



Cours n°2 :

# LA PHARMACOCINÉTIQUE

# Pharmacologie !



## Pharmacocinétique (PK)

*étude de l'effet de l'organisme sur le médicament*  
relation **Dose - Concentration**



## Parmacodynamie (PD)

*étude de l'effet du médicament sur l'organisme*  
relation **Dose – Concentration – Effet**



+



=



Aaaaaah !  
J'suis trop pas  
bien !!

Forme  
pharmaceutique  
adaptée

Effet  
parmacothérapeutique

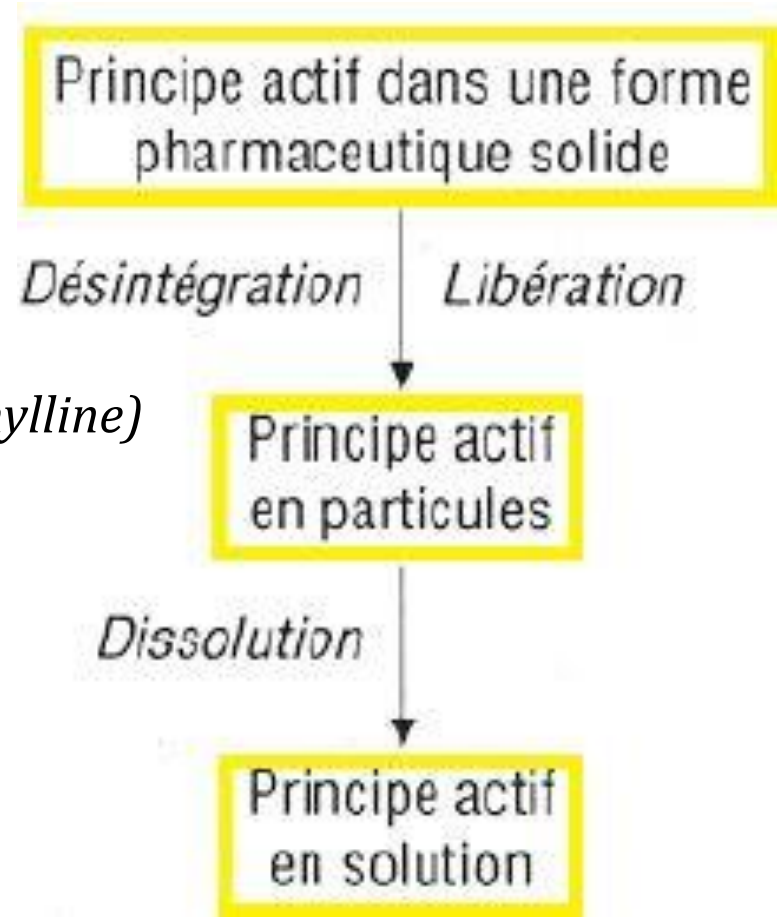
# I/ Phase Biopharmaceutique

↗ Rapide

1<sup>ère</sup> étape : **Libération**

↘ Lente (*Théophylline*)

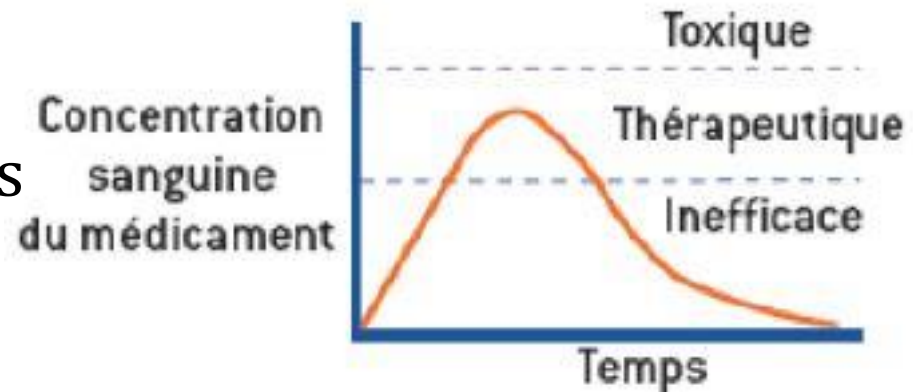
2<sup>ème</sup> étape : **Dissolution**



## II/ Phase Pharmacocinétique

Etude de :

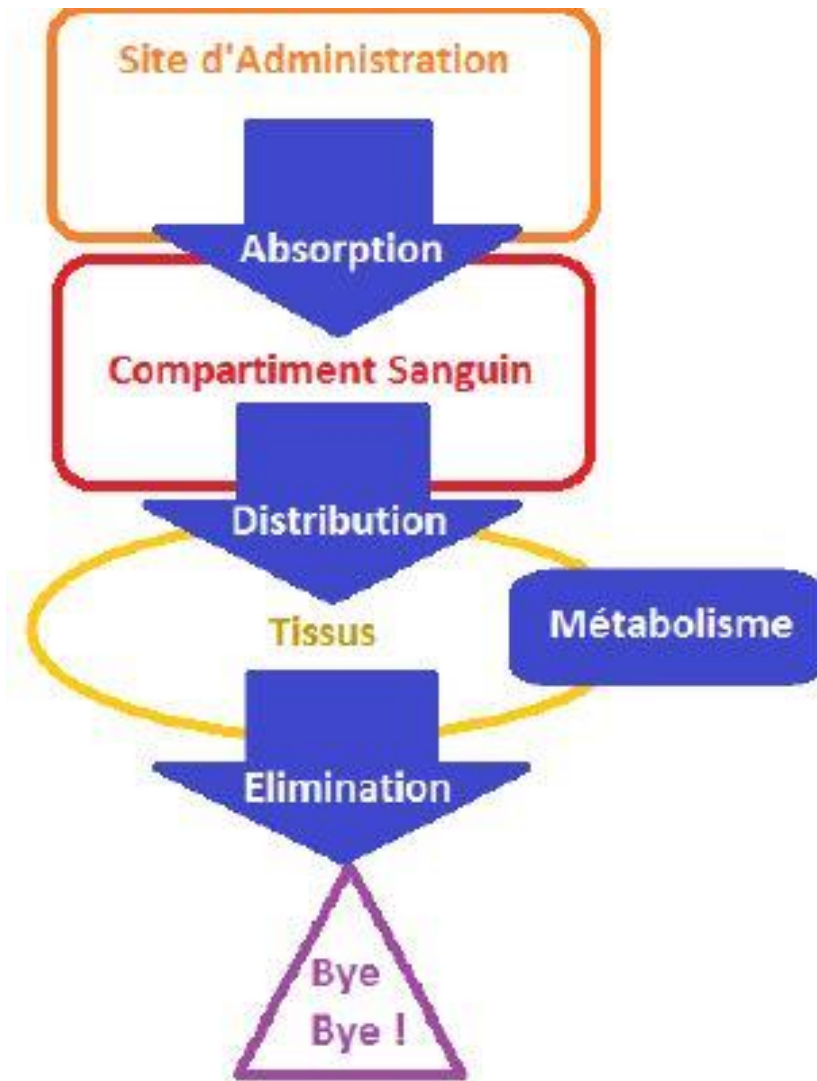
- Évolution des concentrations en fonction du temps
- Processus physico-chimiques
- Situations qui modifient les concentrations



**Posologie = Dose + Rythme**

# 4 étapes concomitantes

- 1) Absorption : obligatoire  
**SAUF IV**
- 2) Distribution
- 3) Métabolisme
- 4) Elimination : obligatoire



# 1) Absorption

= Passage du médicament du **site d'administration** à la **circulation sanguine**

- Caractérisée par la **biodisponibilité**
- Phase limitante
- Dépend :
  - du pH (variation le long du parcours du médicament)
  - de la surface d'échange

# 1- Voies d'administration à distinguer



## Entérales

Passage par le tractus digestif

- mécanismes passifs ++
- dépendant du gradient de concentration

☹ Problèmes physiologiques :  
métabolisme intestinal in situ  
(EPP)



## Parentérales

Pas de passage par le tractus digestif

obligatoires pour tout M :

- non absorbé
- inactivé dans le tractus digestif
- si voie orale impossible

☹ Risque sceptique

☹ Douleur

☹ Intolérance locale



## 2- Deux notions à ne pas confondre ! 💣

### Cycle Entéro-Hépatique

#### Définition :

***Boucle de réabsorption du M après captation hépatique et sécrétion biliaire***

#### Concerne :

- *grosses molécules*
- *métabolites conjugués*
- *transporteurs*

### Effet de Premier Passage hépatique (EPP)

#### Définition :

***Perte de M avant atteinte de la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de sa transformation/sécrétion***

Implique : - enzymes (cytochromes)  
- *pas tous les M*

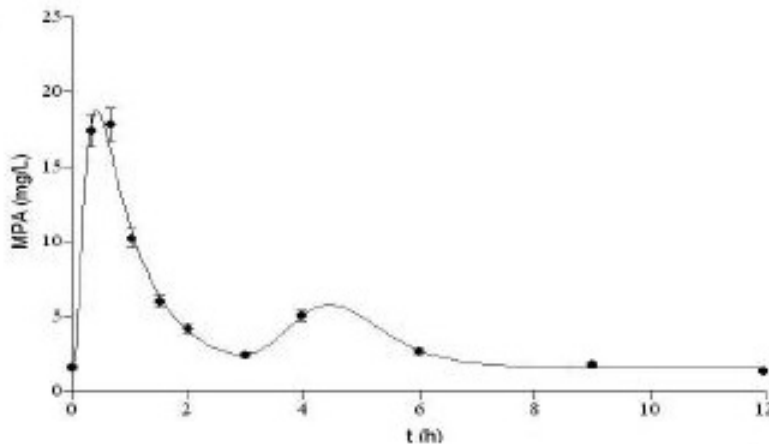
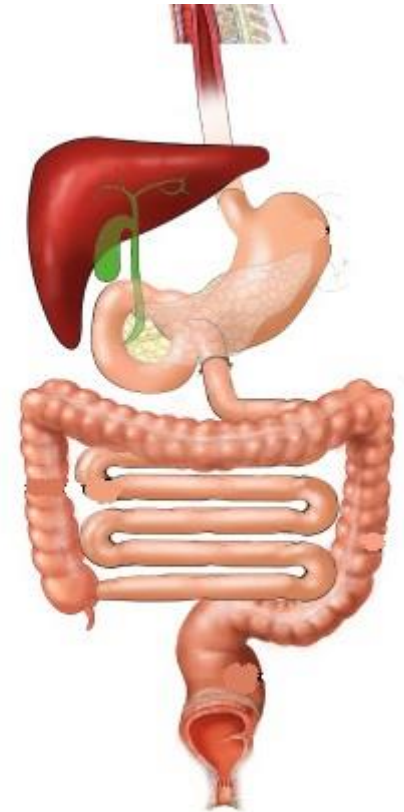
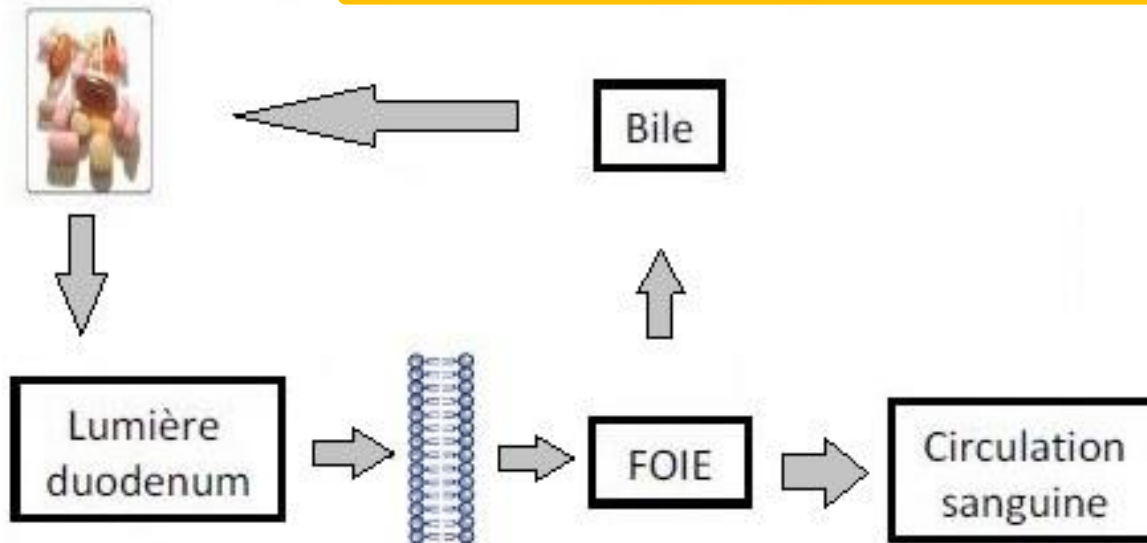
Est : - *déterminé génétiquement*  
- *sensible à l'environnement*

II/ Phase PK

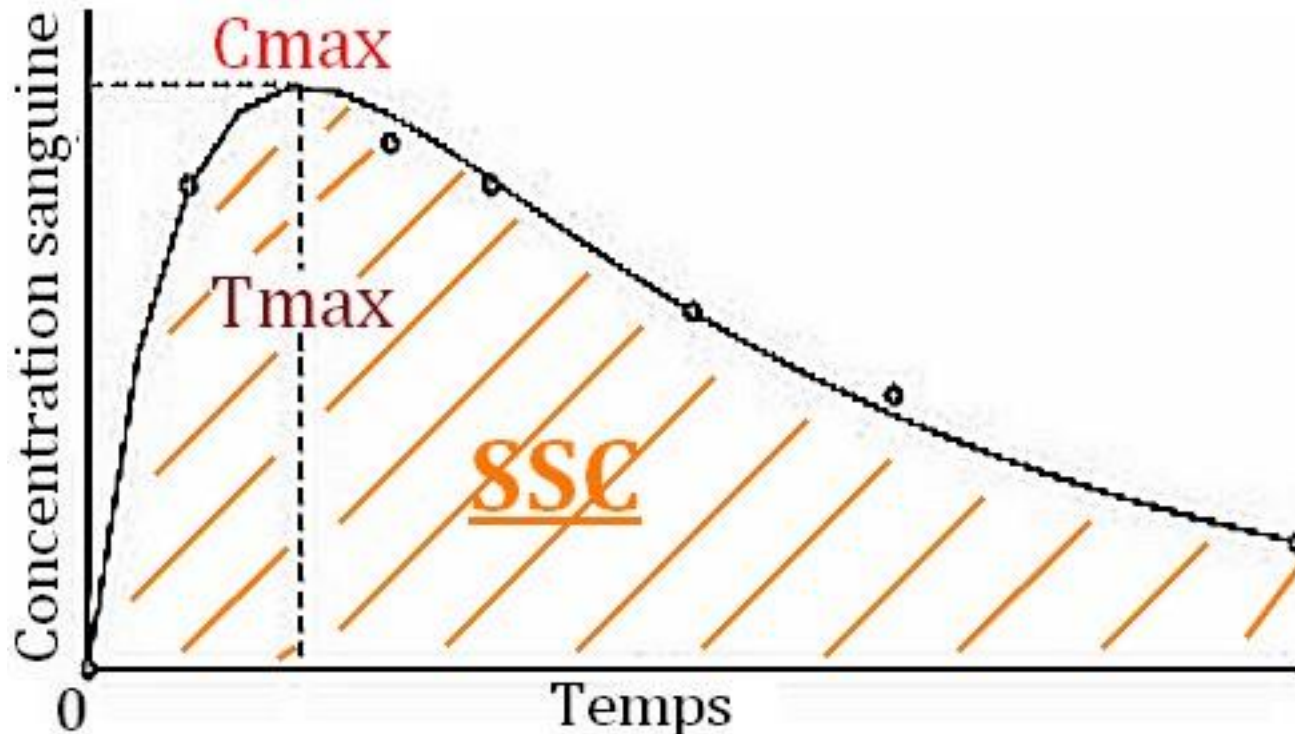
1) Absorption

2- Deux notions à ne pas confondre

# Cycle Entéro-Hépatique



### 3- Paramètres reflétant l'absorption



$C_{\max}$  = concentration maximale = point le plus haut de la courbe

$T_{\max}$  = temps nécessaire pour atteindre  $C_{\max}$

**Biodisponibilité** = Surface Sous la Courbe (SSC)

# BIODISPONIBILITÉ (F)

= **Fraction** de la dose administrée **absorbée**  
+ **Vitesse** à laquelle cette dose arrive dans le sang

## Absolue

Comparaison à la voie IV

➤ Avec les mêmes doses :

$$F_{abs} = AUC_{voie X} / AUC_{voie IV}$$

## Relative

Comparaison de deux voies  
différentes (autres que l'IV)

➤ Avec deux doses différentes :

$$F_{abs} = (AUC_{voie X} * Dose_{IV}) / (AUC_{voie IV} * Dose_X)$$

# BIOÉQUIVALENCE

= Biodisponibilité équivalente

- Compare deux formes du même médicament
- Est déterminée par 3 paramètres (Cmax, Tmax et SSC)
- Un générique doit être bioéquivalent au princeps pour être valable

**BIOÉQUIVALENCE** implique **BIODISPONIBILITÉ**

MAIS

**BIODISPONIBILITÉ** n'implique pas **BIOÉQUIVALENCE**

## 2) Distribution

= processus de transfert **RÉVERSIBLE** du PA de la **circulation sanguine** à l'ensemble des **tissus/organes**

- Phénomène à 2 niveaux :
  - distribution sanguine/plasmatique
  - diffusion dans les tissus
- **Pas homogène** au niveau de tous les tissus
- Dépend :
  - du passage transmembranaire
  - du débit sanguin tissulaire
  - de la fixation réversible du PA

## La distribution :

- Explique la *rapidité d'action*
- Décrit la *rémanence*
- Oriente le *choix* d'une molécule
- Influence la *demi-vie* d'élimination

# 1- Distribution sanguine

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous *deux* formes :

**LIBRE**

**LIÉE**

Forme hydrosoluble  
Seule à être distribuée

Aux protéines plasmatiques  
ou éléments figurés du sang :

- Albumine
- $\alpha$ -1-glycoprotéine

Pas tous les médicaments



# Equilibre dynamique

## *Loi d'action de masse*



Non saturable  
Diffusible  
Éliminable  
Biotransformable  
Effet pharmaco

Rapide  
Saturable  
Non diffusible  
Non éliminable  
Libérée progressivement  
Pas d'effet pharmaco  
Réversible

***La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée***

# PARAMÈTRES QUANTITATIFS CARACTÉRISANT LA LIAISON

## ✓ Pourcentage de liaison aux protéines :

$$\text{Fraction liée} = f = [M_{\text{fixé}}] / [M_{\text{total}}]$$

$$\text{Fraction libre (utile)} = f_u = 1 - f$$

## ✓ Niveau d'affinité : cste $K = K_a / K_d$

$$= [f] / ([f] * [\text{protéine libre}])$$

## ✓ Rapport [Tissus] / [Sang] = coefficient de pénétration

## ✓ Volume apparent de distribution ( $V_d$ ) : relation *directe* avec la $1/2$ vie

## Liaison aux protéines plasmatiques

prise en compte des **interactions médicamenteuses** :

*si fort pourcentage de liaison + forte affinité sur le même SA*

⇒ **compétition** entre substances utilisant le *même* site de fixation

⇒ **déplacement** possible si  $K_{\text{sub } \underline{\text{déplaçante}}} > K_{\text{sub } \underline{\text{déplacée}}}$

→ **retarde la diffusion tissulaire**

→ **augmente la rémanence**

Fixation = **forme de stockage**

⇒ relargage massif possible ⇒ surdosage + EI

## 2-Distribution tissulaire

Facteurs influençant :

- **Affinité**
- **Irrigation des organes**
- **Caractéristiques du PA**
- **Barrières tissulaires**

En cas de liaison aux protéines tissulaires,  
la distribution est :

⇒ Non restrictive si  $K_{\text{cible tissulaire}} > K_{\text{protéine plasmatique}}$

⇒ Restrictive si  $K_{\text{cible tissulaire}} < K_{\text{protéine plasmatique}}$

# VOLUME APPARENT DE DISTRIBUTION (Vd)

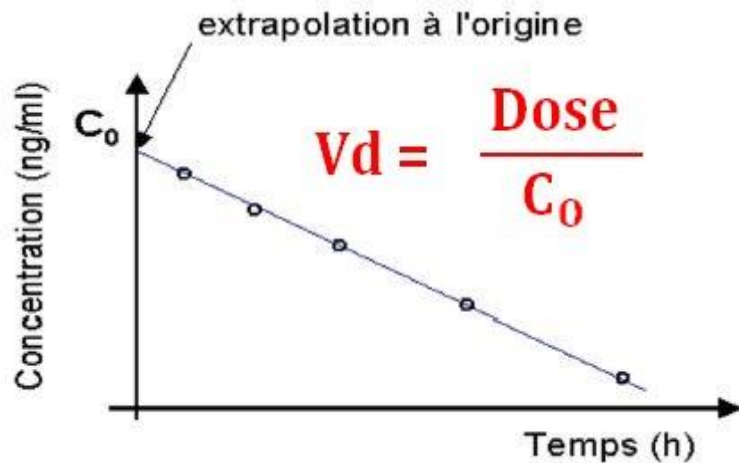
2- Distribution tissulaire

= Volume **HYPOTHÉTIQUE** dans lequel devrait être dissout le M pour être partout à la même concentration que dans le **plasma**

- L ou L/Kg
- Définit la distribution dans les tissus
- Renseigne sur la quantité de M hors du sang
- Permet de déterminer la dose
- Modifié par l'obésité et l'hydratation
- Dépend de : → concentration en PA  
→ dose

## Détermination graphique :

Dans un système  
**mono** compartimental



$V_d$  très **grand**  $\Rightarrow$  M séquestré  
dans un endroit précis

## Résolution d'équation :

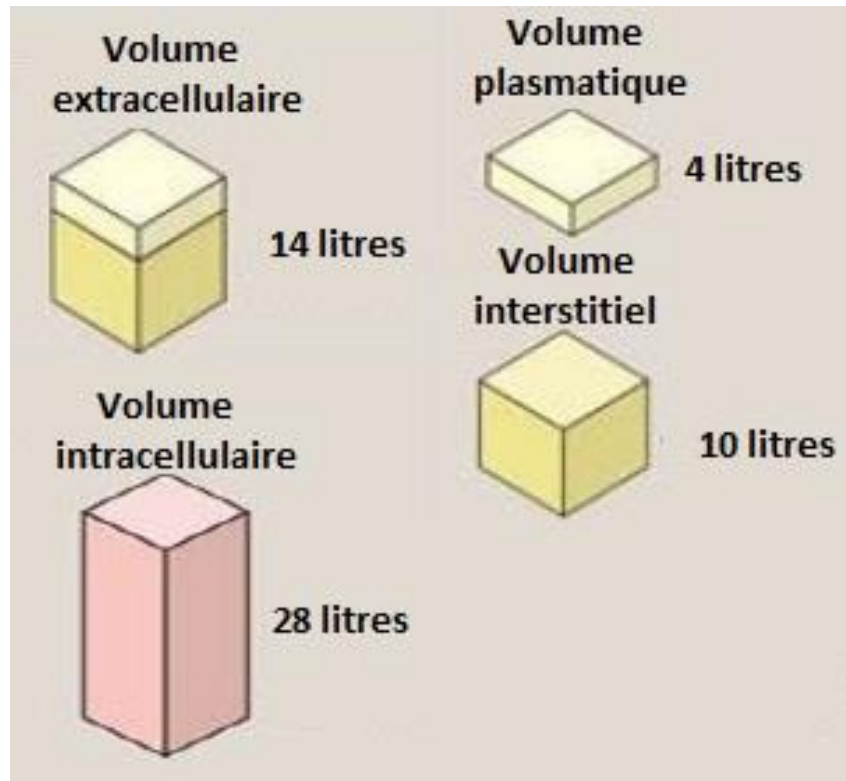
$$V_d = \frac{Cl}{k_e}$$

Cl = Clairance

$k_e$  = pente d'élimination

$V_d$  **facteur de proportionnalité**  
entre la quantité de M au cours du  
tps et la cc :  $V_d = A(t) / C(t)$

# Le volume de distribution réel a des correspondances physiologiques, notamment, par relation à la répartition de l'eau dans l'organisme



-  $V_d = 15 \text{ L}$  :  
le M reste dans le compartiment **vasculaire**

⇒ *Histamine*

-  $V_d = 50 \text{ L}$  :  
le M est dans les **tissus**

⇒ *Thiopentane*

### 3) Métabolisme

= ensemble des **biotransformations** subies par le médicament dans l'organisme, qui devient un(des) **métabolite(s) plus hydrosoluble(s)** et donc plus **éliminable(s)**

- Non obligatoire
- Concourt à l'élimination
- Réalisé ++ par le **foie** (90%), mais aussi reins, poumons, TD
- Ne concerne **pas tous** les M
- Implique des **réactions enzymatiques**



# Deux types de biotransformation

## PHASE I FONCTIONNALISATION



### **Modif de la structure chimique**

création/modif d'un groupe  
fonctionnel

**Oxydoréduction, Hydrolyse**

**Cytochromes**

CYP450 (++) CYP3A4)

= enzymes = hémoprotéines

**Métabolite(s)**

**actif(s) / toxique(s)**

## PHASE II CONJUGAISON



Pas de  
**modification structurale !!!**

**Liaison du PA à une  
molécule endogène**

**Transférases ++**

UDP-glucuronyl-transférase

**Métabolite(s)**

**inactif(s) / non toxique(s)**

Les molécules les plus métabolisées sont  
**apolaires et liposolubles**

Les deux phases peuvent être :

- **Indépendantes** : soit que la I, soit que la II
- **Couplées** : dans ce cas, la phase I est en premier (logique...)  
on aboutit à des *dérivés conjugués hautement solubles*

Les métabolites obtenus sont  
**toujours plus hydrosolubles** que la molécule mère

Les métabolites ont un **profil PK propre, non superposable** à celui  
de la molécule mère

## Induction

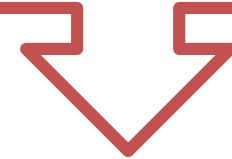


**Augmente :**  
l'activité enzymatique  
la cc en MÉTABOLITE  
**Diminue :** la cc du M

↗ l'activité du M si métabolite actif  
(prodrug)

↘ l'activité du M si métabolite *inactif*

## Inhibition



**Compétition/Inactivation**  
enzymatique  
**Augmente :** la cc du M  
**Diminue :** la cc du  
MÉTABOLITE

↗ l'activité du M si métabolite *inactif*  
+ **risque de surdosage**

↘ l'activité du M si métabolite actif

# Pharmacogénétique

= source de **variation de la réponse** aux M,  
liée à des **modifications de séquences d'ADN**

**Mutations pour des variants alléliques *fonctionnels***

- **Lent** : *homozygote muté (total)* → diminution de l'efficacité de l'enzyme initiale → diminution de la posologie
- **Intermédiaire** : *hétérozygote muté (partiel)* → diminution moindre de la posologie
- **Rapide** : *homozygote non muté (sauvage)* → majoritaire, référence
- **Ultra rapide** : *plusieurs copies du même gène* → efficacité enzymatique augmentée → élimination augmentée → efficacité du M diminuée → posologie supérieure

## 4) Elimination

= **sortie** du médicament de l'organisme

- Dernière étape **obligatoire**, sauf pour les M reproduisant strictement l'effet d'une molécule endogène (*insuline*)
- Réalisée par le **rein +++ et le foie** , mais aussi poumons, salive, sueur, lait maternel ...
- Défaillance des organes impliqués dans l'élimination
  - ⇒ accumulation du M dans l'organisme
  - ⇒ risque potentiel de toxicité
  - ⇒ **adaptation de la posologie !**

# 1- Paramètres reflétant l'élimination

## CLAIRANCE (CL)

= capacité de l'organisme à **épurer** le M après atteinte de la circulation générale

- Cl plasmatique totale = **volume** de plasma totalement épuré **par unité de temps** = Débit
- $Cl_{\text{tot}} = Cl_{\text{hépatique}} + Cl_{\text{rénale}} + Cl_{\text{autres}}$
- N'indique pas les sites d'élimination
- $Cl = F \times \text{Dose} / AUC$   
= Vitesse d' extraction / C
- Donne une indication sur la dose à administrer

## DEMI-VIE ( $T_{1/2}$ )

**= intervalle de temps au cours duquel la quantité de M ( $C_0$ ) est diminuée de moitié**

- Paramètre composite, dépend de :  $\rightarrow V_d$   
 $\rightarrow Cl$
- $T_{1/2} = \text{Ln}2 * V_d / Cl$   
 $= \text{Ln}2 / Ke$
- **5**  $\frac{1}{2}$  vies  $\rightarrow$  état d'équilibre  
**7**  $\frac{1}{2}$  vies  $\rightarrow$  élimination quasi totale
- Donne une indication sur le **rythme** d'administration

- **Délai** d'arrivée à l'équilibre :
  - ne dépend *que* de la **demi-vie**
  - indépendant de la dose et du rythme
  
- **Concentration** à l'équilibre :
  - *Proportionnelle* à
    - la **dose**
    - la **vitesse de perfusion**
    - la **demie-vie**
    - le  $V_d$
  - *Inversement proportionnelle* au **rythme** d'administration  
(n'existe pas en perfusion continue)



## 2- Elimination hépatique

- Concerne les grosses molécules, les métabolites conjugués
- Fait intervenir des transporteurs membranaires
- Cl hépatique dépend, en fonction du coefficient d'extraction (E) :
  - **débit sanguin hépatique**
  - **Cl intrinsèque** = activité enzymatique
  - **fraction libre** ( $f_u$ )
- $$\begin{aligned} \text{Cl}_{\text{hépatique}} &= Q_{\text{hépatique}} * E \\ &= \text{Cl}_{\text{métabolisme}} + \text{Cl}_{\text{excrétion biliaire}} \\ &= Q_{\text{hépatique}} * f_u * \text{Cl}_{\text{intrinsèque}} / (Q_{\text{hépatique}} + f_u * \text{Cl}_{\text{intrinsèque}}) \end{aligned}$$

# COEFFICIENT D'EXTRACTION

$$E = (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}) / C_{\text{entrée}}$$

♦  $E < 0,3$  : capacité dépuration *faible*

Cl dépend :

- de la **fraction libre** = *facteur limitant*
- de la **Cl hépatique intrinsèque**

♦  $E > 0,7$  : capacité d'épuration *forte*

Cl dépend :

▪ du **débit sanguin hépatique** uniquement donc de la **quantité de M** = *facteur limitant*

## 3- Elimination rénale

3 mécanismes en jeu :

- Filtration glomérulaire : mesurée par la Cl à la créatinine  
Cl = 100 mL/min
- Sécrétion tubulaire
- Réabsorption tubulaire

$$Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{Filtration Glomérulaire}} + Cl_{\text{Sécrétion Tubulaire}} - Cl_{\text{Réabsorption Tubulaire}}$$

$$= f_u * Q_{FG} : Cl \text{ globalement proportionnelle à FG}$$

Filtration glomérulaire	Sécrétion tubulaire	Réabsorption tubulaire
Molécules : - <b>libres</b> - <b>non ionisées</b> - <b>&lt; 65 kDa</b>	Molécules : - <b>non filtrées</b> - <b>réabsorbées</b>	Molécules : - <b>filtrées</b> - <b>non ionisées</b>
Diffusion <b>passive</b> Obligatoire pour tous M < 65 kDa	Transport <b>actif</b> saturable Non obligatoire	Transport <b>actif</b> apical saturable Élimination au pôle baso-latéral
Endothélium fenestré Sang → Glomérule	Sang → Tubule proximal	Retour vers le sang
- Mesurée pas la Cl à la <b>créatinine</b>  - <b>Cl = 100mL/min</b> ▪ > 100mL/min = ST ou autre voie ▪ < 100mL/min = RT	- <b>Inhibition</b> et <b>compétition</b> possibles  - Risque d' <b>interaction médicamenteuse</b>  - Si intoxication : modification du degré d' <b>ionisation</b>	- Sensible au <b>pH urinaire</b>  - Retarde l'élimination  - <b>Modifiable</b> par modification du pH

# QCM TIME !



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction  
ou vente est interdite.

**QCM 1: A propos de la pharmacologie, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) La pharmacodynamie étudie la relation dose-concentration
- B) La pharmacocinétique étudie la relation dose-effet
- C) La pharmacodynamie étudie l'effet de l'organisme sur le médicament
- D) La pharmacocinétique étudie l'effet du médicament sur l'organisme
- E) Toutes les propositions sont fausses

## Réponses QCM 1 : E

A) La ~~pharmacodynamie~~ PK étudie la relation dose-concentration

B) La ~~pharmacocinétique~~ PD étudie la relation dose-effet

C) La ~~pharmacodynamie~~ PK étudie l'effet de l'organisme sur le médicament

D) La ~~pharmacocinétique~~ PD étudie l'effet du médicament sur l'organisme

E) Toutes les propositions sont fausses

**QCM 2 : A propos des différentes phases pharmacologiques, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) Le but de la pharmacocinétique est de déterminer une posologie (dose et rythme d'administration) adéquate
- B) La pharmacocinétique se compose de 4 phases successives (ADME)
- C) Toutes les étapes pharmacocinétiques sont obligatoires
- D) La biopharmaceutique, composée de la libération et de la dissolution, a pour but de mettre le principe actif en solution
- E) Toutes les propositions sont fausses



## Réponses QCM 2 : A D

A) Le but de la pharmacocinétique est de déterminer une posologie (dose et rythme d'administration) adéquate

B) La pharmacocinétique se compose de 4 phases ~~successives~~  
concomitantes (ADME)

C) Toutes les étapes pharmacocinétiques sont obligatoires  
Uniquement A (sauf IV) et E

D) La biopharmaceutique, composée de la libération et de la dissolution, a pour but de mettre le principe actif en solution

E) Toutes les propositions sont fausses

**QCM 3 : A propos de la pharmacocinétique, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) L'absorption correspond au passage du PA du site d'administration à la circulation sanguine
- B) La distribution correspond au passage irréversible du PA de la circulation sanguine aux différents tissus/organes
- C) Le métabolisme est l'ensemble des biotransformations subi par le médicament afin de le rendre plus liposoluble
- D) L'élimination est la sortie du médicament de l'organisme
- E) Toutes les propositions sont fausses

## Réponses QCM 3 : A D

A) L'absorption correspond au passage du PA du site d'administration à la circulation sanguine

B) La distribution correspond au passage ~~irréversible~~ réversible du PA de la circulation sanguine aux différents tissus/organes

C) Le métabolisme est l'ensemble des biotransformations subi par le médicament afin de le rendre plus ~~liposoluble~~ hydrosoluble

D) L'élimination est la sortie du médicament de l'organisme

E) Toutes les propositions sont fausses

**QCM 4 : A propos de la pharmacocinétique, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) Le volume de distribution est le volume réel dans lequel devrait être dissout le M pour être partout à la même concentration que dans le plasma
- B) La clairance s'exprime en L
- C) Le coefficient d'extraction  $E = (C_{\text{sortie}} - C_{\text{entrée}}) / C_{\text{sortie}}$
- D) La biodisponibilité absolue  $F_{\text{abs}} = AUC_{\text{voie IV}} / AUC_{\text{voie X}}$
- E) Toutes les propositions sont fausses

## Réponses QCM 4 : E

A) Le volume de distribution est le volume ~~réel~~ hypothétique dans lequel devrait être dissout le M pour être partout à la même concentration que dans le plasma

B) La clairance s'exprime en L volume/temps : c'est un DEBIT !

C) Le coefficient d'extraction  $E = (C_{\text{sortie } \underline{\text{entrée}}} - C_{\text{entrée } \underline{\text{sortie}}}) / C_{\text{sortie } \underline{\text{entrée}}}$

D) La biodisponibilité absolue  $F_{\text{abs}} = AUC_{\text{voie IV } \underline{\text{voie X}}} / AUC_{\text{voie X } \underline{\text{voie IV}}}$

E) Toutes les propositions sont fausses

**QCM 5 : A propos de la pharmacocinétique, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) La clairance donne une indication sur la dose à administrer
- B) La demi-vie donne une indication sur le rythme d'administration
- C) Le délai d'arrivée à l'équilibre ne dépend que de la dose
- D) Dans un système bi-compartimental,  $V_d = \text{Dose} / C_0$
- E) Toutes les propositions sont fausses

## Réponses QCM 5 : A B

A) La clairance donne une indication sur la dose à administrer

B) La demi-vie donne une indication sur le rythme d'administration

C) Le délai d'arrivée à l'équilibre ne dépend que de la ~~dose~~  
demi-vie

D) Dans un système ~~bi~~ mono-compartimental,  $V_d = \text{Dose} / C_0$

E) Toutes les propositions sont fausses

# MERCI POUR VOTRE ATTENTION !



Le tutorat est gratuit. Toute reproduction  
ou vente est interdite.