

# **Pharmacocinétique**

**Bénédicte Lebrun-Vignes**

**Centre Régional de Pharmacovigilance**

**Philippe Lechat**

**Service de Pharmacologie**

# Etude du devenir du médicament dans l'organisme

## Voies d'administration

Orale

sub-linguale

intra-veineuse

sous-cutanée

trans-dermique

intra-musculaire

rectale

inhalée

et autres voies locales

## Formes galéniques

Comprimé

comprimé enrobé

gélule

poudre

sirop

ampoule

granulés

suppositoire

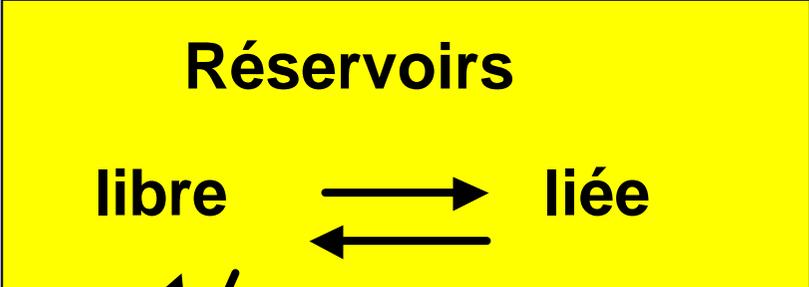
etc...

**Concentration aux sites d'action**

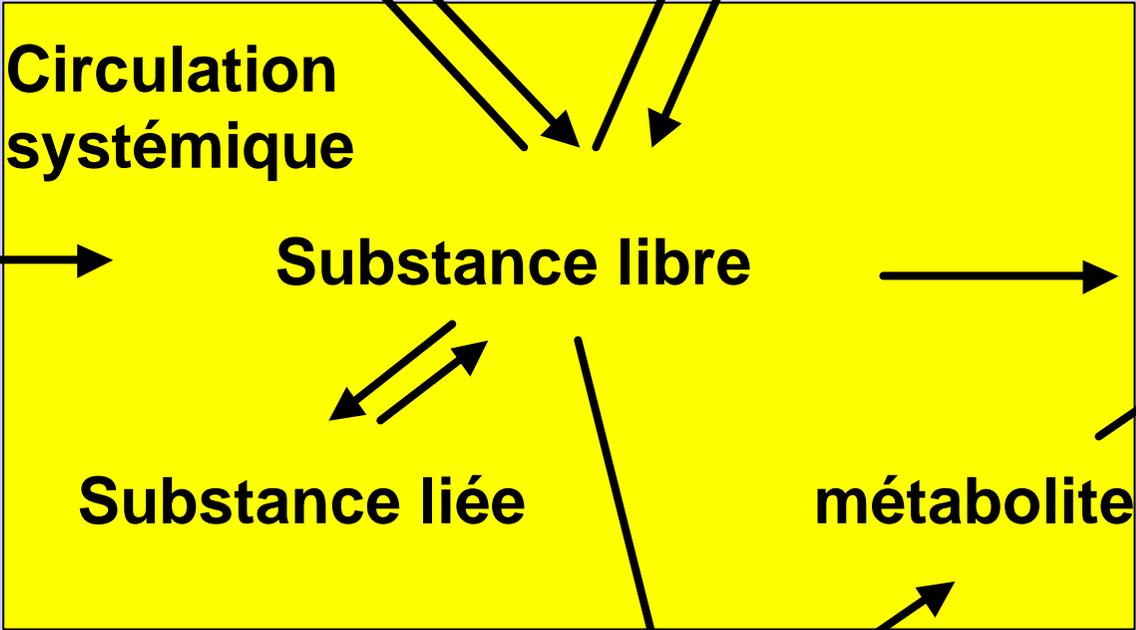


récepteurs  
canaux  
enzymes

**Intensité et durée de l'effet principal  
et des effets secondaires (effets latéraux)**



**Absorption**

A green rectangular box with the word "Absorption" in black text. An arrow points from the right side of the box towards the central "Circulation systémique" box.

**Biotransformations**

The text "Biotransformations" is positioned below the central circulation box. An arrow points from the "Substance libre" area of the circulation box down to this text.

**Excrétion**

The text "Excrétion" is positioned to the right of the central circulation box. An arrow points from the "métabolites" area of the circulation box to this text.

# Pharmacocinétique

- C'est de la concentration au niveau des sites d'action dont dépend les effets recherchés et les effets toxiques d'un principe actif
- Nécessité d'une voie d'administration permettant d'obtenir des **concentrations suffisantes** au niveau des sites d'action
- La concentration plasmatique d'un médicament (de son principe actif) est en relation plus ou moins directe avec la concentration au niveau du site d'action d'un médicament donné.

## 4 phases : A D M E

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination

# 1/ ABSORPTION

Sphère buccale et oro-pharynx

Oesophage

pH= 1 - 2

**Estomac**

pH = 4 - 5

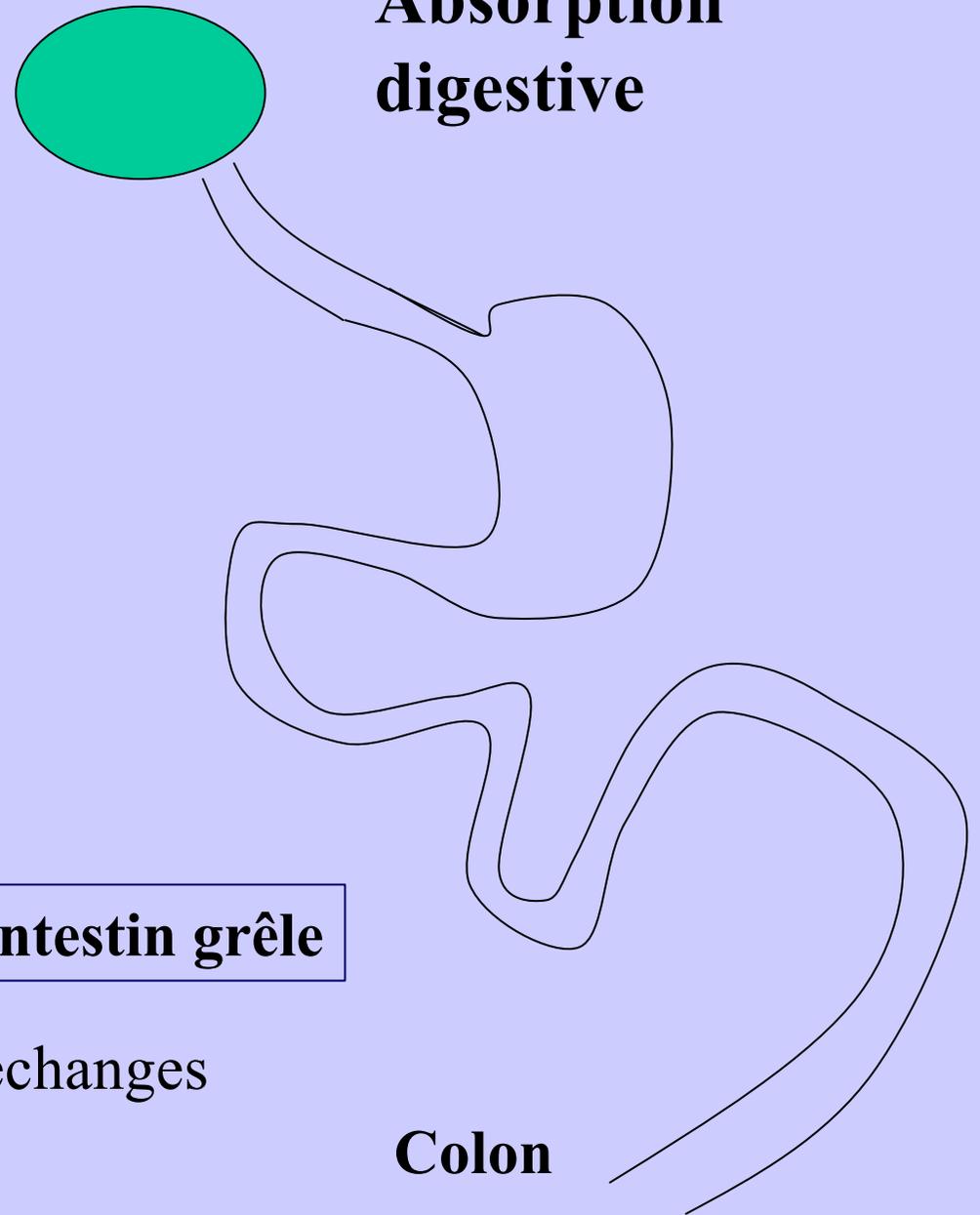
**Duodénum**

pH = 7 - 8

**Intestin grêle**

Grande surface d'échanges

**Absorption  
digestive**



**Colon**

# **Absorption digestive**

- **Principalement au niveau du duodenum et de l'intestin grêle**
- **Passage à travers les entérocytes (transporteurs et diffusion passive) mais également en partie entre les entérocytes**
- **Nécessité d'une dissolution du comprimé au niveau intestinal**
- **Possible dégradation intra-luminale et intra-entérocytaire**
- **Une partie (plus ou moins importante) du médicament peut être non absorbée et éliminée dans les fécès**

# Absorption digestive du médicament

Elle dépend :

**1/ des Caractéristiques physico-chimiques :**

Le principe actif doit être :

- **Hydrosoluble** dans le tube digestif
- **Liposoluble** pour le passage transmembranaire

**2/ de la forme galénique du médicament :**

**comprimé enrobé, à libération prolongée, gélule, sirop, ampoules buvables**

## Absorption digestive : rôle du pH et pKa

**Estomac** : pH de 1 à 2 :  
= Favorable à l'absorption des **acides faibles**

**Duodénum** :  
pH encore acide mais surface d'absorption plus grande

**Intestin** : pH de 6 à 8 : absorption des **bases faibles**

# Facteurs modifiant l'absorption digestive

L'alimentation



modification du pH gastrique  
modification de la motilité intestinale  
modification du temps de vidange gastrique  
nature du repas

L'âge

Les associations et interactions médicamenteuses

La pathologie

Nécessité d'avoir  
l'information sur l'influence  
du bol alimentaire sur l'absorption  
digestive du médicament



## Interactions médicamenteuses

Avec les médicaments

qui modifient la vitesse de vidange gastrique

métoclopramide (Pimpéran\*)

qui modifient la motilité intestinale (cholinergiques)

qui modifient le pH gastrique

pansements gastriques

anti sécrétoires :

- anti H<sub>2</sub> (cimétidine: Tagamet\*)

- Inhibiteurs de la pompe à protons  
(oméprazole: Mopral\*)

# Quantification de l'absorption (pas uniquement digestive): Notion de **Biodisponibilité (F)**

Biodisponibilité =

1/ **Fraction F** de la dose  
de médicament administré qui atteint la circulation  
générale (varie de 0% à 100 %)

2/ **Vitesse** à laquelle elle l'atteint  
(pic de concentration plasmatique)

# Biodisponibilité

Dépend (pour une prise orale)

1/ de l'absorption digestive

2/ du métabolisme pré-systémique : intestin et foie

Effet de premier passage (first pass effect)

= forte dégradation du médicament

par les entérocytes et les hépatocytes lors de la première traversée du foie

Effet de premier passage = réduction de la biodisponibilité

Effet de premier passage important

avec les médicaments suivants :

aspirine, trinitrine, verapamil, propranolol, morphine

Possibilité d'éviter l'effet de premier passage :

Administration par voie sublinguale, trans-cutanée:

ex : patch cutané de trinitrine

Mais une faible biodisponibilité par voie orale ne veut pas forcément dire inefficacité...

ex = transformation en métabolites actifs (propranolol)

mais faible biodisponibilité = grande variabilité inter-individuelle

## Absence d'absorption digestive :

Dégradation intestinale complète (intra-luminale ou entérocytaire) ou absence de passage transmembranaire pour certaines substances :

- Polysaccharides : Héparine (hydrolyse)
- Peptides : Insuline (peptidases)
- Pénicilline G
- Aminosides
- acetyl-choline, procaine (estérases)

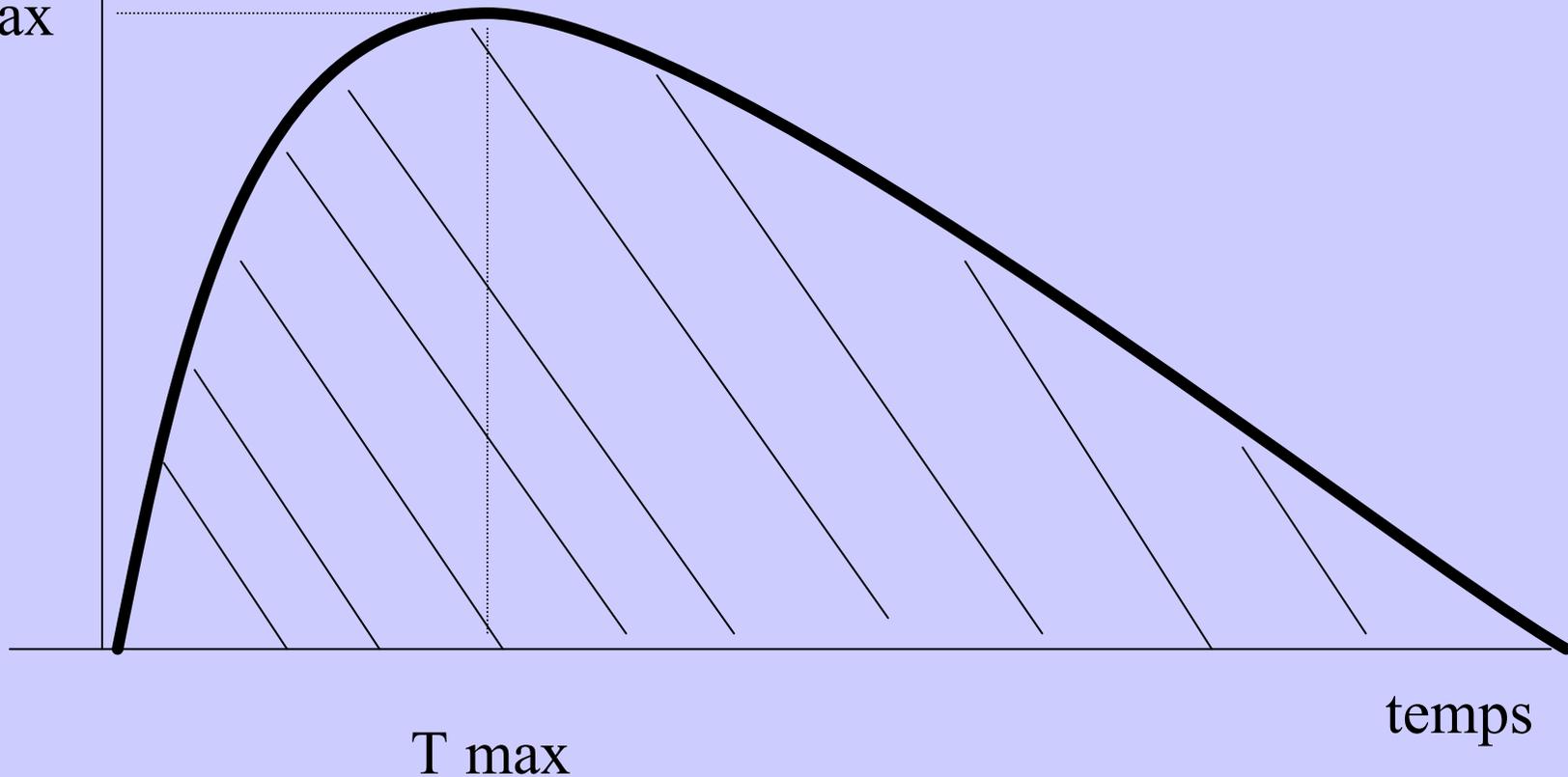
Si biodisponibilité trop faible par voie digestive :

- Concentrations plasmatiques insuffisantes
- Administration par voie « parentérale »(IM, IV)

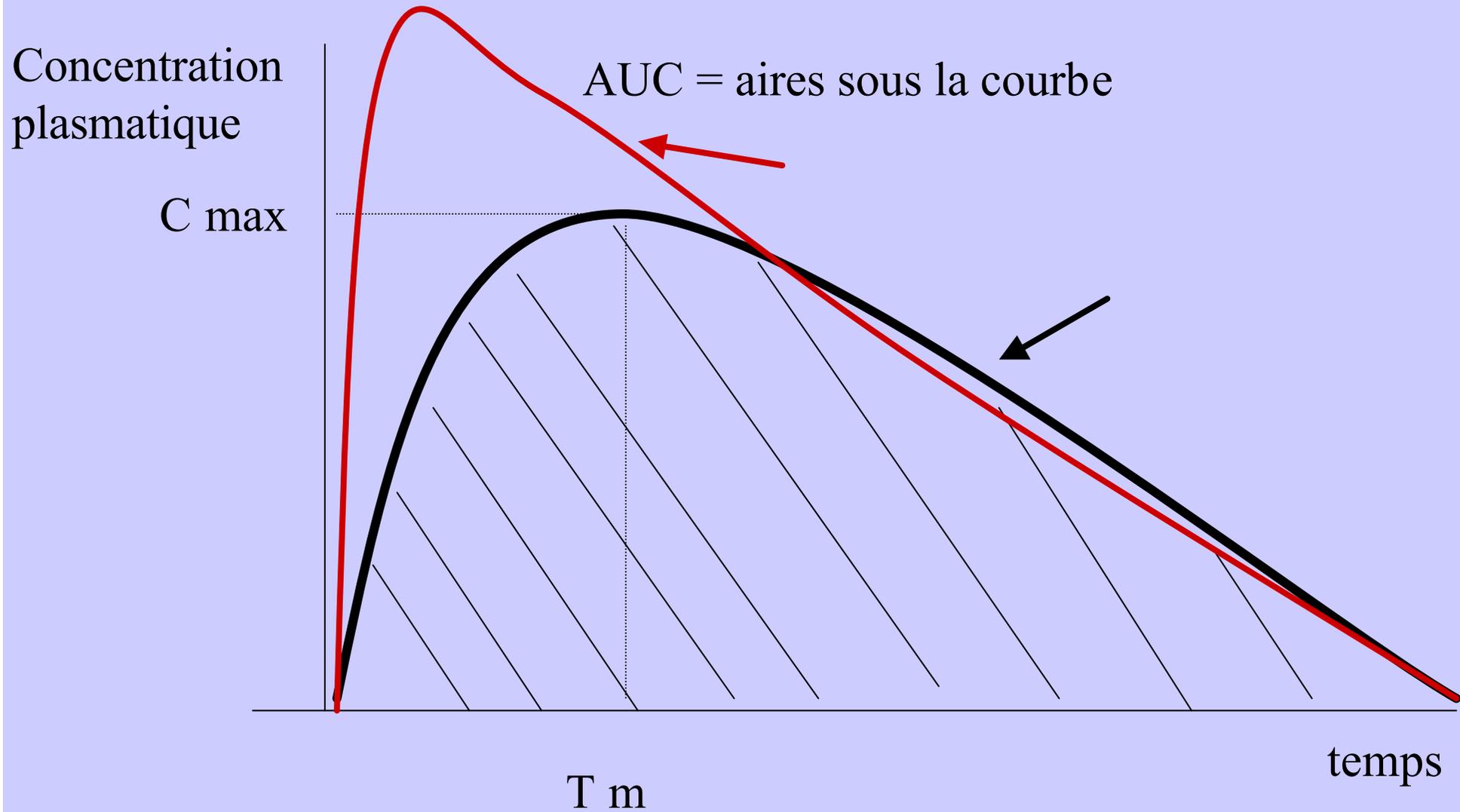
Quantification de la biodisponibilité d'un médicament  
= nécessité d'une forme de référence

Concentration  
plasmatique

C max



**l'aire sous courbe = Intégrale C f(t) = A U C**

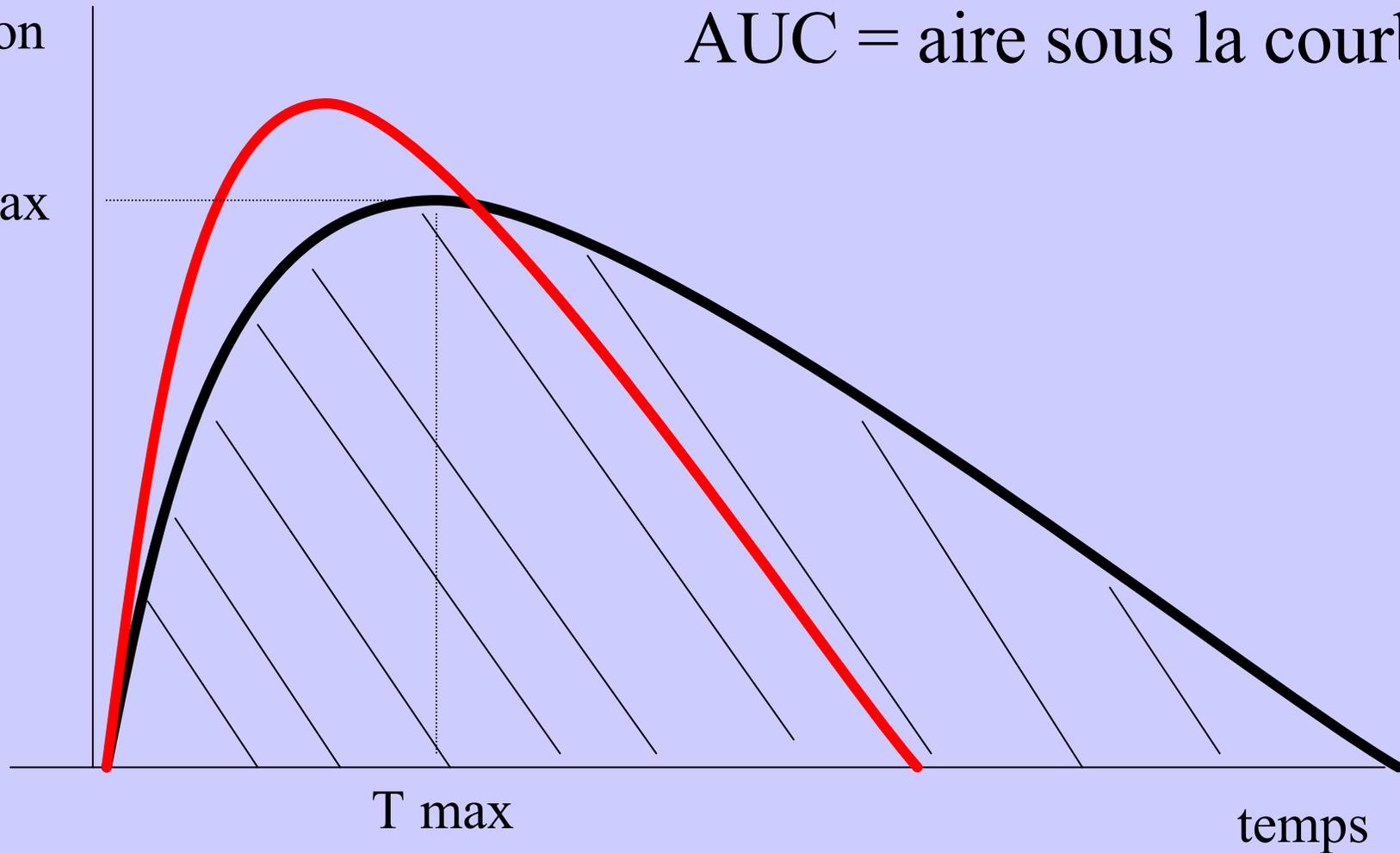


**Biodisp absolue:  $F = \text{AUC orale} / \text{AUC iv}$  du même médicament**

Concentration  
plasmatique

AUC = aire sous la courbe

C max



T max

temps

**Biodisponibilité relative :**

$$F = \frac{\text{AUC par voie orale du produit testé (ex = générique)}}{\text{AUC par voie orale du produit de référence}}$$

Concentration  
plasmatique

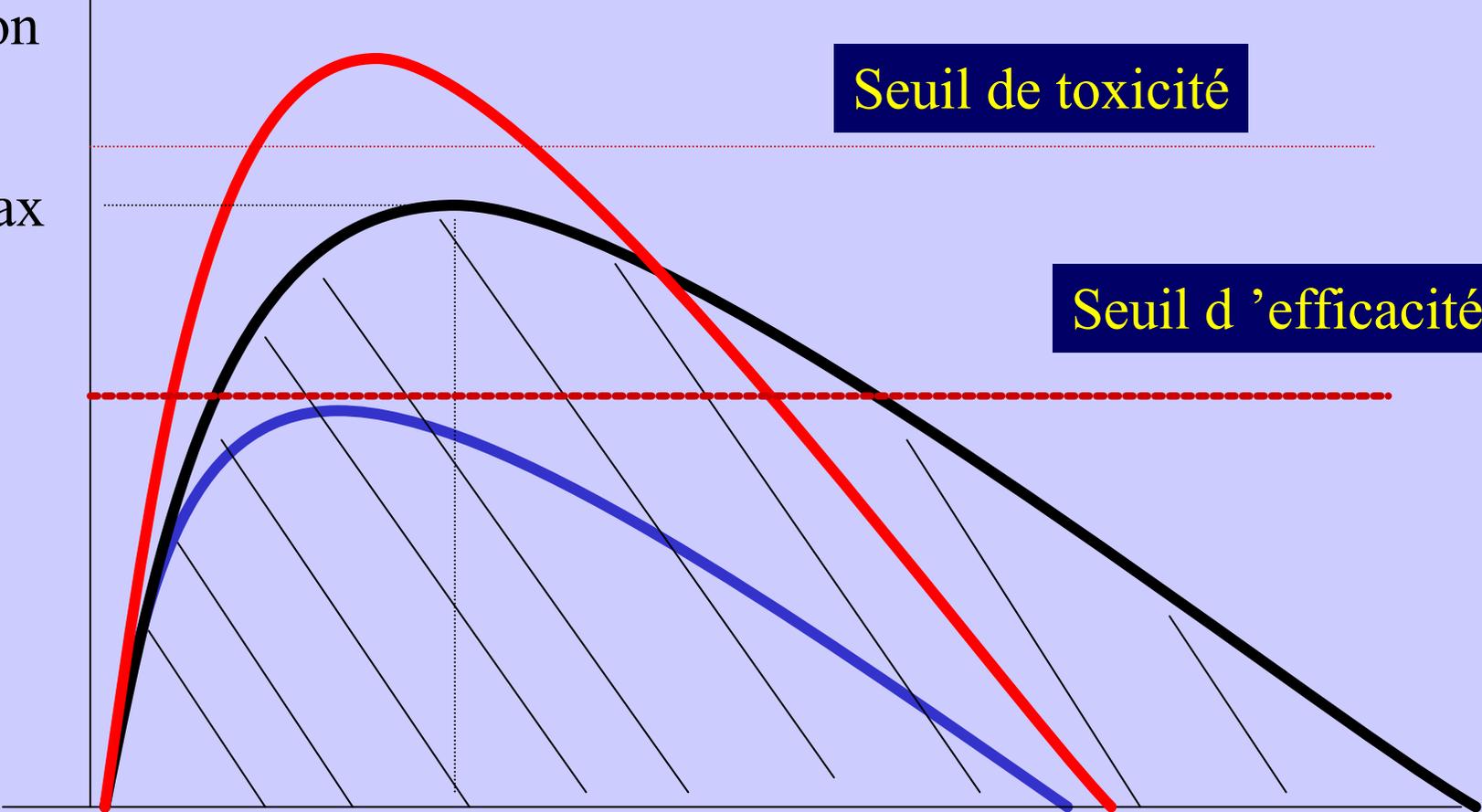
C max

Seuil de toxicité

Seuil d'efficacité

T max

temps



## Développement des génériques :

Doit avoir une **biodisponibilité** similaire au produit de référence = bioéquivalence

=> **AUC, Cmax et Tmax** ne doivent pas s'écarter de **10%** des valeurs du produit de référence.

# Intérêts et inconvénients des différentes voies d'administration

## Voie orale :

### Avantages :

facilité d'administration  
adaptée aux traitements de longue durée.

### Inconvénients :

Biodisponibilité variable

Troubles digestifs induits

possible « effet de premier passage »

Difficultés chez les enfants (voie rectale possible)

Impossibilité pour certains patients

(ex : coma, anesthésie)

# Intérêts et inconvénients des différentes voies d'administration

## Voie intraveineuse :

### Avantages

Biodisponibilité de 100% par définition.

Possibilité d'atteindre de fortes concentrations plasmatiques (antibiotiques)

Rapidité d'effet ( $C_{max}$  instantanément obtenue)

### Inconvénients

nécessité d'une voie veineuse

(possibilité de cathéters implantables notamment pour les chimiothérapies)

## Intérêts et inconvénients des différentes voies d'administration

- **Voie sous-cutanée** : (ex : Insuline, HBPM)

Possibilité de traitements au long cours,  
variabilité de la biodisponibilité, contrainte pour le patient

- **Voie trans-dermique** : Patchs, crèmes, gels etc :

Nécessité d'une liposolubilité suffisante permettant  
le passage transcutané

Possibilité de traitements au long cours (contraceptifs,  
nicotine, nitrés)

Pour les gels : difficultés de contrôle de la dose, problèmes  
pour la vie courante, auto-administration obligatoire le plus  
souvent

# Intérêts et inconvénients des différentes voies d'administration

## - **Voies locales :**

Inhalée, oculaire, nasale, auriculaire, cutanée etc...:

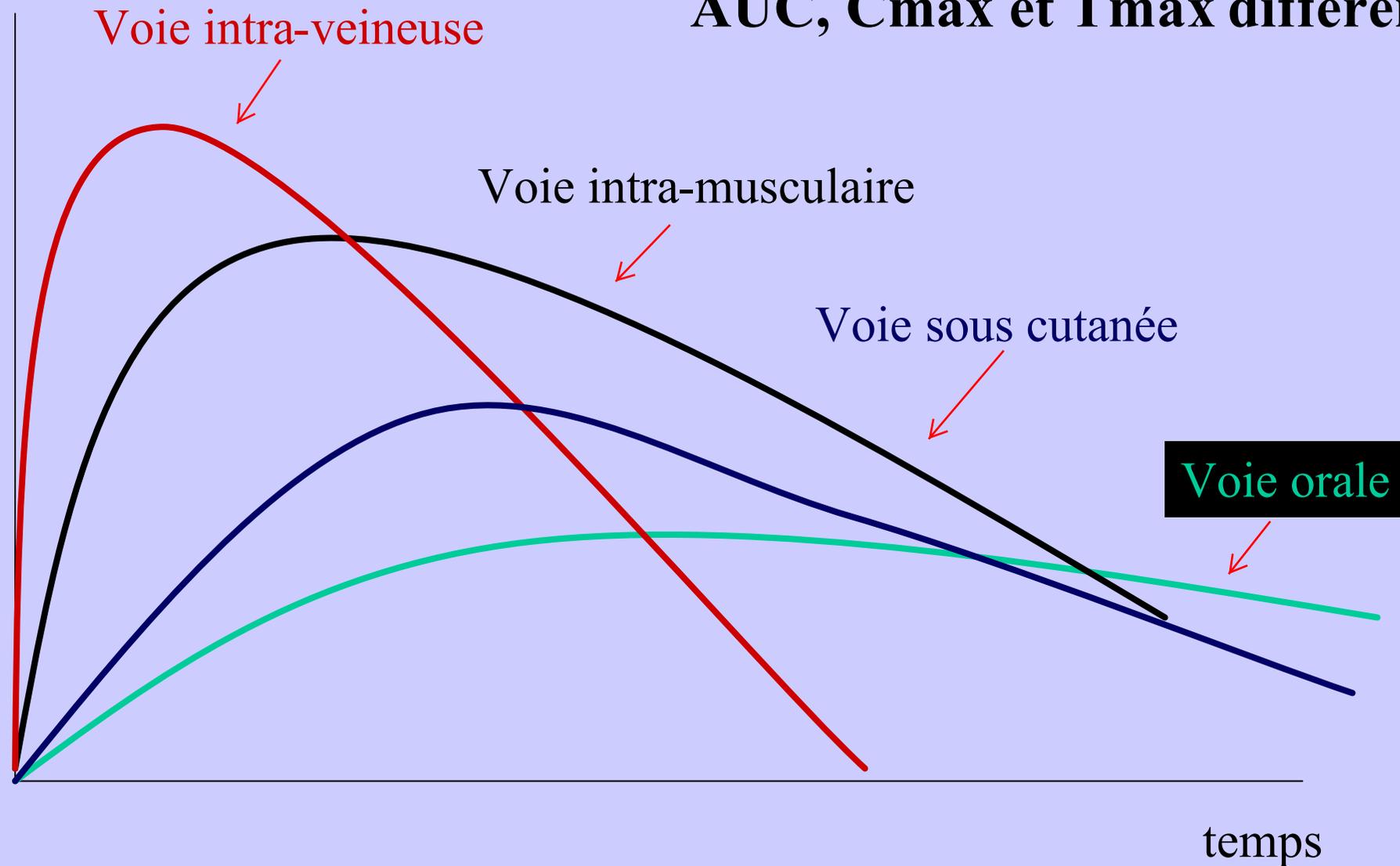
= Administration du médicament proche du site d'action

= fortes concentrations locales

= limitation du passage systémique et donc de certains effets inutiles ou indésirables

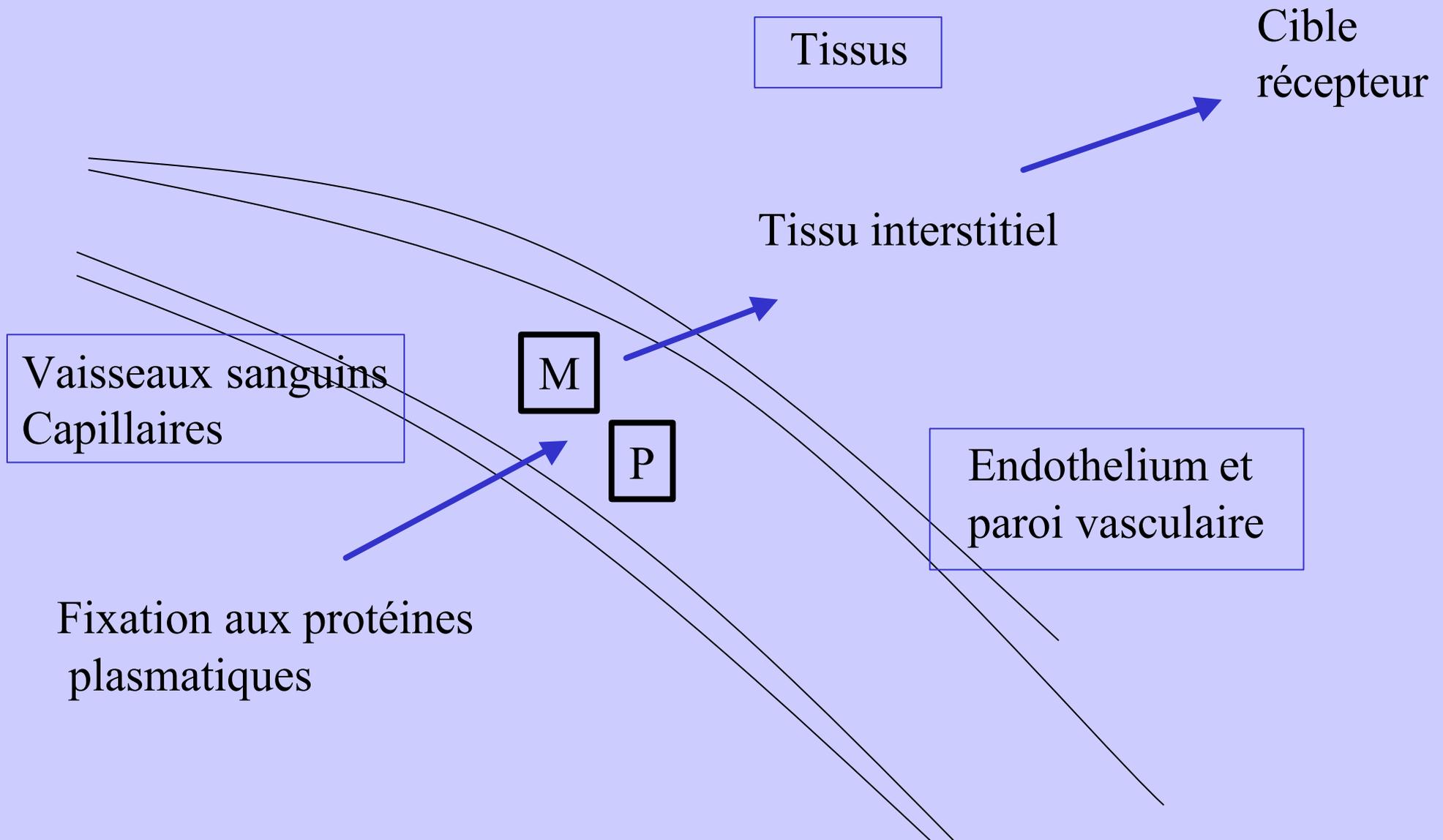
# Cinétiques différentes en fonction de la voie d'administration

**AUC, Cmax et Tmax différent**



# 2/ Distribution

# Distribution



# Passage trans-membranaire

- Deux mécanismes principaux :

1/ Diffusion passive : gradient de concentration

2/ Transport actif = transporteurs contre un gradient de concentration, saturable, spécifique, dépendant de l'énergie, site de compétition possible

# Distribution

- Transport sanguin (fixation partielle aux protéines plasmatiques)
- Diffusion tissulaire : passage du sang vers le tissu interstitiel : endothélium et paroi capillaire (structure continue ou discontinue)



passage trans-membranaire des membranes cellulaires qui dépend des propriétés physico chimiques des molécules : liposolubilité / hydrosolubilité / ionisation / poids moléculaire

## Distribution

### Caractères de la diffusion tissulaire

Equilibre entre formes tissulaires libre et liée  
Equilibre entre forme libre tissulaire et plasmatisque

Les concentrations tissulaires varient en fonction de :

- la nature du médicament

- le type de tissu :

densité et affinité des récepteurs pour le principe actif

vascularisation :

Cœur, cerveau, foie, poumons = très vascularisés

Os , dents, cartilages, ligaments = peu vascularisés

# Distribution

Quantification par le Volume apparent de distribution  $V_d$

= volume fictif (non anatomique) dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma

Remarques :

- Le plus petit  $V_d$  possible = volume plasmatique ( $3 \text{ l} = 0.4 \text{ l/kg}$ )
- Il n'existe pas de limite supérieure !!
- Un volume élevé signifie une forte affinité pour les protéines tissulaires

## Exemples de volumes de distribution en litres / kg

- halopéridol : 25
- digoxine : 10
- amitriptyline : 8
- cimétidine : 2
- amoxicilline : 0,40
- warfarine : 0,10

# Transport sanguin : Fixation aux protéines plasmatiques

## Type 1

Acides faibles

Albumine

Forte affinité

Faible nombre de sites  
possibilités de saturation  
risque d'interactions

## Type 2

Bases faibles et substances  
non ionisables

albumine, globulines  
lipoprotéines

faible affinité

grand nombre de sites

## Fixation aux protéines plasmatiques : implications

- Degré de fixation variable : 0% à 99%
- C'est la **forme libre** du médicament qui diffuse vers les sites d'action et **qui représente la forme active**
- L'équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires dépend des rapport d'affinité entre les protéines tissulaires et plasmatiques
- le % de fixation aux protéines plasmatiques ne permet pas en lui même de prédire les conséquences sur la distribution tissulaire et la cinétique d'élimination d'un médicament

# Fixation aux protéines plasmatiques : implications

*Implications à considérer surtout pour les médicaments à forte fixation protéique (> 90%)*

- Toute augmentation de la fraction libre augmente le Vd
- Facteurs augmentant la fraction libre d'un médicament :
  - **Hypoalbuminémie**
  - **Compétition** avec les substances endogènes (bilirubine, polypeptides)
    - **Interactions médicamenteuses** :  
déplacement d'un site de fixation d'un médicament par un autre
      - ex : **AINS déplacent la warfarine**
      - Valproate de sodium déplace la phénytoïne**

## **Distribution : Diffusion tissulaire**

Passage de la barrière hémato-encéphalique

Passage placentaire



**Effets au niveau du SNC**



**Passage chez l'embryon  
et le fœtus**

Elimination des  
médicaments :  
Métabolisme et excrétion

# Élimination des médicaments

Biotransformations : principalement hépatiques

Excrétion : forme intacte  
et Métabolites (actifs ou non)



Rénale

Hépatique

pulmonaire

Lait maternel  
cutanée etc

# Métabolisme hépatique des médicaments

- **Biotransformations :**

**Réactions de phase 1** (modification de la molécule active) : oxydations, réduction, hydrolyse  
Cytochrome P-450

**Réactions de phase 2 = conjugaisons :**  
Glucuroconjugaison, sulfoconjugaison (interviennent souvent après les réactions de type 1)



Composés hydrosolubles éliminés par la bile ou l'urine

# Métabolisme hépatique des médicaments

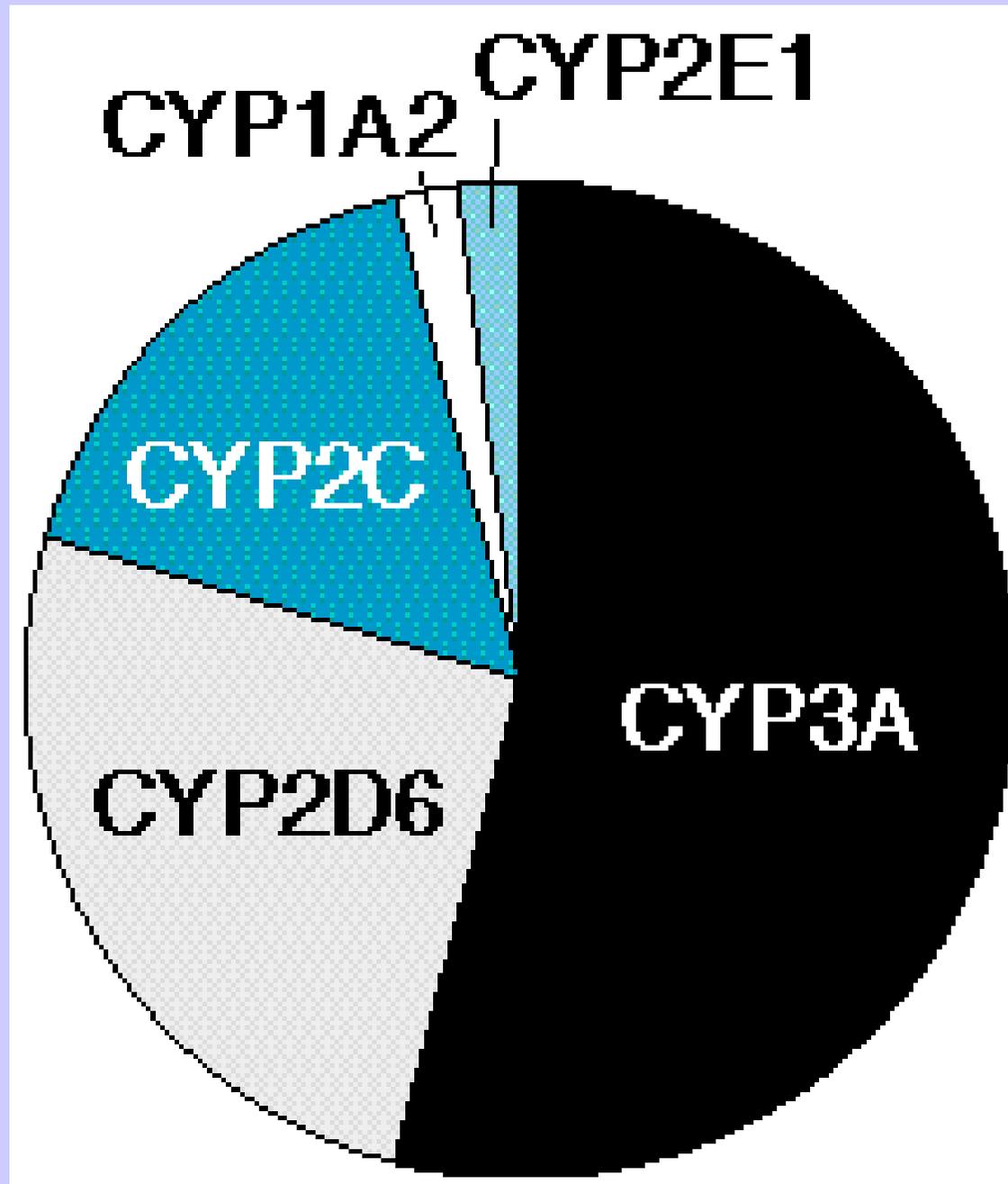
Cytochromes P450 : CYP 1 à 7

Isoformes métabolisant les médicaments chez l'homme:

**CYP 1A2, 2A6, 2C8-9-10, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4**

Polymorphismes génétiques : CYP 2D6, CYP 2C9

- Spécificité de substrat
- Réactions rarement saturables lors d'excès de substrat
- Induction enzymatique possible : CYP 1A2, 3A4  
(= induction du promoteur du gène de ces cytochromes)
- Inhibition enzymatique (compétitive ou non)



# Biotransformation des médicaments

Formations de métabolites

Plusieurs métabolites (pas tous toujours identifiés)  
pour un même médicament



= actifs/inactifs  
Possibilité de précurseurs  
inactifs (pro-drug)

= toxiques  
risque si saturation  
des fonctions de détoxification

Risque d'accumulation en cas d'insuffisance hépato-cellulaire

# Biotransformations des médicaments

## Phénomène de l'induction enzymatique

Médicament (ou xénobiotique)



= induction du promoteur d'un ou plusieurs Cytochrome P 450



Augmentation de synthèse du ou des Cytochromes correspondants



Augmentation du métabolisme des médicaments  
substrats de ces cytochromes (risque de perte d'efficacité)

# Induction enzymatique

Rifampicine = anti-tuberculeux  
= inducteur enzymatique



Contraceptifs = estroprogestatifs

Perte d'efficacité contraceptive induite par la rifampicine

## Substances inductrices enzymatiques

Phénobarbital, carbamazépine phénytoïne  
rifampicine

Alcool (à certaines doses), tabac

Polluants atmosphériques

Millepertuis

Phény (toïne)  
Ri (fampicine)  
Car (bamazépne)  
Toxi (que) s'est  
Gri (séofulvine)  
Phé(nobarbital)

= Phénomène nécessitant un **délai**, saturable ,  
d'intensité **variable** d'un sujet à l'autre  
**réversible** à l'arrêt du traitement **en plusieurs jours**

## Phénomène d'inhibition enzymatique

= principalement par compétition entre substrats

Dépend de l'affinité relative des substrats



Conséquence : inhibition de la dégradation d'un médicament  
augmentation de l'effet  
risque de surdosage

# Interactions médicamenteuses par inhibition enzymatique

- Dérivés azolés (kéto-itraconazole)=inhibiteurs CYP3A4
- Fluoxétine, paroxétine = inhibiteurs du CYP 2D6
- Macrolides inhibent le métabolisme de la théophylline
- Ritonavir et autres antiprotéases (effet « booster » du rito sur lopinavir)
- Jus de pamplemousse

Métabolisme des médicaments :

Rôle des polymorphismes génétiques des gènes codant pour les cytochromes P450



Métaboliseurs lents et rapides

Conséquences variables en fonction

de l'activité des métabolites

de la toxicité du produit parent ou des métabolites

# Elimination

# Élimination hépatique

- Foie = excrétion des médicaments et de leurs métabolites par la bile et possibilité d'un cycle entéro-hépatique (réabsorption intestinale)

Risque d'accumulation des médicaments éliminés par le foie en cas d'altération de la fonction biliaire (cholestase)

# Élimination rénale

- Filtration glomérulaire (clairance de la créatinine)
- Sécrétion tubulaire (transporteurs)
- Élimination rénale soit sous forme inchangée soit sous forme de métabolite
- Seule la fraction libre est filtrée et seule la fraction non ionisée au pH urinaire peut être réabsorbée par le tubule

# Élimination rénale des médicaments

Risque de surdosage en cas d'insuffisance rénale

Intérêt d'adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine (Évaluation par la formule de Cockcroft et Gault)

**femme**

**Clairance de la créatinine = (140 - âge) x poids / créatininémie (? mol/l)**

**homme**

**Clairance de la créatinine = (140 - âge) x poids 1,25 / créatininémie (? mol/l)**

# Paramètres de la pharmacocinétique des médicaments

# Pharmacocinétiques

- Paramètres principaux :
  - 1/ **Biodisponibilité** = La fraction de substance absorbée qui atteint la circulation systémique
  - 2/ **Volume de distribution** = une mesure du volume dans lequel se répartit la substance dans l'organisme
  - 3/ **Clairance** = une mesure de la vitesse avec laquelle l'organisme élimine le produit
  - 4/ **Demi-vie d'élimination** = temps nécessaire à la décroissance de moitié des concentrations plasmatiques du médicament

# Clairance

**= Volume de plasma (ou de sang)  
débarrassé de la substance par unité de  
temps**

**Cl systémique = Cl rénale + Cl métabolique +  
Cl autres**

**Pour une dose unique administrée en  
supposant un passage systémique  
complet :  $Cl = \text{dose} / AUC$**

# Demi - vie d'élimination (cinétique linéaire)

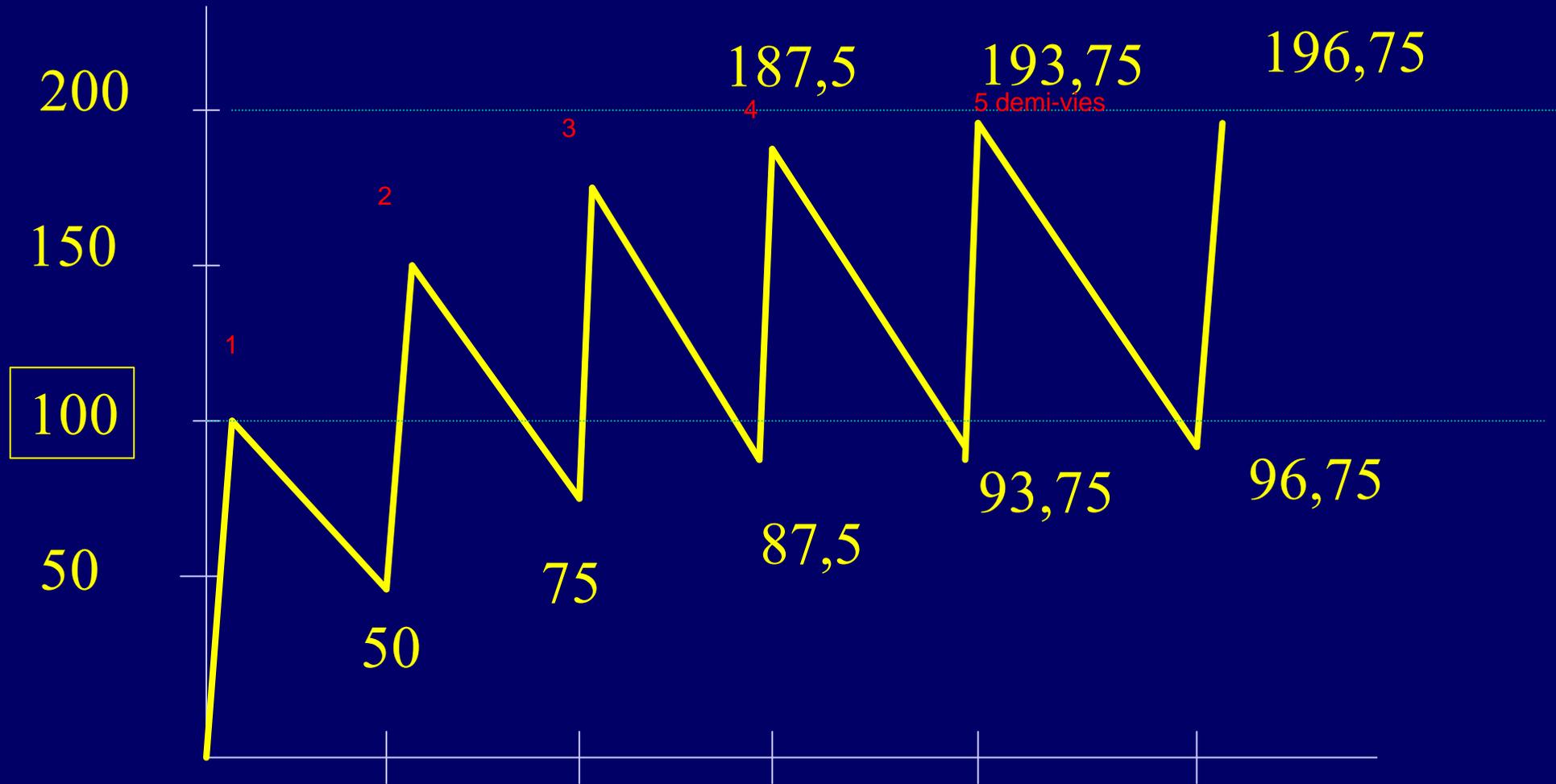
= temps mis pour observer la diminution de 50 % de la concentration plasmatique (ou de la quantité dans l'organisme) de la substance (quelle que soit cette concentration ou quantité dans l'organisme)

- Demi-vie = reflet de la clairance et du volume de distribution d'une substance

## Demi-vie d'élimination

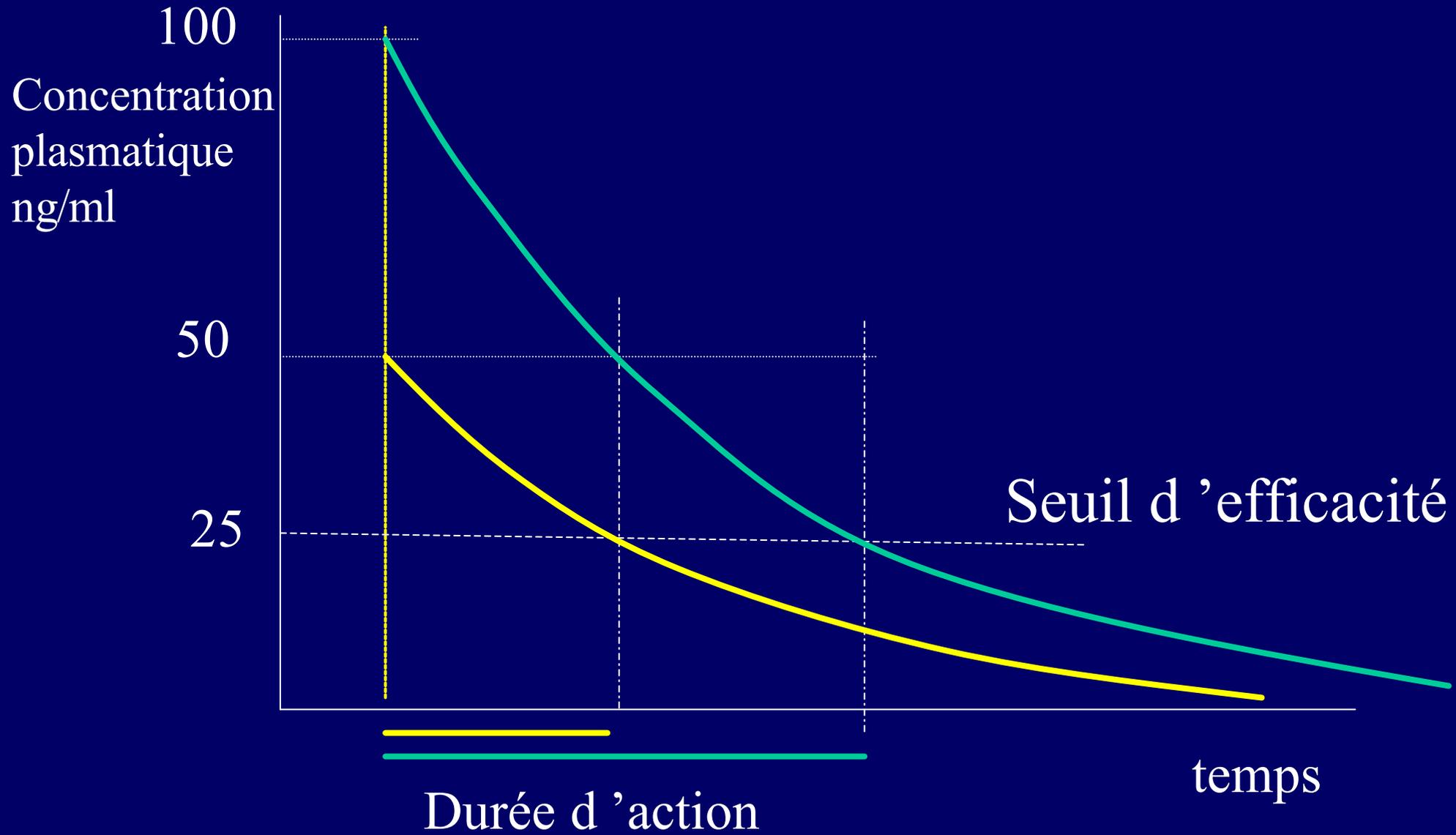
- Ne se conçoit qu'avec une cinétique linéaire (clairance constante)
- Elle est constante quelle que soit la dose et indépendante de la voie d'administration
- varie de quelques minutes à plusieurs semaines !!!
- conditionne le temps d'obtention du plateau d'équilibre et de décroissance des concentrations plasmatiques après arrêt  
= 5 demi vies
- Conditionne avec la dose unitaire et l'intervalle d'administration le niveau des concentrations plasmatiques d'une substance
- intervient dans le choix du rythme d'administration

# Concentration plasmatique



90 % du plateau = 3.3 demi - vies

# Doublement de la dose : Administration intra-veineuse

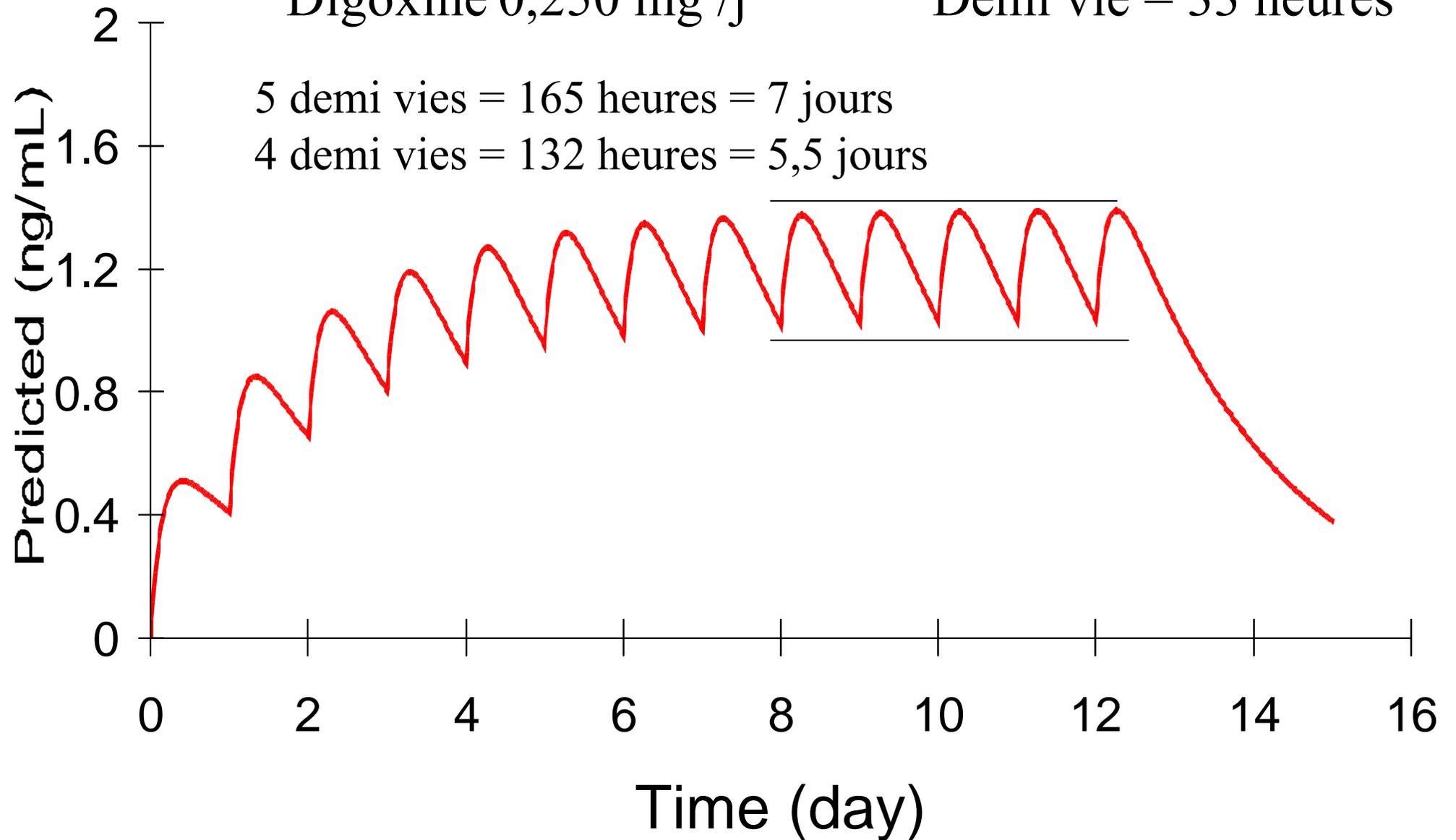


Digoxine 0,250 mg /j

Demi vie = 33 heures

5 demi vies = 165 heures = 7 jours

4 demi vies = 132 heures = 5,5 jours



# Digoxine : influence de la dose sur le niveau des concentrations à l'équilibre (C<sub>max</sub> et C<sub>min</sub>)

