



Tutorat 2024-2025



FORMATION EN SOINS
INFIRMIERS
PREFMS CHU DE TOULOUSE
Rédaction 2023-2024

Semestre 3

UEC 4 Pharmacologie générale

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 et de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne subsiste pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

Notions de pharmacocinétique

I. DEFINITIONS	3
II. VOIE IV.....	3
1. ABSORPTION	3
2. DISTRIBUTION	3
<i>a. Volume de distribution.....</i>	<i>4</i>
3. METABOLISATION.....	4
<i>a. Cytochrome P450.....</i>	<i>4</i>
4. EXCRETION	5
<i>a. Quantification de l'élimination</i>	<i>5</i>
III. VOIE ORALE.....	6
1. ABSORPTION	6
IV. VARIANTES D'EVOLUTION CONCENTRATION SELON VOIES D'ADMINISTRATIONS.....	6
V. BARRIERES PHYSIOLOGIQUES	6
VI. ADMINISTRATION EN DOSES REPETEES.....	7
1. SANS CUMUL DE DOSE.....	7
2. AVEC CUMUL DE DOSE	7

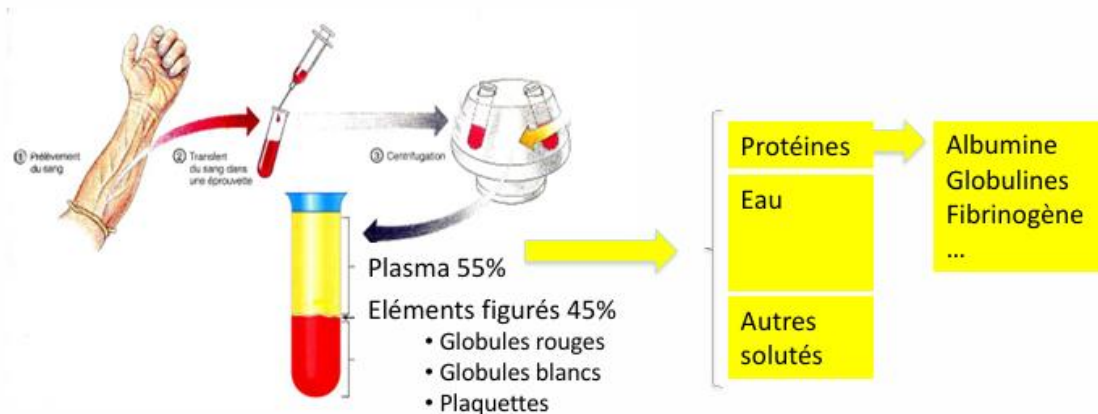
I. Définitions

Cinétique = mouvement, force vive

→ Etude du devenir du PA dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination

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

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



Le système cardiovasculaire :

Lorsque le médicament est administré en IV → d'abord petite circulation puis grande circulation

→ Le débit cardiaque = 5L/min

II. Voie IV

1. Absorption

Absorption se définit comme quantité de médicament atteignant la circulation systémique

Cas de l'absorption de la voie I.V. :

- Immédiate
- Totale

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

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

2. Distribution

Diffusion du Principe Actif (PA) du secteur vasculaire vers les tissus de l'organisme, dont le tissu cible

Pouvoir de diffusion différent suivant propriétés physico-chimiques du PA :

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

Méd en fonction des propriétés physico-chimique reste ou pas dans le secteur vasculaire

$$Vd = \frac{\text{Qtte méd dans organisme (mg)}}{C.\text{plasmatique } \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right)}$$

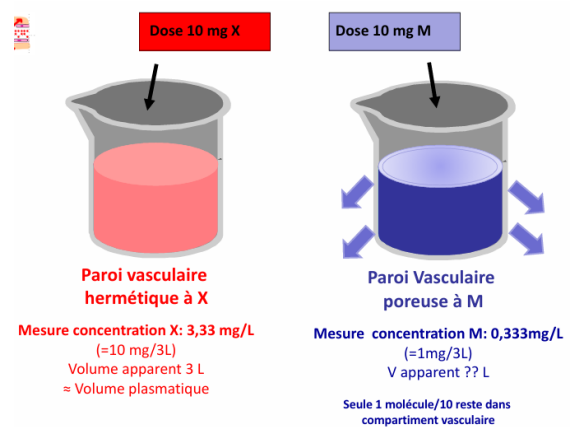
Définition : Volume fictif dans lequel serait dissous la quantité administrée de PA (mg) pour donner la concentration obtenue dans le compartiment sanguin (mg/L)

a. Volume de distribution

Détermination du Vd :

- 1) Administration I.V. d'une dose (x mg) de médicament
- 2) Prélèvement sanguin fin phase de distribution (T5-10min)
- 3) Mesure de la concentration en médicament (y mg/l)
- 4) Calcul d'un volume apparent de distribution
 - y mg ↔ 1 L
 - x mg ↔ Vd litres
 - 0,333 mg ↔ 1 litre
 - 10 mg ↔ Vd litres
 - Vd = (10x1) / 0,333 = 30 Litres

Vd=Facteur de proportionnalité entre la dose et la concentration



Estime pouvoir de diffusion extravasculaire d'un PA :

- Vd1= Vol. plasmatique ≈ 0,04 L/kg, soit environ 3 L pour 70 kg
- Vd2= vol. extra-cellulaire ≈ 0,2 L/kg, soit 14 L pour 70 kg
- Vd3= vol. eau totale ≈ 0,6 L/kg, soit 42 L pour 70 kg
- Vd4≈ Vol. non anatomique ≈ 20 L/kg, soit 1500 L pour 70 kg

Chez un sujet normal, le Vd est :

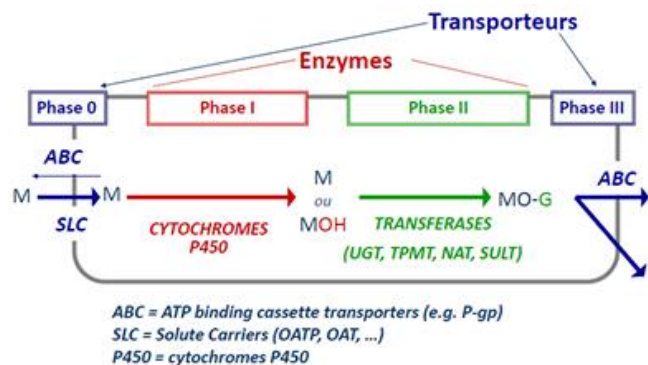
- Valeur propre au PA (propriétés physico-chimique)
- Indépendant de la voie d'administration

3. Métabolisation

Transformation des Xénobiotiques (dont médicaments) par des complexes enzymatiques

- Phase I : cytochromes P450 → Réaction oxydo-réduction
- Phase II → transférases

→ On le rend hydrophile en transférant un OH sur la molécule afin d'éliminer le médicament +++ facilement dans urines



a. Cytochrome P450

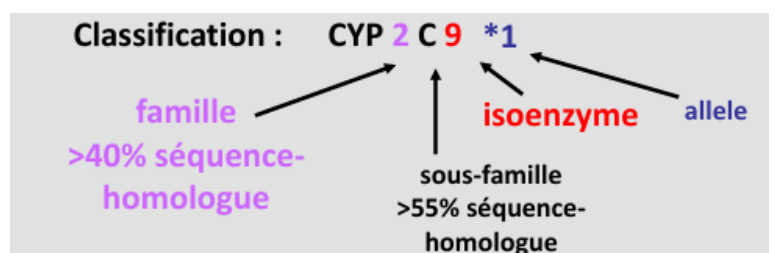
Super-famille des cytochromes P 450 :

- 17 familles
- 57 isoformes identifiées dans le génome humain

→ Iso enzyme 3A4 + Iso enzyme 3A5 = iso-enzyme → similarité de séquence et substrat commun qui métabolise + du 1/3 du méd sur AMM → risque interaction méd

Noyau M = ça absorbe à 450 nm

CYP2D6 = métabolisme la codéine en morphine



A retenir :

- CYP3A4/5
- CYP2D6
- CYP2C8/9

Promédicament = médicament sous une forme inactive → besoin d'être métabolisé pour être actif
 → Existe car certains med PO ne franchissent pas la barrière hépatique !!!

Médicament administré	Forme(s) dans la circulation systémique	Exemples de médicaments
M	M	pénicilline G, lithium
M	M → M ₁	barbituriques
M	M → M ₁	Benzodiazépines, codéine
M	M → M ₁ → M ₂	Clopidogrel (pro-médicament)
M	M → M ₁ → M ₂ → M _{3 tox} → M ₄	paracétamol

forme active forme inactive forme toxique

Clopidogrel = antiagrégant plaquettaire

4. Excrétion

Excrétion PA et/ou métabolites en dehors de l'organisme

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

→ Cycle entéro-hépatique = médicament métabolisé par bile et vont dans la lumière digestive puis se retrouvent à nouveau dans la circulation systémique

Clairance : coefficient d'épuration plasmatique (volume virtuel de plasma artériel totalement débarrassé d'une substance donnée par unité de temps)

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

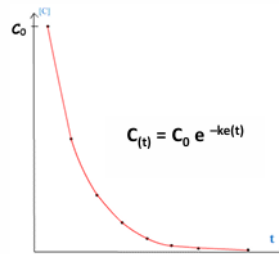
o IR < 60ml/min

a. Quantification de l'élimination

Etude de la disparition du PA de l'organisme

Elimination = métabolisme + excrétion

Demi-vie



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

METHODOLOGIE (Phase I, II) :

- 1° Injection dose (x mg) médicament I.A.
- 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)

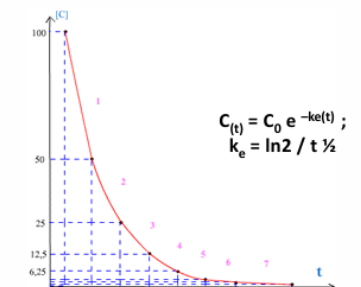
Demi-vie d'élimination = temps nécessaire (sec, min, heures ou jours) pour que la concentration plasmatique en principe actif (PA) diminue de moitié

- ❖ 7 demi-vies sont nécessaires à l'élimination de 99% de la dose absorbée

Durée d'exposition d'un médicament → Durée de traitement + 7 demi-vies

- ❖ La t_{1/2} est fonction des propriétés physico-chimiques du PA
- ❖ N'est pas influencée par voie d'administration (n.b.: cas particuliers libérations prolongées)

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 = ∞	100%



III. Voie orale

1. Absorption

Voie orale proprement dite → considérée qu'une fois le médicament dégluti → Libération PA (principe actif) dans la lumière du tube digestif

PA doit franchir la barrière intestinale :

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

Système veine porte :

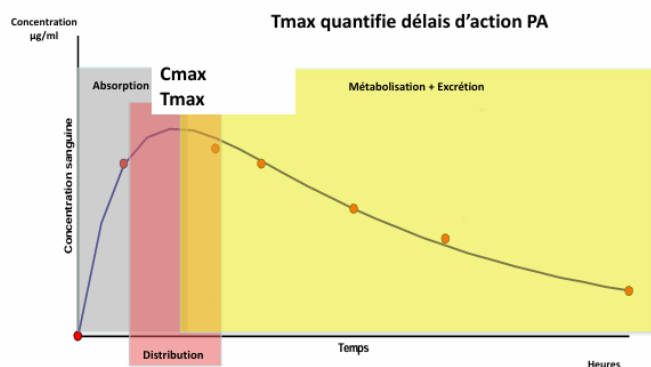
- Connexion tube digestif au foie
- **Premier passage hépatique OBLIGATOIRE**

Métabolisation présystémique :

- Disparition du PA de la lumière du tube digestif (résorption digestive), mais possibilité de métabolisation présystémique
 - o Métabolisation hépatique (effet de 1er passage hépatique)
 - o Métabolisation entérocytaire
- Seule fraction dose administrée atteint la circulation systémique
- Absorption voie orale
 - o Non immédiate
 - o Potentiellement partielle

T_{max} : temps pour atteindre C_{max}

- Témoin de la vitesse d'absorption
- Témoin du délai d'action



IV. Variantes d'évolution concentration selon voies d'administrations

Biodisponibilité :

- ❖ La biodisponibilité se définit comme la fraction de la dose de médicament administré atteignant la circulation systémique et la vitesse à laquelle elle l'atteint
- ❖ 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%

Quantification :

- ❖ Rapport des surfaces sous la courbe (SSC) pour une même dose de PA, entre la voie à l'étude et la voie de référence
- ❖ Détermination Facteur F% = $\frac{SSC_{vo}}{SSC_{iv}}$

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 ↗ transfert des PA
- Perméabilité ↗ en cas de fièvre ou inflammation méningée ou cérébrale (↗ 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 :
 - o ↗ Surface d'échange, ↗ perméabilité aux PA
- Tous les PA traversent
 - o Hydrosolubles ou liposolubles, acides ou bases faibles
 - o Mêmes les grosses molécules (protéines thérapeutiques) peuvent atteindre l'embryon fœtus par mécanismes d'endocytose ou de macrophagie

Par conséquent jusqu'à preuve de son innocuité, un médicament est déconseillé chez la femme enceinte

VI. Administration en doses répétées

Généralement administration des médicaments 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 (μg , mg, g)
- τ : Intervalle d'administration (temps entre deux administrations d'une dose D)

1. Sans cumul de dose

Lorsque la dose administrée est totalement éliminée avant la dose suivante ($\tau > t_{1/2}$) → Profil de pic successif d'administration

2. Avec cumul de dose

Lorsque la prise intervient avant l'élimination

totale de la dose précédente ($\tau < t_{1/2}$) →

Accumulation jusqu'à équilibre : $C_{\text{moy,eq}}$

Notion d'état d'équilibre → Calcul de τ pour

atteindre $C_{\text{moy,eq}}$ en $5 t_{1/2}$

Pour $t_{1/2}$ longues, possibilité administration dose de charge pour atteinte rapide $C_{\text{moy,eq}}$

