



# Pharmacocinétique

## INTRODUCTION

### Définition

On peut considérer que la pharmacocinétique est la relation entre la **dose du médicament** et l'**effet**  
 La relation entre la dose et la concentration est la pharmacocinétique (PK), c'est ce que **l'organisme fait au médicament**.  
 Enfin, la relation entre la concentration et l'effet est la pharmacodynamie, c'est 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 :

- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Élimination

De la dose → concentration

### Absorption

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

<b>Diffusion passive</b>	<p>Mécanisme <b>non saturable et non spécifique</b>          Le médicament passe à travers les phospholipides (80% des membranes cellulaires)          Cette diffusion est définie par la loi de Fick</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>V = K \times (C_1 - C_2)</math> ← Gradient de C de part et d'autre de la membrane</li> </ul> <p>→ Avec K fonction de</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pKa (ionisation du médicament)</li> <li>- Coefficient de partage (liposolubilité de la forme non ionisée)</li> <li>- Surface de la membrane</li> <li>- État de la membrane</li> </ul>
<b>Filtration</b>	<p>Concerne des molécules <b>hydrosolubles</b> et de <b>petites tailles, peu chargées</b>. Elles vont suivre un flux d'eau à travers un <b>port protéique</b> dans la membrane cellulaire et vas suivre les forces oncotiques et osmotiques.</p>
<b>Diffusion passive facilitée</b>	<p>Elle suit un <b>gradient de concentration</b> mais la vitesse sera <b>supérieure</b> (non proportionnelle au gradient) grâce à un <b>transport protéique</b> ne nécessitant pas d'énergie (attention : transport protéique = mécanisme <b>saturable</b>)</p>
<b>Transport actif</b>	<p>Permet le passage d'une molécule <b>contre</b> un gradient de concentration.          On aura alors besoin d'un <b>transport protéique spécifique</b> d'un composé endogène ou alimentaire          On a alors une <b>consommation d'énergie</b>, et ce processus est également <b>saturable</b>.</p>
<b>Facteurs influençant l'absorption</b>	<p>Les caractéristiques de la molécule :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les <b>petites</b> franchissent plus facilement</li> </ul> <p>La stabilité de la molécule en milieu acide est importante (notamment pour la voie orale)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acidité de l'estomac</li> </ul>





		<p>Le pKa est important : conditionne le <b>degré d'ionisation des molécules</b> ; les <b>non-ionisées</b> passant plus facilement les membranes</p> <p>La <b>forme galénique</b> du médicament influence l'absorption</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La vitesse de dissolution influence l'absorption</li> <li>- Gastro résistant retarde l'absorption.</li> </ul> <p>Le patient est également un facteur d'influence de l'absorption</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale</li> <li>- Ses pathologies en cours et son âge</li> <li>- Alimentation par voie orale</li> <li>- Médicament associés (cf interactions)</li> </ul>
	<b>Absorption digestive : surface et pH</b>	<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>
	<b>Absorption digestive : ionisation</b>	<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>. (vous suivez ?)</p>
	<b>Absorption : la biodisponibilité</b>	<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 comprise entre 0 et 1</li> </ul> <p>Calcul de la <b>biodisponibilité relative</b> d'un médicament A par rapport à un B</p>
<b>Distribution</b>		<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>
	<b>Liaison protéique</b>	<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 piégé 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>
	<b>Le volume de distribution</b>	<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 supérieur 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>				
<b>Métabolisation</b>		<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> <table border="1" data-bbox="255 772 1567 1093"> <tr> <td data-bbox="255 772 494 1093"><b>Cytochrome P450</b></td> <td data-bbox="494 772 1567 1093"> <p>CYP = hémoprotéine impliquée dans <b>l'oxydation</b> de nombreux médicaments (phase 1)</p> <p>→ molécule soluble</p> <p>Distribution au niveau du foie surtout et aussi intestin</p> <p>Très peu spécifique → a de nombreux substrats sans analogie structurale</p> <p>Plusieurs isoformes ou isoenzymes</p> <p>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> </td> </tr> </table>	<b>Cytochrome P450</b>	<p>CYP = hémoprotéine impliquée dans <b>l'oxydation</b> de nombreux médicaments (phase 1)</p> <p>→ molécule soluble</p> <p>Distribution au niveau du foie surtout et aussi intestin</p> <p>Très peu spécifique → a de nombreux substrats sans analogie structurale</p> <p>Plusieurs isoformes ou isoenzymes</p> <p>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>		
<b>Cytochrome P450</b>	<p>CYP = hémoprotéine impliquée dans <b>l'oxydation</b> de nombreux médicaments (phase 1)</p> <p>→ molécule soluble</p> <p>Distribution au niveau du foie surtout et aussi intestin</p> <p>Très peu spécifique → a de nombreux substrats sans analogie structurale</p> <p>Plusieurs isoformes ou isoenzymes</p> <p>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>					
<b>Élimination</b>		<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.</p> <p>Le système hépato-biliaire et le système rénal sont les deux voies principales d'élimination</p> <p>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</p> <p>Évacuation du <b>médicament et de ses métabolites</b> de l'organisme</p> <p>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> (t1/2) = 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="255 1411 1567 1706"> <tr> <td data-bbox="255 1411 494 1478"><b>Demie d'élimination</b></td> <td data-bbox="494 1411 1567 1478">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="255 1478 494 1706"><b>Dose de charge et doses d'entretien</b></td> <td data-bbox="494 1478 1567 1706"> <p>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>.</p> <p>Calcul de dose de charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit = CL x concentration cible</li> </ul> <p>Calcul de dose d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DE : Débit/F x intervalle de doses (F = biodisponibilité héhé)</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Demie d'élimination</b>	On estime qu'au bout de <b>5 demies vies</b> , on a atteint <b>l'équilibre</b> des concentrations.	<b>Dose de charge et doses d'entretien</b>	<p>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>.</p> <p>Calcul de dose de charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit = CL x concentration cible</li> </ul> <p>Calcul de dose d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DE : Débit/F x intervalle de doses (F = biodisponibilité héhé)</li> </ul>
<b>Demie d'élimination</b>	On estime qu'au bout de <b>5 demies vies</b> , on a atteint <b>l'équilibre</b> des concentrations.					
<b>Dose de charge et doses d'entretien</b>	<p>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>.</p> <p>Calcul de dose de charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débit = CL x concentration cible</li> </ul> <p>Calcul de dose d'entretien :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DE : Débit/F x intervalle de doses (F = biodisponibilité héhé)</li> </ul>					
<b>Concentration plasmatique</b>		<p>Ces étapes ont en réalité lieux <b>toutes en même temps</b>.</p> <p>D'abord <b>A&gt;E</b> donc la <b>concentration</b> plasmatique <b>augmente</b>. Mais l'élimination a <b>commencé</b></p> <p>Ensuite <b>l'E&gt;A</b> donc la <b>concentration</b> vas <b>décroître</b>.</p> <p>On a alors une concentration pic maximale <b>Cmax</b> atteinte au bout d'un temps <b>Tmax</b>.</p> <p>On a aussi <b>Cmax/2</b>. Le temps entre Cmax et Cmax/2 = <b>t1/2</b> (demie vie d'élimination)</p>				