



# PHARMACOCINETIQUE

## INTRODUCTION

**Définition** On peut considérer que la pharmacocinétique = relation la **dose du médicament / l'effet**  
 La relation dose / concentration = pharmacocinétique (PK) = ce que **l'organisme fait au médicament**.  
 Enfin, la relation entre concentration / effet = pharmacodynamie = ce que le **médicament fait à l'organisme**.

## PHARMACOCINETIQUE

**Notions fondamentales**

Le **choix du médicament** est conditionné par la pharmacocinétique (en fonction de l'élimination, des interactions).

La pharmacocinétique conditionne également les **modalités d'utilisation du médicament** (posologie = dose et fréquence d'administration, voie)

On distingue alors 4 étapes (Mémo : ADMEt que la pharmacocinétique c'est relou)

- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Élimination

De la dose → concentration

C'est le passage d'une molécule dans le **compartiment sanguin**.

Dans le cas précis de la voie orale, cette étape caractérise le passage de la lumière intestinale au **compartiment sanguin**.

Dans le cas de la voie IV, on administre **directement** le médicament dans le compartiment sanguin.

Absorption cutanée → absorption épiderme → diffusion passive → résorption → diffusion à la circulation générale

## MECANISMES D'ABSORPTION

**Diffusion passive**

Mécanisme **non saturable et non spécifique**

Le médicament passe à travers les phospholipides (80% des membranes cellulaires)  
 Cette diffusion est définie par la loi de Fick

-  $V = K \times (C_1 - C_2)$  ← Gradient de C de part et d'autre de la membrane

→ Avec K fonction de

- pKa (ionisation du médicament)
- Coefficient de partage (liposolubilité de la forme non ionisée)
- Surface de la membrane
- État de la membrane

**Filtration**

Concerne des molécules **hydrosolubles** et de **petites tailles, peu chargées**. Elles vont suivre un flux d'eau à travers un **port protéique** dans la membrane cellulaire et vas suivre les forces oncotiques et osmotiques.

**Diffusion passive facilitée**

Elle suit un **gradient de concentration** mais la vitesse sera **supérieure** (non proportionnelle au gradient) grâce à un **transport protéique** ne nécessitant pas d'énergie (attention : transport protéique = mécanisme **saturable**)

**Transport actif**

Permet le passage d'une molécule **contre** un gradient de concentration.

On aura alors besoin d'un **transport protéique spécifique** d'un composé endogène ou alimentaire

On a alors une **consommation d'énergie**, et ce processus est également **saturable**.

**Facteurs influençant l'absorption**

Les caractéristiques de la molécule :

- Les **petites** franchissent plus facilement

La stabilité de la molécule en milieu acide est importante (notamment pour la voie orale)

- Acidité de l'estomac

Le pKa est important : conditionne le **degré d'ionisation des molécules** ; les **non-ionisées** passant plus facilement les membranes

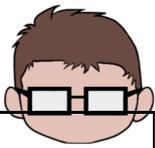
La **forme galénique** du médicament influence l'absorption

- La vitesse de dissolution influence l'absorption
- Gastro résistant retarde l'absorption.

Le patient est également un facteur d'influence de l'absorption

- Vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale





		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ses pathologies en cours et son âge</li> <li>- Alimentation par voie orale</li> <li>- Médicament associés (cf interactions)</li> </ul>
	Absorption digestive : surface et pH	<p>La <b>surface</b> de l'estomac est inférieure à celle des intestins.</p> <p>Le pH faible provoque une ionisation particulière des molécules <b>limitant l'absorption</b>, et certaines molécules sont sensibles à un pH faible (acide)</p> <p>C'est pourquoi l'absorption est plus efficace dans les intestins (<b>+surface, pH moins acide</b>) que dans l'estomac.</p>
	Absorption digestive : ionisation	<p>C'est pourquoi dans l'exemple de l'estomac à pH acide = 2 des acides faibles auront une fraction <b>non ionisée</b> importante, ils seront donc <b>absorbés</b> à ce niveau-là. En revanche, à <b>pH basique</b>, leur fraction <b>ionisée</b> sera forte, ils seront donc <b>non absorbés</b>.</p> <p>Pour les <b>bases faibles</b>, c'est <b>l'inverse</b> : la fraction <b>ionisée</b> sera <b>forte</b> à <b>pH acide</b> et l'absorption sera <b>impossible</b>. En revanche la fraction <b>non ionisée</b> sera plus importante à <b>pH basique</b>, où l'absorption sera donc <b>optimale</b>.</p> <p style="text-align: right;"><small>(Vous suivez ?)</small></p>
	Absorption : la biodisponibilité	<p>La biodisponibilité correspond à la fraction de médicament qui va pouvoir atteindre le <b>compartiment sanguin</b> = F</p> <p>Pour la voie orale, dépend du passage de la <b>barrière intestinale</b> (extraction intestinale EI) et de l'effet de premier passage hépatique = (EPPH) = caractérise la <b>première dégradation</b> du médicament après le passage de la barrière intestinale.</p> <p>La biodisponibilité de la voie veineuse est des <b>100%</b>, logique.</p> <p>Malgré sa facilité d'exécution, la biodisponibilité de la voie per os est très variable ; entre 0 et 100%.</p> <p>Calcul de la <b>biodisponibilité absolue</b> d'un médicament en per os :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport des aires sous la courbe entre per os / IV. Toujours entre 0 et 1</li> </ul> <p>Calcul de la <b>biodisponibilité relative</b> d'un médicament A par rapport à un B</p>

Distribution		<p>La distribution concerne le <b>processus réversible</b> du passage du compartiment sanguin vers les <b>tissus</b> : il va s'établir un <b>équilibre</b>.</p> <p>La distribution est qualifiée de <b>variable</b> selon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Les <b>molécules</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydro-lipophilie</li> <li>- Ionisation</li> <li>- Taille</li> </ul> </li> <li>*Liaison aux <b>protéines plasmatiques</b></li> <li>*Les <b>tissus</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perméabilité</li> <li>- Vascularisation : si un tissu est très vascularisé, il va s'en suivre un apport important de médicament au niveau de ce tissu</li> <li>- Hydro/lipophilie : les molécules très lipophiles vont se diffuser et se stocker dans les tissus gras</li> </ul> </li> </ul>
	Liaison protéique	<p>Dans le compartiment sanguin, les médicaments se lient aux <b>protéines plasmatiques</b> et en particulier à <b>l'albumine</b>.</p> <p>Si lié aux protéines plasmatiques : <b>ne diffusent pas</b> puisqu'en quelque sorte piégée dans le compartiment sanguin, joue le rôle de <b>réserve</b> en se déliant progressivement</p> <p>La fraction libre diffuse = <b>la forme active</b></p>
	Le volume de distribution	<p>= Vd Défini comme le rapport entre la quantité de médicament dans l'organisme (donc la dose) et sa concentration sanguine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>Vd = Q/C</math></li> </ul> <p>→ Plus le Vd est grand, <b>plus le médicament diffuse</b></p> <p>→ La valeur minimale du Vd est... <b>le volume plasmatique</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- On prend un médicament donné à une dose de 100 mg, si on trouve une concentration plasmatique (C) de 20mg/l, le rapport Q/C est de 5 : 5L. Cette concentration ne peut pas être supérieure à 20mg/l puisque l'intégralité du médicament est restée dans le compartiment sanguin.</li> </ul> <p>Le volume de distribution n'est pas un volume réel.</p> <p>→ Mais il correspond au volume de tissus pour lequel la concentration serait homogène. (très imagé)</p>





<p>Métabolisation</p>	<p>La métabolisation correspond à la modification du médicament par des enzymes, principalement au niveau du foie, mais aussi au niveau des intestin, peau, rein...</p> <p>Cette métabolisation va permettre <b>l'élimination</b> des médicaments. En effet, elle va transformer la molécule en <b>métabolite</b> qui sera alors <b>hydrosoluble</b>. Le mécanisme sus-dit aura lieu en 2 phases qui sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase 1 : hydroxylation</li> <li>- Phase 2 : conjugaison</li> </ul> <p>Activité pharmacologique des métabolites est variable :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inactif</li> <li>- Partiellement inactif</li> <li>- Plus actifs (<b>pro drogues</b>) le métabolite est plus actif que le médicament : il devra être métabolisé pour être actif.</li> </ul>					
<p>Élimination</p>	<p>Cytochrome P450</p>	<p>CYP = hémoprotéine impliquée dans <b>l'oxydation</b> de nombreux médicaments (phase 1)  → molécule soluble  Distribution au niveau du foie surtout et aussi intestin  Très peu spécifique → a de nombreux substrats sans analogie structurale  Plusieurs isoformes ou isoenzymes  L'activité de ces enzymes est influencée par certaines substances</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibitrice : ralentissent le CYP</li> <li>- Inductrice : accélèrent la métabolisation</li> </ul> <p>→ Attention aux <b>interactions médicamenteuses</b>. La prescription de médicaments pour d'autres indications mais qui ont un effet inhibiteur ou inducteur sur le CYP</p>				
<p>Concentration plasmatique</p>	<p>Les médicaments sous formes libres, vont se diffuser au niveau hépatique et au niveau rénal pour être éliminés soit telle qu'elle soit sous forme de métabolites  Le système hépato-biliaire et le système rénal sont les deux voies principales d'élimination  En cas <b>d'insuffisance rénale ou hépatique</b>, l'élimination peut être <b>altérée</b>. Risque si métabolite actif = surdosage. Attention au choix des médicaments  Évacuation du <b>médicament et de ses métabolites</b> de l'organisme  Elle est caractérisée par la <b>clairance (CL)</b> : c'est le volume épuré de la substance par unité de temps.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CL totale = CL rénale + CL hépatique + CL autre</li> </ul> <p>Notion de <b>demie vie d'élimination</b> (<math>t_{1/2}</math>) = c'est le temps nécessaire pour diminuer de <b>moitié</b> la quantité de <b>médicament</b> présent dans l'organisme</p> <table border="1" data-bbox="268 1137 1567 1400"> <tr> <td data-bbox="268 1137 590 1176">Demie vie d'élimination</td> <td data-bbox="590 1137 1567 1176">On estime qu'au bout de <b>5 demies vies</b>, on a atteint <b>l'équilibre</b> des concentrations</td> </tr> <tr> <td data-bbox="268 1176 590 1400">Dose de charge et doses d'entretien</td> <td data-bbox="590 1176 1567 1400">Parfois, ce temps de 5 demies vies est trop long, on utilise alors la <b>dose de charge</b>, qui permet d'atteindre le plateau sans attendre les 5 demies vies : cette dose de charge étant relayée par des <b>doses d'entretien</b>  Calcul de dose de charge :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit = CL x concentration cible</li> </ul> Calcul de dose d'entretien :  <ul style="list-style-type: none"> <li>- DE : Débit/F x intervalle de doses (F = biodisponibilité héhé)</li> </ul> </td> </tr> </table>		Demie vie d'élimination	On estime qu'au bout de <b>5 demies vies</b> , on a atteint <b>l'équilibre</b> des concentrations	Dose de charge et doses d'entretien	Parfois, ce temps de 5 demies vies est trop long, on utilise alors la <b>dose de charge</b> , qui permet d'atteindre le plateau sans attendre les 5 demies vies : cette dose de charge étant relayée par des <b>doses d'entretien</b> Calcul de dose de charge : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit = CL x concentration cible</li> </ul> Calcul de dose d'entretien : <ul style="list-style-type: none"> <li>- DE : Débit/F x intervalle de doses (F = biodisponibilité héhé)</li> </ul>
Demie vie d'élimination	On estime qu'au bout de <b>5 demies vies</b> , on a atteint <b>l'équilibre</b> des concentrations					
Dose de charge et doses d'entretien	Parfois, ce temps de 5 demies vies est trop long, on utilise alors la <b>dose de charge</b> , qui permet d'atteindre le plateau sans attendre les 5 demies vies : cette dose de charge étant relayée par des <b>doses d'entretien</b> Calcul de dose de charge : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit = CL x concentration cible</li> </ul> Calcul de dose d'entretien : <ul style="list-style-type: none"> <li>- DE : Débit/F x intervalle de doses (F = biodisponibilité héhé)</li> </ul>					

