présente à la fin dans le secteur vasculaire.

Si 10mg d'un médicament administré par voie I.V :

- Durée absorption = durée administration
- Quantité dans circulation systémique = 10mg de M administré.

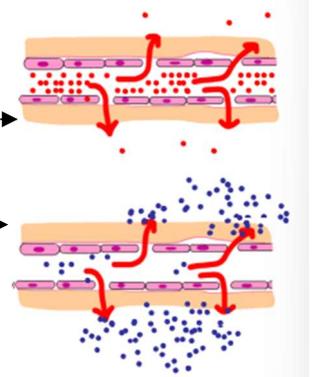
### b. Distribution

C'est la diffusion du Principe Actif (PA) du secteur vasculaire vers les tissus de l'organisme, dont le tissu cible.

Le pouvoir de diffusion est différent suivant les propriétés physico-chimiques du PA :

- Administration I.V. : 10 mg de médicament X
- Administration I.V. : 10 mg de médicament M

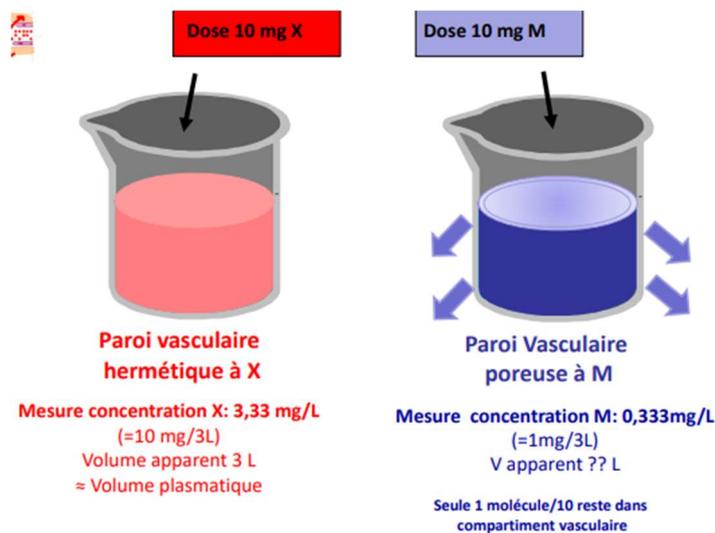
On considère que le médicament X reste dans les parois vasculaires alors que le médicament M beaucoup moins.



Le volume apparent de distribution est noté Vd

$$Vd = \frac{\text{quantité médicament dans l'organisme (mg)}}{\text{concentration plasmatique } \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right)}$$

C'est un volume fictif dans lequel serait dissous la quantité administrée de PA (mg) pour donner la concentration obtenue dans le compartiment sanguin (mg/l). Il est un paramètre quantitatif pour déterminer la distribution.



Pour déterminer le Vd :

- 1) Administration I.V d'une dose (x mg) de médicament
- 2) Prélèvement sanguin à la fin de la phase de distribution ( $T_{5-10}$  min)
- 3) Mesure de la concentration en médicament (y mg/L)
- 4) Calcul d'un volume apparent de distribution

$$\begin{array}{l} y \text{ mg} \longleftrightarrow 1 \text{ litre} \\ x \text{ mg} \longleftrightarrow \text{Vd litres} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} 0,333 \text{ mg} \longleftrightarrow 1 \text{ litre} \\ 10 \text{ mg} \longleftrightarrow \text{Vd litres} \end{array}$$

$$Vd = (10 \times 1) / 0,333 = 30 \text{ Litres}$$

Si le Vd est petit, le médicament reste dans le secteur vasculaire et si le Vd est grand, alors le médicament sort du secteur vasculaire. C'est un facteur de proportionnalité entre la dose et la concentration.

Le Vd permet de :

- Estimer le pouvoir de diffusion extravasculaire d'un PA
  - o Vd1 = Vol. plasmatique ≈ 0,04 L/kg, soit environ 3 L pour 70 kg
  - o Vd2 = Vol. extra-cellulaire ≈ 0,2 L/kg, soit 14 L pour 70 kg
  - o Vd3 = Vol. eau totale ≈ 0,6 L/kg, soit 42 L pour 70 kg
  - o Vd4 ≈ Vol. non anatomique ≈ 20 L/kg, soit 1500 L pour 70 kg.

	Vd en litres	Vd en l/kg
Acide salicylique	12	0,17
Gentamycine	18	0,25
Diazepam	77	1,1
Chloroquine	18450	235

Chez un sujet normal, le Vd est une valeur propre au PA (propriétés physico-chimique) et il est indépendant de la voie d'administration.

c. Métabolisation

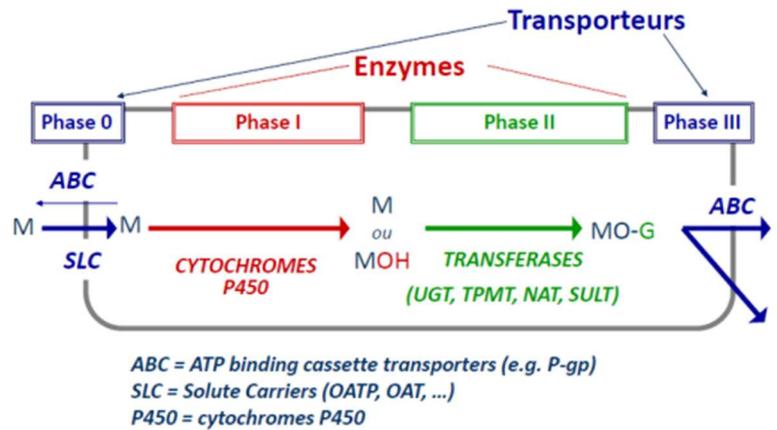
La métabolisation c'est la transformation des Xénobiotiques (dont médicaments) par des complexes enzymatiques. Les cytochromes P450 modifient le PA en y ajoutant une fonction alcool (Phase I). Cette fonction alcool permet ensuite la modification du PA+OH par les transférases (phase II)

Phase I :

- Cytochromes P450 (*connaître*)
- Monoamine oxidase
- Alcohol dehydrogenase
- Aldehyde dehydrogenase
- Dopamine B-hydroxylase

Phase II :

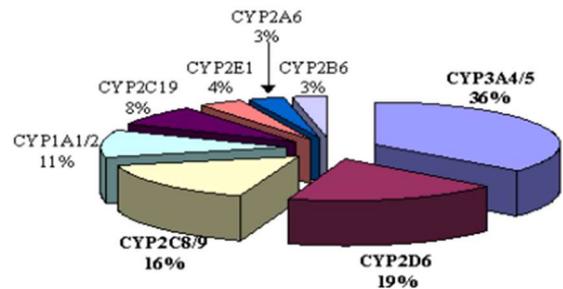
- N-acetyltransferases (NAT1 and NAT2)
- Thiopurine methyltransferase (TPMT)
- Sulfotransferase (Sult1A1)
- UDP-glucuronosyltransferases (UGT)



Pour rappel, une enzyme est une protéine capable de catalyser une réaction chimique, c'est-à-dire l'accélérée. Elle ne catalyse qu'un seul type de réaction chimique.

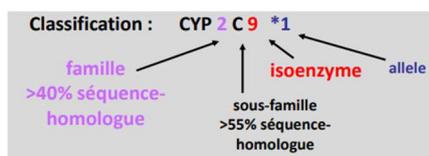
La super famille des Cytochromes P450 se compose de 17 familles et 57 isoformes identifiées dans le génome humain. Ce sont des enzymes d'hémoprotéines permettant de réaliser la métabolisation.

Le cytochrome P450 3A4/5 → métabolise le + de médicaments sur le marché : 36%. Arrive ensuite le cytochrome P2D6 avec 19% de métabolisation et le cytochrome P2C8/9 avec 16% de métabolisation.



Où est l'importance de savoir ça ? Il peut y avoir des médicaments substrats d'une même enzyme. S'il on injecte des doses massives de ces médicaments, cela va avoir pour effet une saturation de l'enzyme et donc une mauvaise métabolisation.

C'est notamment à partir de ce principe de saturation enzymatique que l'on peut établir des interactions médicamenteuses.



L'organisme humain ne peut pas métaboliser certains principes actifs

Médicament administré	Formes dans la circulation systémique	Exemples de médicaments	Explication
<u>M</u>	<u>M</u>	Pénicilline G, lithium	Le médicament n'est pas métabolisé par l'organisme (sécrété sous forme inchangé)
<u>M</u>	<u>M</u> → M <sub>1</sub>	Barbituriques	Automatiquement inactivé et les métabolismes produits n'ont pas de propriété pharmacologique.
<u>M</u>	<u>M</u> → <u>M<sub>1</sub></u>	Benzodiazépines, codéine	Les métabolites produits sont actifs et cela a pour conséquence une cascade de métabolisation avec une rémanence du médicament. Cela augmente l'effet pharmacologique du médicament.
M	M → <u>M<sub>1</sub></u> → M <sub>2</sub>	Clopidogrel (pro-médicament)	Le clopidogrel n'a pas une bonne biodisponibilité lorsqu'il est actif. On le rend donc inactive (pro-médicament) pour qu'il soit métabolisé et activé par le corps.
<u>M</u>	<u>M</u> → <u>M<sub>1</sub></u> → M <sub>2</sub> → <u>M<sub>3</sub>TOX</u> → M <sub>4</sub>	Paracétamol	Il y a une mise en jeu d'une voie annexe qui met en jeu un métabolisme toxique (hépatotoxique pour le paracétamol)

Forme active ; forme inactive ; FORME TOXIQUE

d. L'excrétion

C'est la sortie en dehors de l'organisme du PA et/ou des métabolites :

- Rein : excrétion urinaire (urine) (Prépondérant)
- Foie : excrétion hépatique (bile) (Prépondérant)
- Poumons : air exhalé
- Peau : sudation
- Glande mammaire (lait)
- Phanère
- ...

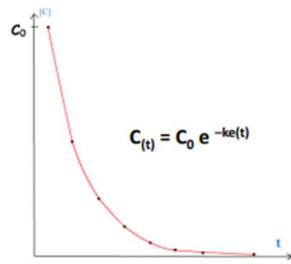
Les reins et le foie sont les deux principaux organes d'excrétion des PA.

La clairance est le coefficient d'épuration plasmatique (volume virtuel de plasma artériel totalement débarrassé d'une substance donnée par unité de temps).

- Clairance totale = CI totale + CI hépatique
- Clairance rénale normale = 60-90 mL/min

e. L'élimination

L'élimination se calcul en additionnant la métabolisation et l'excrétion. Pour quantifier l'élimination, on étudie donc la disparition du PA de l'organisme. Ce qui nous intéresse le plus est la vitesse d'élimination du PA, et pour cela, on utilise une modélisation graphique :



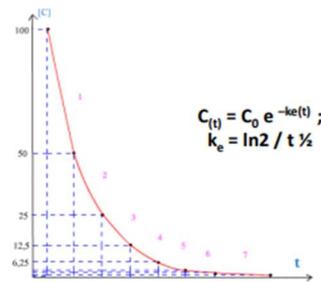
L'évolution des concentrations plasmatiques décrit une courbe de forme exponentielle

**METHODOLOGIE (Phase I, II) :**

- 1° Injection dose (x mg) médicament I.V.
- 2° Prélèvement sanguin 5min (t1)
- 3° Prélèvement sanguin 10min (t2)
- 4° Prélèvement sanguin 15min (t3)
- 5° Prélèvement sanguin 20min (t4)
- 6° Prélèvement sanguin 25min (t5)

La demi-vie ( $T_{1/2}$ ) d'élimination est le temps nécessaire (sec, min, heures ou J) pour que la concentration plasmatique en principe actif (PA) diminue de moitié. (/!\++)

t	fraction éliminée
$t=t_{1/2}$	50%
$t=2t_{1/2}$	75%
$t=3t_{1/2}$	87%
$t=4t_{1/2}$	94%
$t=5t_{1/2}$	97%
$t=6t_{1/2}$	98%
$t=7t_{1/2}$	99%
$t=8t_{1/2}$	99,6%
$t=9t_{1/2}$	99,8%
$t=\infty$	100%



On considère qu'il faut 7 demi-vies pour éliminer totalement (99%) de la dose absorbée. *Ne pas retenir les formules de  $C(t)$  et  $K_e$ .*

La durée d'exposition d'un médicament est donc la durée du traitement + 7 demi-vies du médicament.

Exemples  $t_{1/2}$  de médicaments :

Posologie :

- Paracétamol :  $t_{1/2} = 2$  heures → 0,5 à 1g jusqu'à 6x/j
- Amlodipine :  $t_{1/2} = 40$  heures → 5 mg 1 x/j
- Amiodarone :  $t_{1/2} =$  de 20 à 100 jours → 200 mg tous les 2j

La variabilité de la demi-vie se fait en fonction des caractéristiques individuelles (quantité d'enzyme chez le patient notamment).

La  $t_{1/2}$  est fonction des propriétés physico-chimique du PA

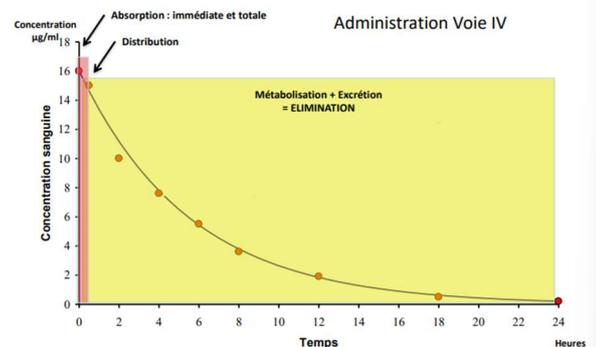
N'est pas influencée par voie d'administration (NB : cas particuliers libérations prolongées) mais la fonction rénale et hépatique entre en compte car une fonction rénale et/ou hépatique altérée entrainera une plus longue élimination.

f. Résumer Voie IV

- Absorption Immédiate et totale
- Distribution Vd
- Métabolisation } Elimination :  $t_{1/2} =$  demi-vie
- Excrétion }

III. Voie orale

a. Absorption



La voie orale proprement dite est considérée qu'une fois le médicament

dégluti. La libération du PA se fait dans la lumière du tube digestif et il doit franchir la barrière intestinale :

- Gradient de pH (possibilité de dégradation du PA)
- Intestin grêle : grande surface d'échange

Le système de la veine porte est la connexion entre le tube digestif et le foie. Le foie est le premier passage obligatoire des PA.

Il existe une métabolisation présystémique avec :

- Une disparition du PA de la lumière du tube digestif (résorption digestive), mais possibilité de métabolisation présystémique :
  - o Métabolisation hépatique
  - o Métabolisation entérocytaire
- Seule fraction dose administrée atteint la circulation systémique.

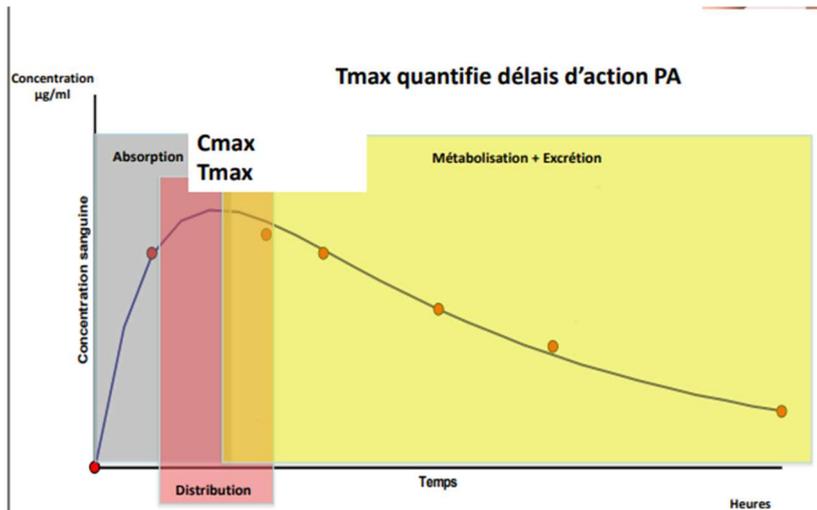
L'absorption par voie orale est non immédiate et potentiellement partielle (l'intégralité de la dose peut ne pas arriver jusqu'à la circulation systémique).

#### b. Pharmacocinétique voie orale

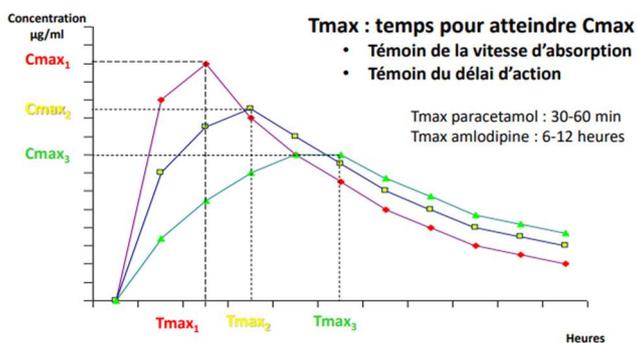
Au temps  $t_0$  on administre le médicament par voie orale et on mesure à intervalle de temps régulier la concentration plasmatique du médicament. On obtient la courbe ci-contre avec en ordonné la concentration plasmatique et en abscisse le temps.

La première phase est l'absorption. Pour la voie I.V., l'absorption était immédiate alors que pour la voie orale, la durée d'absorption est variable en fonction des caractéristiques physico-chimique du médicament.

Au point d'inflexion de la courbe, on retrouve  $C_{max}$  : concentration maximale atteinte d'un médicament donné pour une voie donnée. A ce  $C_{max}$ , on associe un  $T_{max}$  qui représente le temps nécessaire pour arriver au



$C_{max}$ . Ces deux valeurs nous permettent de quantifier le délai d'action du principe actif. Si le médicament présente un  $T_{max}$  retardé, cela signifie que la valeur de la concentration  $C_{max}$  est atteinte plus lentement que pour un  $T_{max}$  plus court.



La phase suivante est la distribution. Celle-ci est synchronisée avec l'absorption puisque lorsque le médicament arrive dans la circulation systémique, il va se distribuer à l'ensemble de l'organisme.

Vient enfin la phase d'élimination qui se fait par métabolisation et/ou excrétion.

Par exemple, le  $T_{max}$  du paracétamol est plus court que celui de l'amlodipine, donc le paracétamol atteindra plus rapidement la concentration maximale plasmatique que l'amlodipine.

### IV. Variantes d'évolution de concentration selon les voies d'administration

#### a. La biodisponibilité

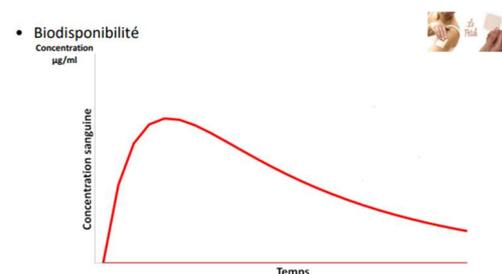
Elle se définit comme la fraction de la dose de médicament administré atteignant la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle permet une quantification de l'absorption pour un médicament donné et pour une voie donnée :

- Administration intravasculaire : absorption immédiate et totale → Biodisponibilité : 100%
- Administration extravasculaire : absorption non immédiate et potentiellement partielle → Biodisponibilité de 0 à 100%

Pour un médicament donné, l'aire sous la courbe est proportionnelle à la quantité absorbée.

#### b. Quantification

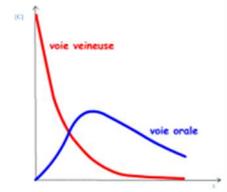
- Rapport des Surfaces Sous la Courbe, pour une même dose de PA, entre la voie à l'étude et la voie de référence (I.V.)
- Détermination Facteur F



$$F (\%) = \frac{SSC_{vo}}{SSC_{iv}}$$

Exemples :

- Paracétamol, p.o.  $F \approx 90\%$
- Amlodipine, p.o.  $F \approx 70\%$
- Morphine, p.o.  $F \approx 30\%$



Il faut une plus de quantité per os pour être égal à IV.

Exemple pour 10mg : Lorsque l'on administre le médicament par voie I.V, on calcul une surface aire sous la courbe correspondant à 10mg (puisque l'absorption est immédiate et totale). Si on administre le médicament par voie orale, on calcul la surface d'aire sous la courbe. Si la surface calculée est plus petite que celle calculée par voie I.V, alors cela signifie qu'il y a moins de quantité de médicament présent dans le secteur plasmatique (rappel l'aire sous la courbe est proportionnel à la quantité absorbé).

La facteur F est donc le rapport entre l'aire sous la courbe de la voie orale et l'aire sous la courbe de la voie I.V. Lorsque l'on calcul pour le paracétamol, on trouve un  $F \approx 90\%$ . Cela signifie que la biodisponibilité par voie orale est de 90% (si 1g de paracétamol injecté par voie IV  $\rightarrow$  1g présent dans le sang ; si 1g de paracétamol par voie orale  $\rightarrow$  0,9g dans le sang).

## V. Barrières physiologiques

Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) : épaissement paroi vasculaire des vaisseaux sanguins du SNC

- Manchon d'astrocytes faisant écran entre les capillaires sanguins et les neurones
- Transporteurs d'efflux rejetant certains xénobiotiques dans la circulation sanguine

Modification perméabilité BHE

- B.H.E. immature à la naissance  $\nearrow$  transfert des PA
- Perméabilité  $\nearrow$  en cas de fièvre ou inflammation méningée ou cérébrale ( $\nearrow$  efficacité de la pénicilline dans les méningites)

Barrière placentaire : définition

- Organe des mammifères permettant les échanges entre le fœtus et la mère pendant la période de gestation

Pharmacocinétique : le placenta n'est pas une barrière

- Tout au long de la grossesse :
  - $\nearrow$  Surface d'échange,  $\nearrow$  perméabilité aux PA
- Tous les PA traversent
  - Hydrosolubles ou liposolubles, acides ou bases faibles
  - Mêmes les grosses molécules (protéines thérapeutiques) peuvent atteindre l'embryonfœtus par mécanismes d'endocytose ou de macrophtagie
- Par conséquent jusqu'à preuve de son innocuité, un médicament est déconseillé chez la femme enceinte

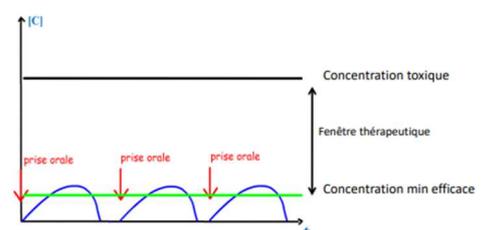
## VI. Administration en doses répétées

Généralement l'administration des médicaments se fait de manière répétée (plusieurs jours ou traitement chronique). L'étude des paramètres pharmacocinétiques (Phase I, II) permet d'établir la posologie appropriée :

- Dose : D pour une voie d'administration donnée ( $\mu\text{g}$ , mg, g)
- $\zeta$  : Intervalle d'administration (temps entre deux administrations d'une dose D)

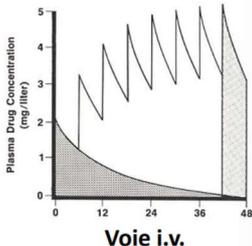
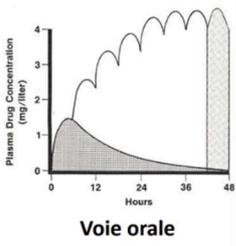
### a. Administration répétée sans cumul de dose

L'administration répétée sans cumul de dose est réalisée lorsque la dose administrée est totalement éliminée avant la dose suivante ( $\zeta > 7t_{1/2}$ ). Cela donne un profil de pic successif d'administration aiguë.



Exemple : les hypnotiques sont administrés sans cumul de dose (sinon somnolence toute la journée)

**b. Administration répétée avec cumul de dose**



L'administration répétée avec cumul de dose se fait lorsque la prise intervient avant l'élimination totale de la dose précédente ( $\zeta < 7t_{1/2}$ ). Il y a alors une accumulation jusqu'à l'équilibre de concentration noté  $C_{moy,eq}$ .

Les deux courbes du dessus sont obtenues par bio-équivalence de dose, c'est-à-dire en corrigeant les potentiels écarts de biodisponibilité entre la voie IV et la voie orale.

On estime que  $C_{moy,eq}$  est atteint au bout de  $5 t_{1/2}$ .  $\zeta$  est une variable à prendre en compte pour pouvoir réaliser les cumuls de dose.

Pour  $t_{1/2}$  longues il y a possibilité de réaliser une administration de dose charge pour atteinte rapide  $C_{moy,eq}$ .

Si on rapproche le délai entre 2 administrations ( $\zeta$ ) avec la même quantité journalière (par exemple faire 500mg 2x par jour au lieu de 1g par jour), on a une moindre fluctuation de la concentration plasmatique. On est toujours à 1g par jour de médicament mais la concentration plasmatique du médicament varie moins dans le temps (donc est plus proche de la valeur de  $C_{moy,eq}$ ).

Donc si sur l'ordonnance il a écrit « 500mg 2x par jour », il faut respecter un intervalle de temps entre les 2x 500mg car sinon il y aura une plus grande concentration plasmatique en PA que les recommandations du fabricant.

Si on diminue la posologie, la concentration plasmatique atteindra un niveau en dessous du niveau d'efficacité tandis que si on augmente la posologie, la concentration plasmatique atteindra un niveau trop haut.

Il faut  $5t_{1/2}$  pour atteindre l'état d'équilibre  $C_{moy,eq}$ . Pour du paracétamol,  $5t_{1/2}$  est atteint en 10h tandis que pour l'amiodarone,  $5t_{1/2}$  est atteint en 500 jours. Donc suivant les caractéristiques physico-chimiques du médicament, on n'aura pas les mêmes pratiques cliniques. Ce n'est pas parce qu'on modifie la posologie que pour tous les médicaments l'état d'équilibre sera atteint au cours du même temps.

A bio-équivalence, quelle que soit le mode d'administration, le  $t_{1/2}$  restera le même si on administre par voie orale ou par voie IV puisqu'on est en présence du même médicament (sauf si on fait des formes à libération prolongée).

**VII. Conclusion pharmacocinétique**

C'est l'étude du devenir du principe actif (PA) dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination :

- Absorption
  - Distribution
  - Métabolisation
  - Excrétion
- } Biodisponibilité
- } Vd
- } Elimination :  $t_{1/2}$  = demi-vie

