

# Pharmacocinétique

Cours N° 2

Dr. F. DESPAS

Santé

1

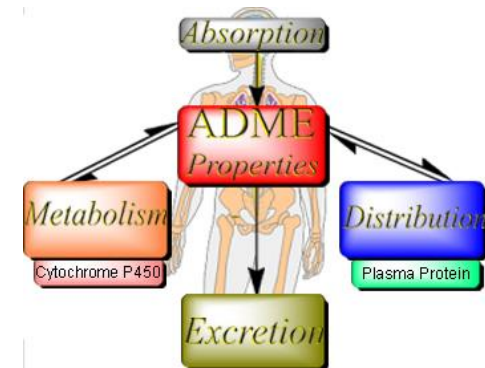


# Pharmacocinétique

- Etude du devenir du Principe Actif (PA) dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination

- Absorption
  - Distribution
  - Métabolisation
  - Excrétion
- } Elimination

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



# Plan du cours

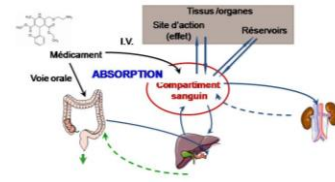
1. Définitions
2. Administration intravasculaire
3. Administration extravasculaire : Absorption digestive
  - a. Rappels anatomiques
  - b. Etudes Pharmacocinétiques
  - c. Cycle entérohépatique
4. Biodisponibilité des médicaments
5. Facteurs modifiant l'absorption des médicaments

# Plan du cours

1. Définitions
2. Administration intravasculaire
3. Administration extravasculaire : Absorption digestive
  - a. Rappels anatomiques
  - b. Etudes Pharmacocinétiques
  - c. Cycle entérohépatique
4. Biodisponibilité des médicaments
5. Facteurs modifiant l'absorption des médicaments

# 1. Définitions

- Absorption
  - Transfert du Principe Actif (PA) depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine systémique
- Types de voies d'administration
  - **Administration intravasculaire** : absorption immédiate et totale
  - **Administration extravasculaire** : absorption non immédiate et potentiellement partielle
    - Absorption digestive
    - Absorption transcutanée
    - Absorption pulmonaire
    - ...
- Résorption
  - Disparition du PA de son site d'administration, mais pouvant ne pas gagner la circulation systémique (métabolisation présystémique)

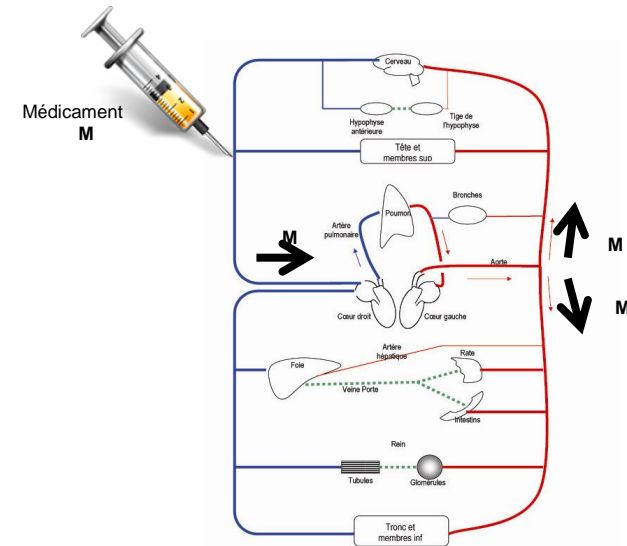


# Plan du cours

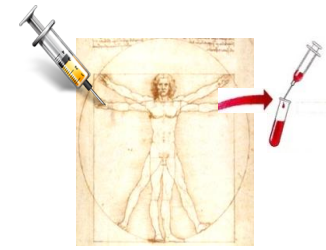
1. Définitions
2. Administration intravasculaire
3. Administration extravasculaire : Absorption digestive
  - a. Rappels anatomiques
  - b. Etudes Pharmacocinétiques
  - c. Cycle entérohépatique
4. Biodisponibilité des médicaments
5. Facteurs modifiant l'absorption des médicaments

# 1. Administration intravasculaire

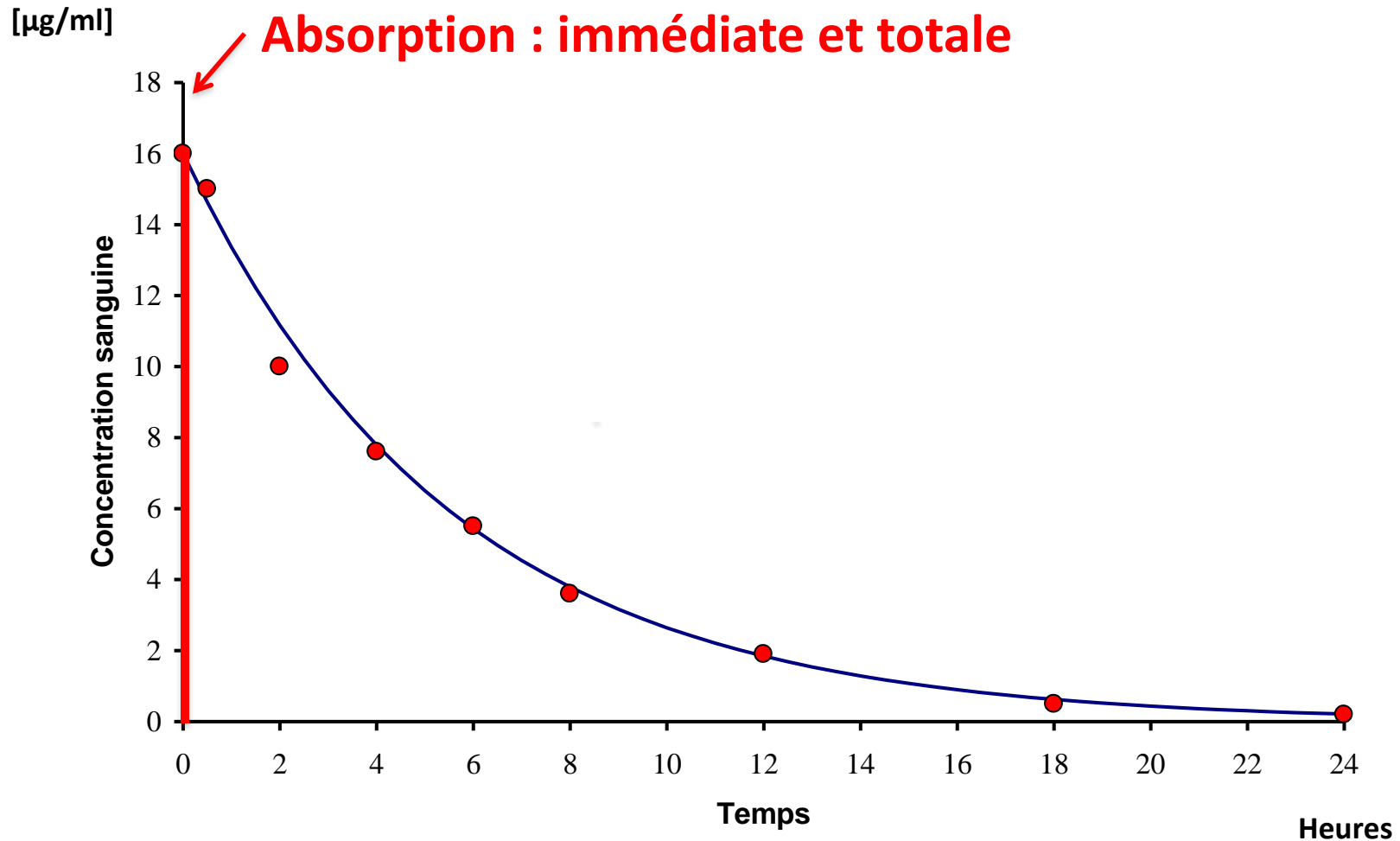
- Absorption intravasculaire est
  - **Immédiate**
    - Temps de la durée d'administration
  - **Totale**
    - Intégralité de la dose est transférée dans la circulation sanguine systémique
- Ex. si 10 mg médicament M par voie I.V. :
  - Durée absorption = durée de l'administration
  - Quantité dans circulation systémique = 10 mg de M



# 1. Administration intravasculaire



Administration Voie I.V.





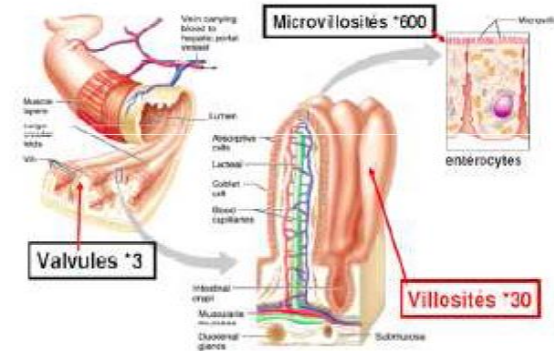
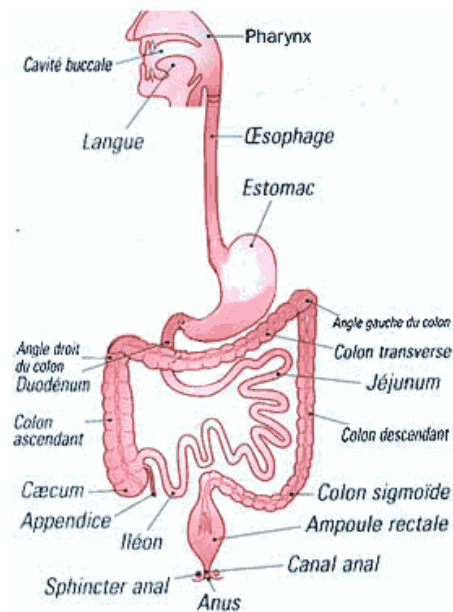
# Plan du cours

1. Définitions
2. Administration intravasculaire
3. Administration extravasculaire : Absorption digestive
  - a. Rappels anatomiques
  - b. Etudes Pharmacocinétiques
  - c. Cycle entérohépatique
4. Biodisponibilité des médicaments
5. Facteurs modifiant l'absorption des médicaments

## 2. Absorption digestive

### a. Rappels anatomiques

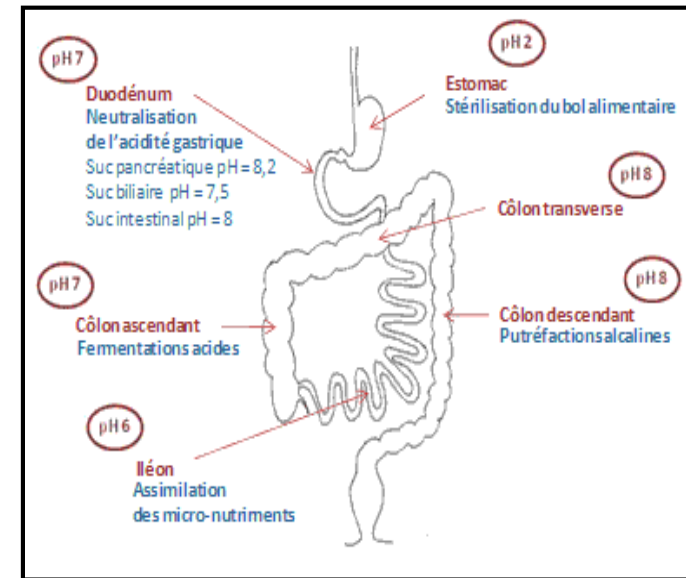
- Tube digestif va de la bouche au rectum
  - Assure les fonctions de digestion et d'absorption des nutriments
- Surface d'échange
  - Estomac :  $0,15 \text{ m}^2$
  - intestin grêle :  $200\text{-}300 \text{ m}^2$
- Tube digestif = digestion
  - Destruction de certains PA rendant impossible administration *per os*



## 2. Absorption digestive

### a. Rappels anatomiques

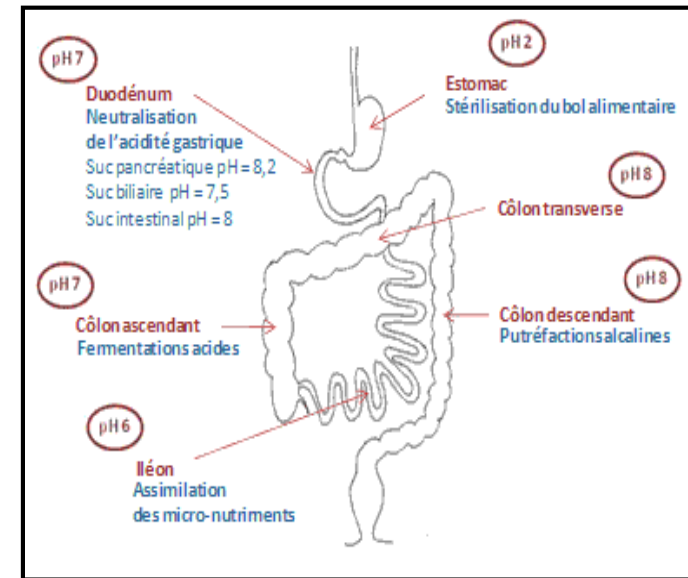
- Gradient de pH du tube digestif
  - Estomac : pH=2-3
  - Intestin grêle :
    - Duodénum, jéjunum et iléon : pH=6-7
  - Gros intestin :
    - Cæcum, colon et rectum: pH=7-8
- Charge ionique différente suivant pH du milieu (Henderson-Hasselbach)
  - **Pour les médicaments acides faibles**
    - $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{Forme NON ionisée}]}$
  - **Pour les médicaments bases faibles**
    - $\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{forme NON ionisée}]}{[\text{forme ionisée}]}$
- **Charge ionique des P.A. diffère suivant fractions du tube digestif**



## 2. Absorption digestive

### a. Rappels anatomiques

- Gradient de pH du tube digestif
  - Estomac : pH=2-3
  - Intestin grêle :
    - Duodénum, jéjunum et iléon : pH=6-7
  - Gros intestin :
    - Cæcum, colon et rectum: pH=7-8

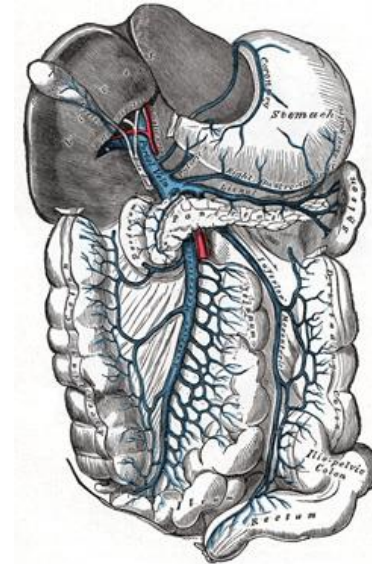
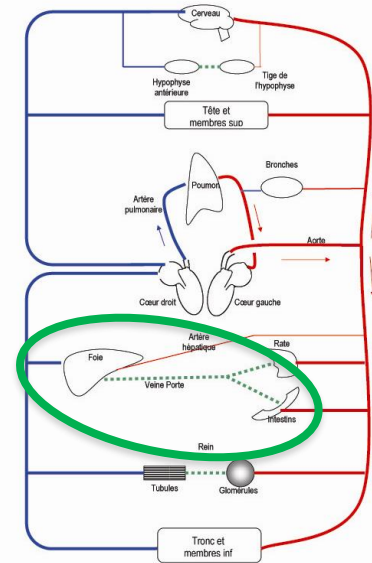


- **Acide** acétylsalicylique : aspirine,  $pK_a=3,5$  (*per os* :  $T_{max}=1h$ )
  - A pH acide : Ionisation faible, médicament franchit facilement les membranes cellulaires
  - A pH alcalin : Ionisation importante, médicament franchit difficilement les membranes cellulaires
- Phénobarbital : barbiturique,  $pK_a=7,2$  (*per os* :  $T_{max} = 8-12 h$ )

# 2. Absorption digestive

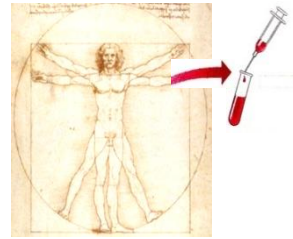
## a. Rappels anatomiques

- Franchissement barrière digestive
  - Système veine porte
    - Connexion réseau veineux depuis tube digestif jusqu'au foie
    - Premier passage hépatique OBLIGATOIRE
- Métabolisation présystémique
  - Disparition du PA de la lumière du tube digestif (résorption digestive), mais possibilité de métabolisation présystémique
    - Dégradation dans la lumière du tube digestif
    - Métabolisation entérocytaire (EFFET de 1<sup>er</sup> passage entérocytaire)
    - Métabolisation hépatique (EFFET de 1<sup>er</sup> passage hépatique)
  - Seule fraction dose administrée atteint la circulation systémique

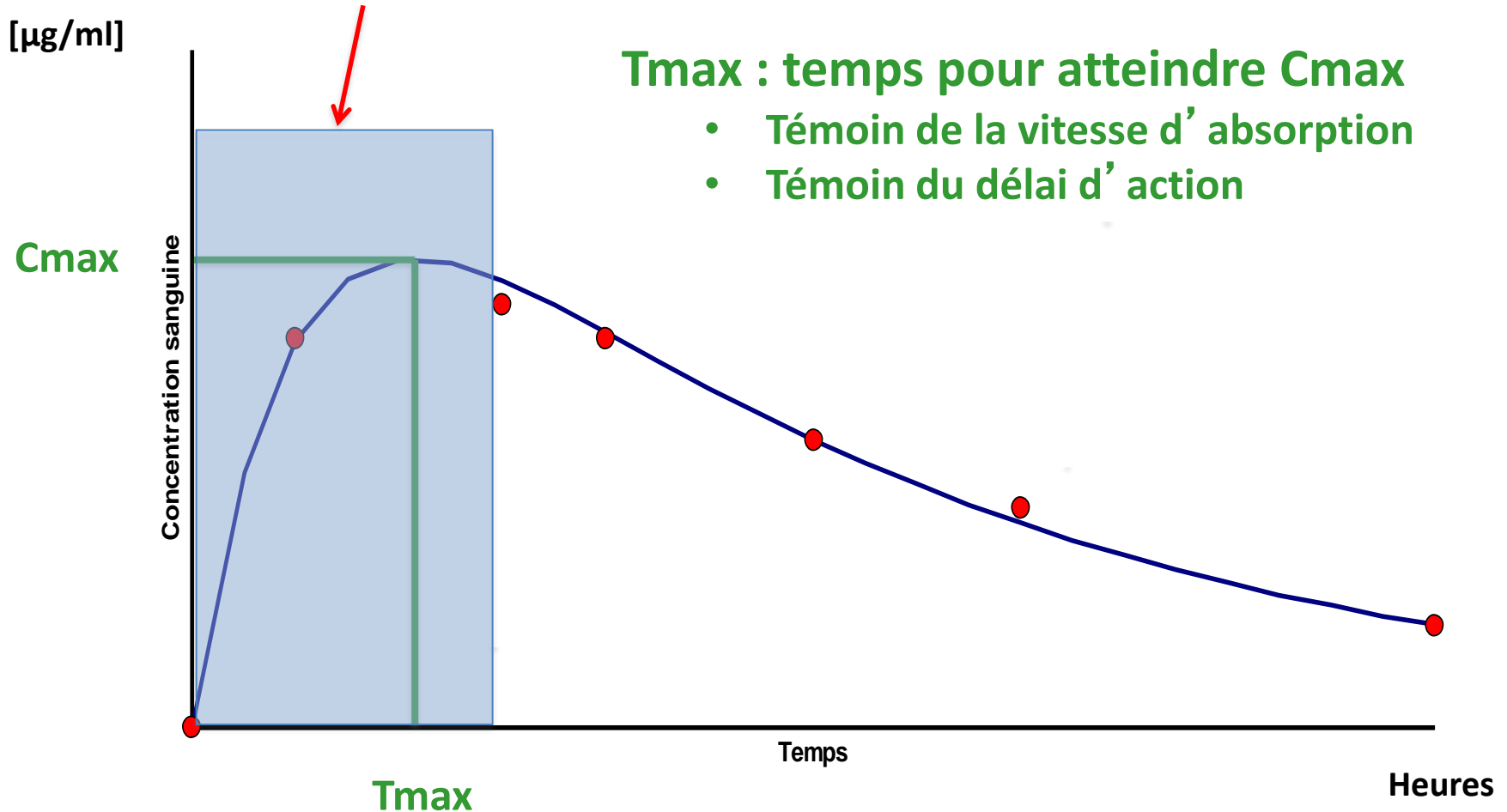


## 2. Absorption digestive

### b. Etudes Pharmacocinétiques

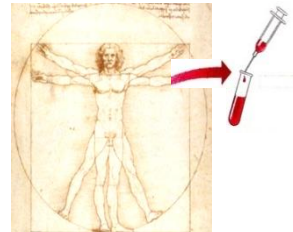


**Absorption : non immédiate et potentiellement partielle**



## 2. Absorption digestive

### b. Etudes Pharmacocinétiques



**Tmax : temps pour atteindre Cmax**

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

**Tmax paracetamol : 30-60 min**  
**Tmax morphine : 2-4 heures**  
**Tmax amlodipine : 6-12 heures**



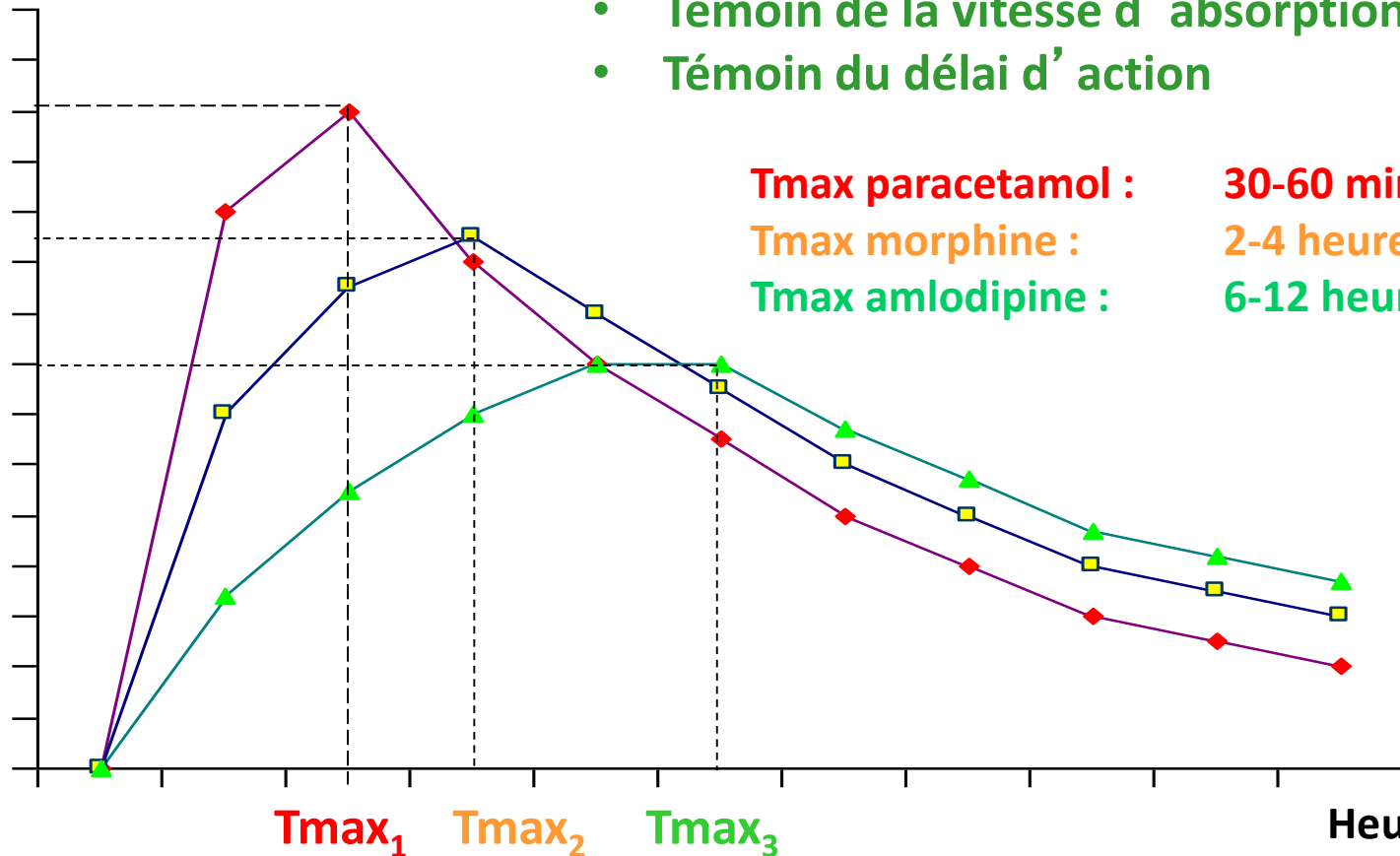
Concentration

$\mu\text{g/ml}$

$\text{Cmax}_1$

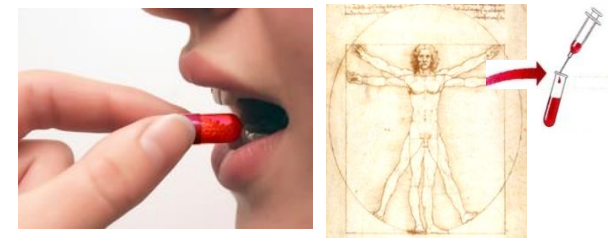
$\text{Cmax}_2$

$\text{Cmax}_3$

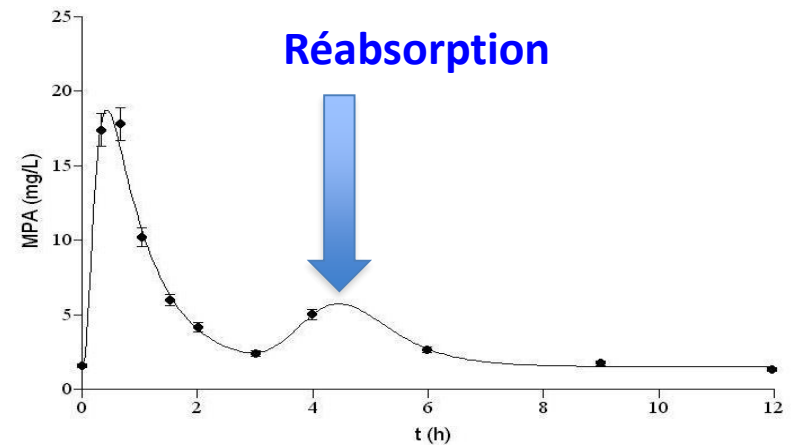
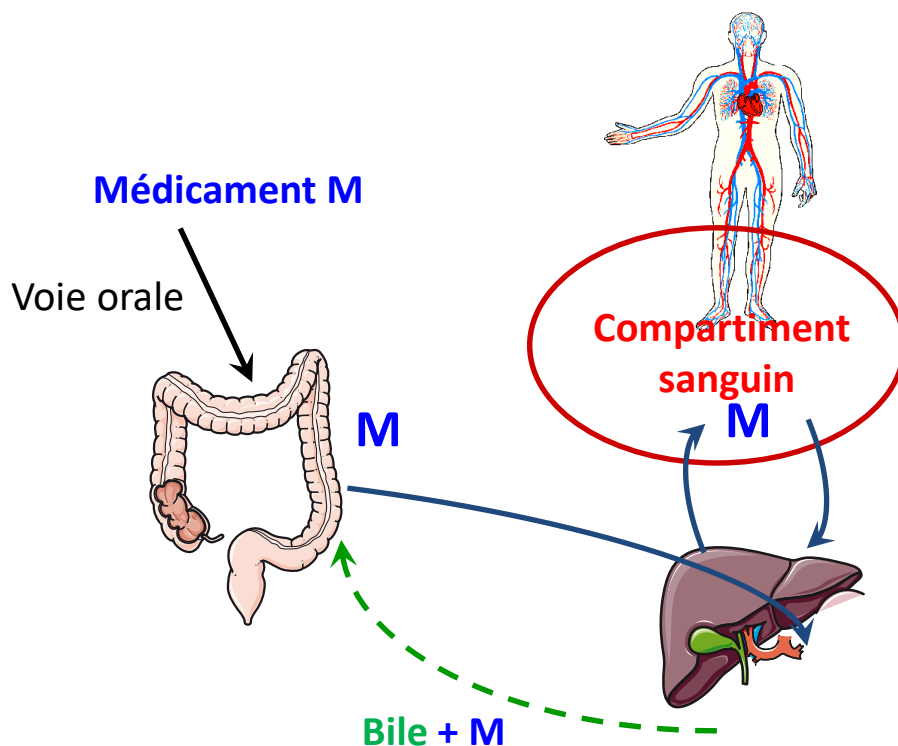


## 2. Absorption digestive

### c. Cycle entérohépatique



- Pour certains médicaments
  - Boucle de réabsorption après captation hépatique , puis excrétion biliaire et nouvelle absorption (réabsorption)





# Plan du cours

1. Définitions
2. Administration intravasculaire
3. Administration extravasculaire : Absorption digestive
  - a. Rappels anatomiques
  - b. Etudes Pharmacocinétiques
  - c. Cycle entérohépatique
4. Biodisponibilité des médicaments
5. Facteurs modifiant l'absorption des médicaments

### 3. Biodisponibilité

- **Fraction** de la dose de médicament administré atteignant la circulation systémique **et** la **vitesse** à laquelle elle l'atteint
- Permet de quantifier l'absorption d'un médicament 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% avec un Tmax

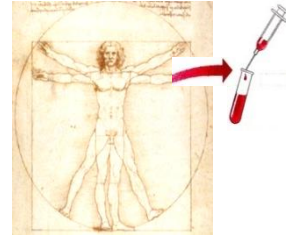
# 3. Biodisponibilité

Concentration  
 $\mu\text{g/ml}$

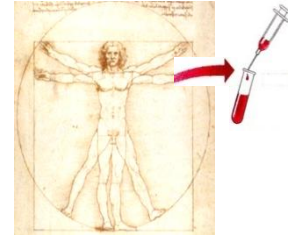
Concentration sanguine

Temps

Heures



# 3. Biodisponibilité

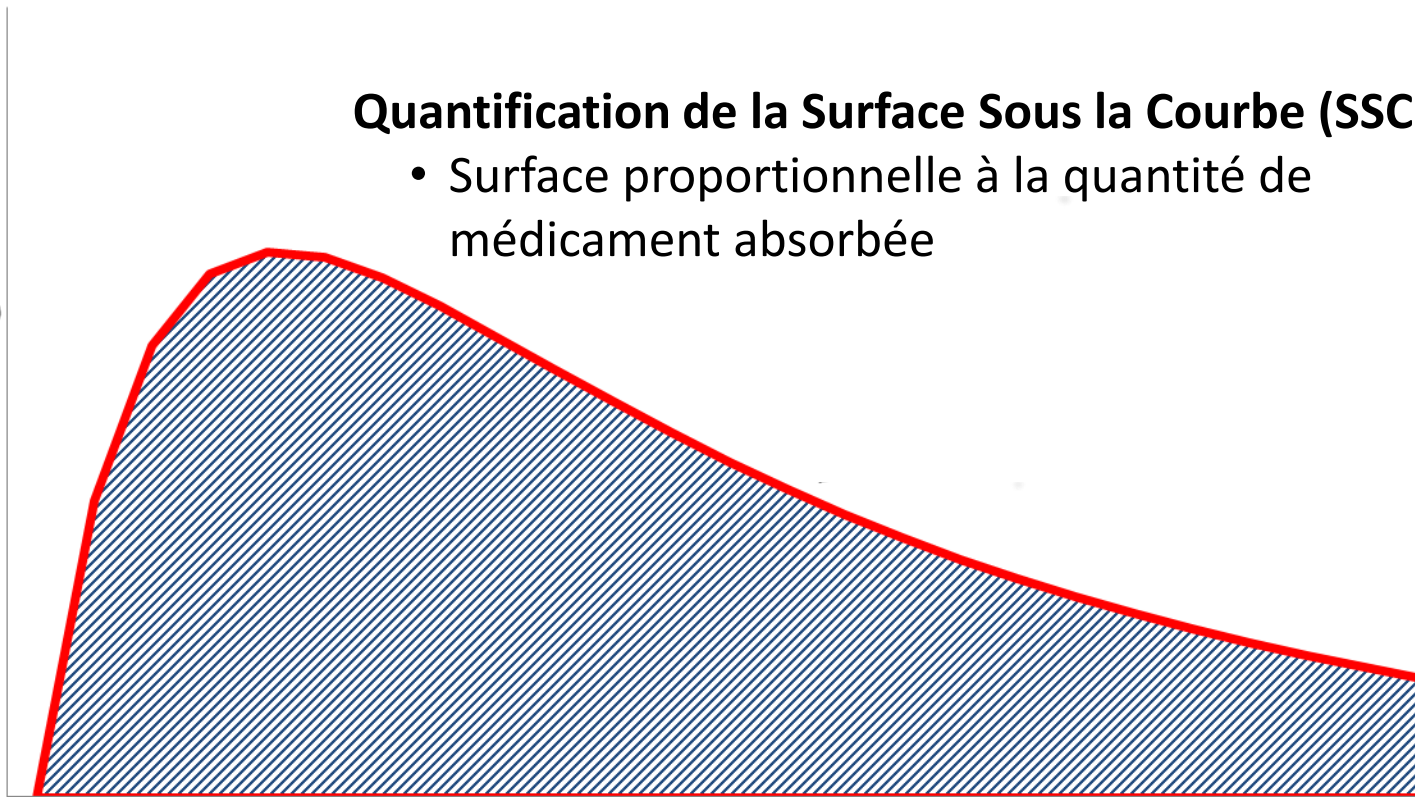


## Quantification de la Surface Sous la Courbe (SSC ; AUC)

- Surface proportionnelle à la quantité de médicament absorbée

Concentration  
 $\mu\text{g/ml}$

Concentration sanguine



Temps

Heures

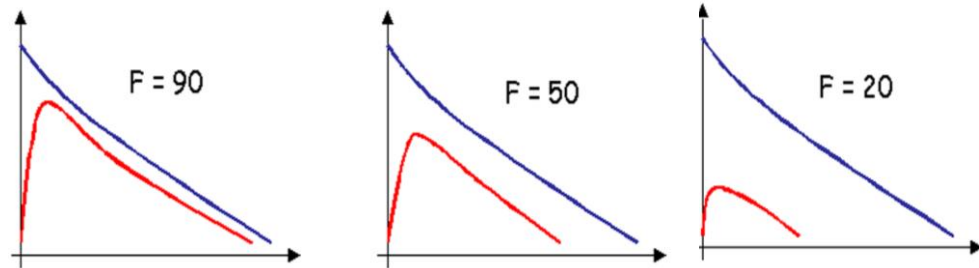
# 3. Biodisponibilité

- Biodisponibilité absolue

- **Même dose de P.A., deux voies d'administrations différentes**

- Rapport des Surfaces Sous la Courbe (SSC), entre voie à l'étude et une voie de référence (I.V.)
    - Détermination Facteur F

$$F (\%) = \frac{\text{SSC vo}}{\text{SSC iv}}$$



- Exemples

- Paracétamol, voie orale : F ≈ 90%
      - Tramadol, voie orale : F ≈ 70-90%

- Amlodipine, voie orale : F ≈ 70%
      - Morphine, voie orale : F ≈ 33%

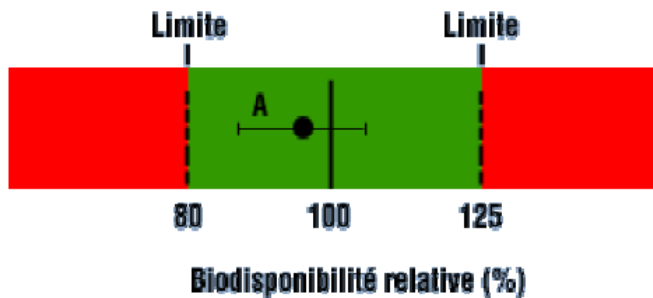
- Détermination Tmax, Cmax

- **Permet calcul de bioéquivalence de doses entre 2 voies d'administrations**

- Ex : Equi-analgésie de la morphine relais IV / *per os*, Morphine F=33%
      - 3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine voie orale

# 3. Biodisponibilité

- Biodisponibilité relative
  - **Même dose de P.A., même voie d'administration, deux spécialités différentes**
    - Comparaison des SSC pour une même dose de PA mais excipients différents (cas des génériques)
    - Marge de tolérance pour définir la bioéquivalence



# Plan du cours

1. Définitions
2. Administration intravasculaire
3. Administration extravasculaire : Absorption digestive
  - a. Rappels anatomiques
  - b. Etudes Pharmacocinétiques
  - c. Cycle entérohépatique
4. Biodisponibilité des médicaments
5. Facteurs modifiant l'absorption des médicaments

# 4. Facteurs de variation de l'absorption

- Quelques exemples

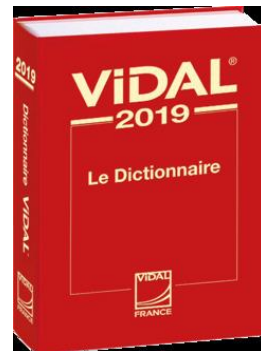
- Modification absorption transcutanée

- Nouveau-Né : absorption accrue (immaturité+++)
    - Personne âgée : modifications en + ou en –



- Modification absorption pulmonaire

- Augmentation flux inspiratoire (asthme) impaction particules sur bifurcations bronchiques : diminution absorption des aerosols
    - Augmentation débit sanguin pulmonaire chez la femme enceinte : augmentation absorption gaz anesthésiques



- Modification absorption digestive

- Alimentation

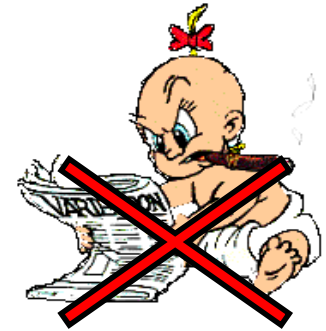
- Études systématiques dossier AMM (cf. RCP)
        - » Evaluation si impact sur : Cmax, Tmax, ASC...
      - Dépend aussi de la composition
        - » Repas riche en graisses : dissolution médicaments lipophiles
        - » Laitages : précipitation tétracyclines





# 4. Facteurs de variation de l'absorption

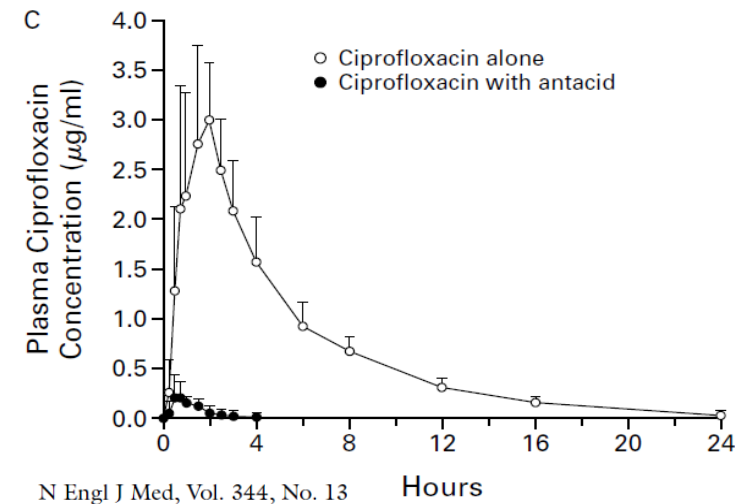
- Conditions modifiant fonctionnement du tube digestif
  - Pathologies digestives (modification motricité, inflammation...)
  - Nouveau-Né (absence gradient ph, temps transit : 6-8 h.)
  - Grossesse ( $\nearrow$  pH;  $\searrow$  motricité ;  $\nearrow$  débit cardiaque)
  - Interactions Médicamenteuses
    - » Ralentisseurs de la vidange gastrique (morphine ; intoxication tricycliques)
    - » Anti-acides modifiant le pH gastrique (oméprazole)
    - » Pansements gastriques créant une « barrière » physique (sels d'aluminium ou de magnésium)



## – Exemple

- Absorption de ciprofloxacine réduite de 90% lors co-administration antiacide

⇒ Espacer les prises d' au moins 4h.



- **Mr. X. 45 ans, est hospitalisé aux soins intensifs de gastro-entérologie du CHU de Toulouse pour tentative autolyse par ingestion de soude caustique**
  - **Traitement chronique :**
    - **Amiodarone cp (Cordarone®) 200 mg, 1 fois par jour**
- **Aucune ingestion possible pendant 4 semaines**
  - **Conduite à tenir ?**



Merci de votre attention