

Pharmacocinétique

Cours N° 5

Dr. F. DESPAS

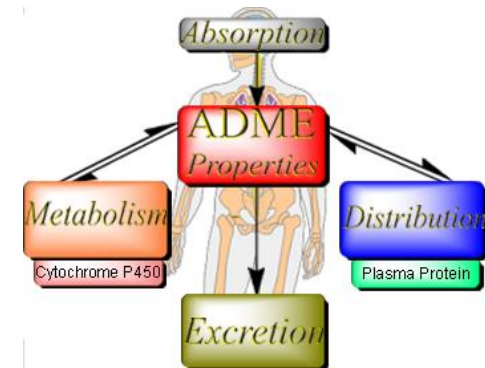
Santé **1**



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

A. Excrétion

1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l'élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d'élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d'élimination

Plan du cours

A. Excrétion

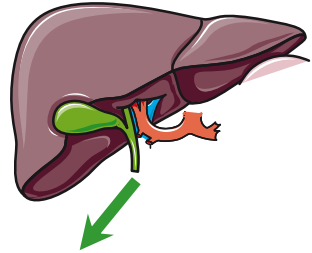
1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

1. Excrétion : Définitions

- Action consistant à rejeter le PA et/ou métabolites en dehors de l'organisme
 - **Rein : excrétion urinaire (urine) +++**
 - **Foie : excrétion biliaire (bile) +**
 - Glande mammaire (lait)
 - Poumons (air exhalé)
 - Peau (sueur)
 - Phanères (cheveux)
 -
- Clairance : coefficient d'épuration plasmatique
 - Volume virtuel de plasma totalement débarrassé d'une substance par unité de temps
 - Ex.: Clairance rénale normale : $\geq 90 \text{ mL/min}$



Plan du cours

A. Excrétion

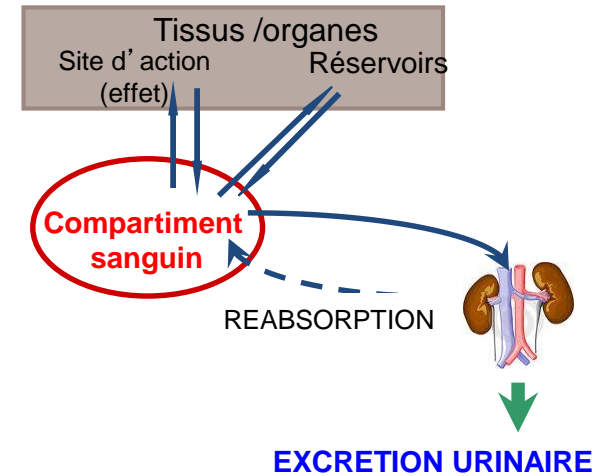
1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

2. Excrétion urinaire

- Rein = principal organe d'excrétion du PA et/ou des métabolites
- Unité élémentaire du rein = **néphron**
- PA et/ou métabolites dans circulation systémique
=> Néphron
=> Urine



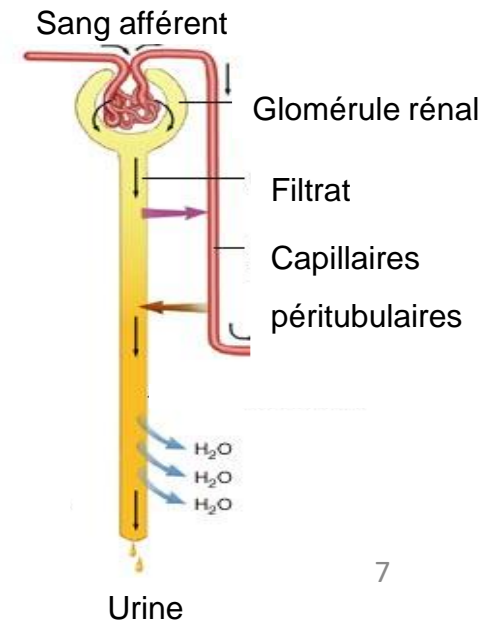
- Trois étapes :

$$CL_{RENALE} = CL_{FG} + CL_{SEC} - CL_{REABS}$$

1. Filtration
glomérulaire

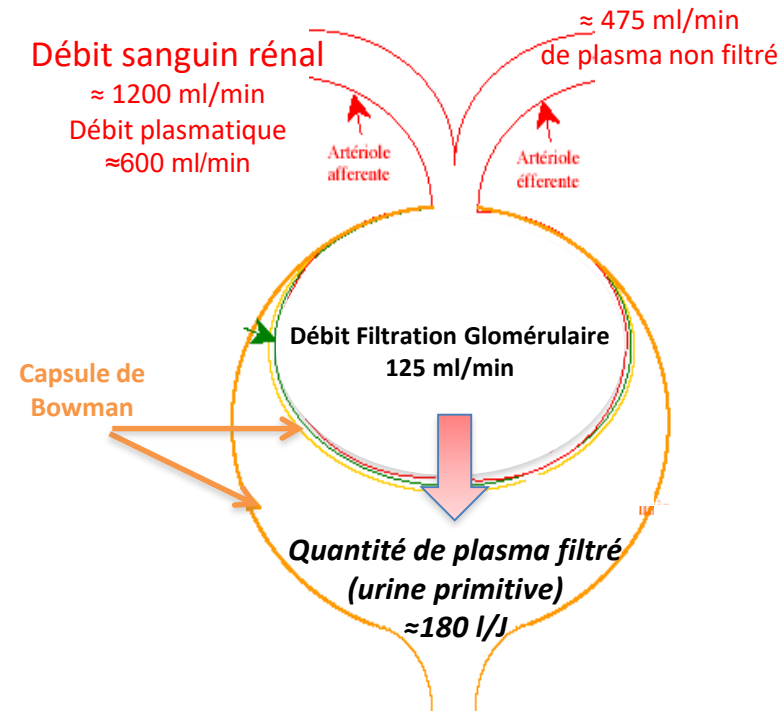
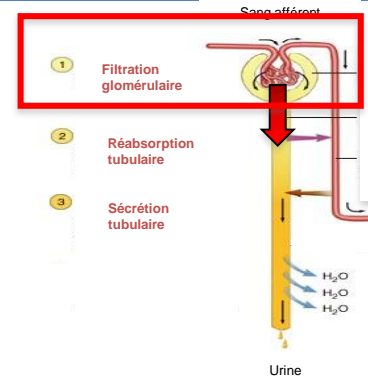
2. Réabsorption
tubulaire

3. Sécrétion
tubulaire



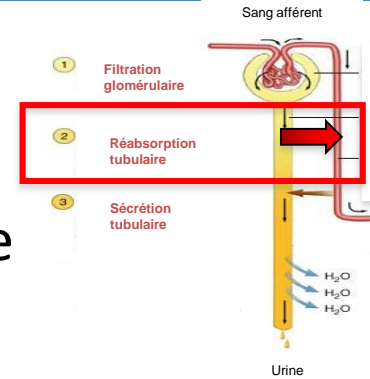
2.a Filtration glomérulaire

- Glomérule rénal : filtre poreux (capsule de Bowman)
 - Passage des PA de la circulation systémique vers le filtrat urinaire (urine primitive)
 - Modalités de transfert : passage libre pour
 - $PM < 65000 \text{ Da}$
 - Fraction libre des médicaments
 - Passage obligatoire pour tous les médicaments répondant aux critères de taille
- Clairance de filtration maximale
= **125 ml/min**



2.b Réabsorption tubulaire

- Retour du PA depuis le filtrat vers la circulation sanguine
 - Ne concerne que les Principes Actifs qui ont été filtrés
- Voie non obligatoire pour un médicament
- Modalités de transfert
 - Diffusion passive (sensible au pH urinaire)
 - Transport actif
- La réabsorption tubulaire ralentit/retarde l'excrétion
 - Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines



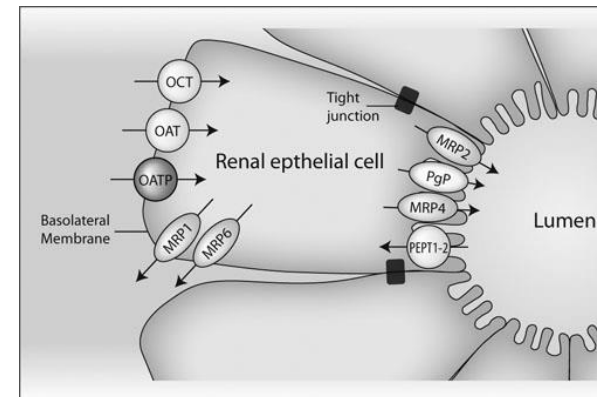
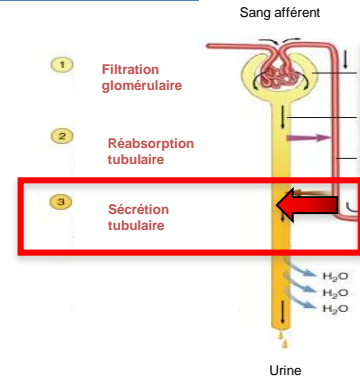
Ex. Intoxication Aspirine (**acide** acétylsalicylique)

- Alcalinisation des urines diminue la réabsorption tubulaire
= **Augmentation capacité d'excrétion**

2.c Sécrétion tubulaire

- Transfert du PA de la circulation sanguines vers le filtrat urinaire
 - Concerne les molécules de PA qui n'ont pas (encore) été filtrées ou qui ont été réabsorbées
- Voie non obligatoire pour un médicament
- Modalités de transfert
 - Transport actif via transporteurs peu sélectifs
 - Saturables
 - Compétition +++
➔ Risques d'interactions médicamenteuses

Ex. : pénicillines, salicylés, AINS, certains diurétiques



Ex : Zidovudine (Retrovir®) + probénécide (Benemide®)

- Inhibition sécrétion tubulaire = Réduction capacité excrétoire de l' Antirétroviral

Plan du cours

A. Excrétion

1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

3. Excrétion biliaire

- PA et/ou métabolites : circulation sanguine

=> Foie (parenchyme hépatique)

=> canalicules biliaires

=> vésicule biliaire

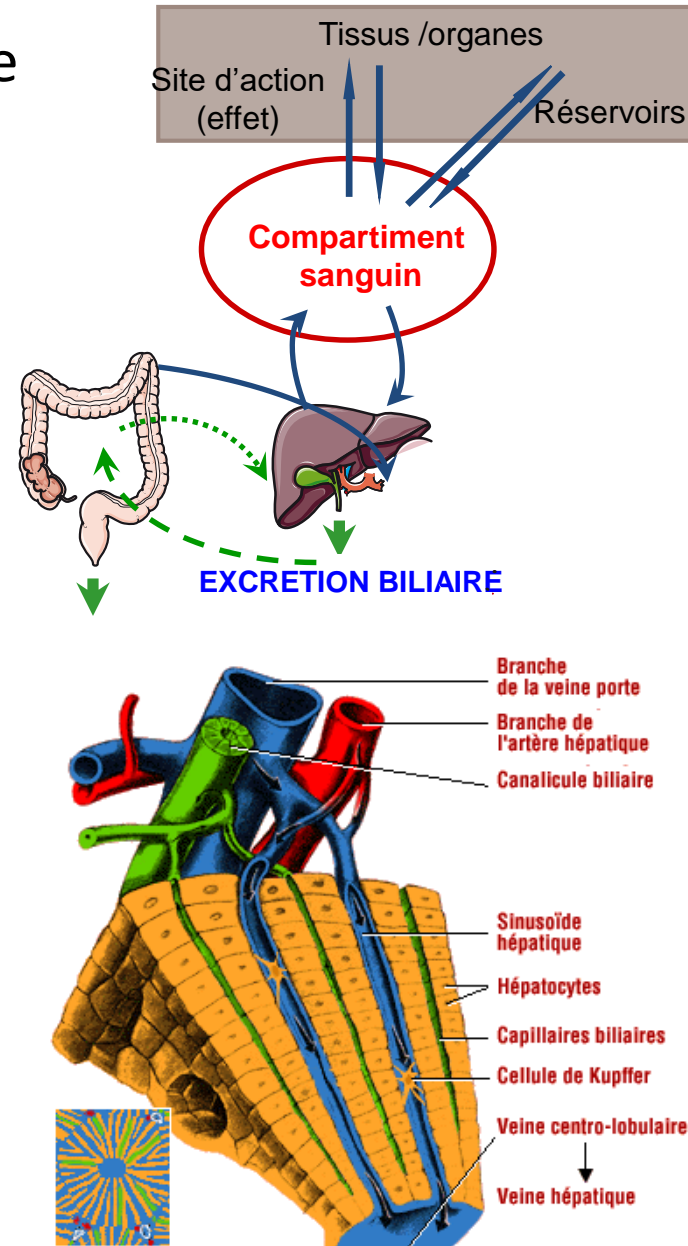
=> tube digestif

- Élimination fécale +++
- Réabsorption (cycle entéro-hépatique)
 - Métabolites glucuroconjugés très hydrophile mais glucoronidases des bactéries du tube digestif

- Concerne surtout les grosses molécules et les métabolites conjugués

- Modalités de transfert

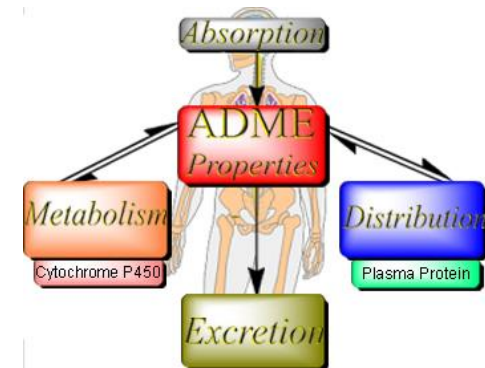
- Fait intervenir des transporteurs membranaires (PGP...)



Pharmacocinétique

- Etude du devenir du Principe Actif (PA) dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination
 - **A**bsorption
 - **D**istribution
 - **M**étabolisation
 - **E**xcrétion
- Phases A, D, M et E coexistent dans le temps

} Elimination



Plan du cours

A. Excrétion

1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

1. Elimination : définitions

- Etude de la disparition du PA de l'organisme

- Elimination = Métabolisation + Excrétion

- Pour l'organisme entier

- Clairance totale : coefficient d'épuration plasmatique totale (ml/min)

$$CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{HEP}} + CL_{\text{REIN}} + CL_{\text{AUTRES}}$$

- Clairance totale

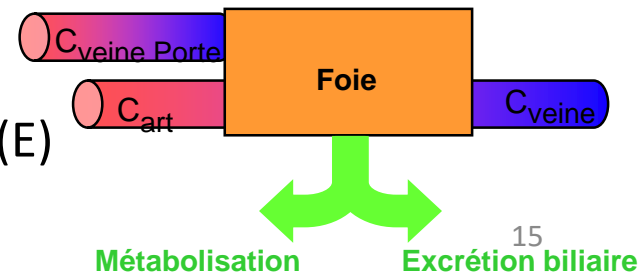
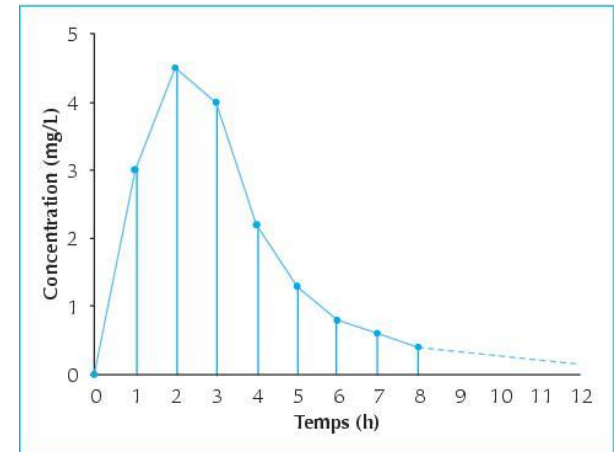
- $CL_t = \text{dose} / \text{SSC}$
 - SSC : Méthode des trapèzes

- Clairance hépatique

- $CL_{\text{HEP}} = CL_{\text{METABOLISATION}} + CL_{\text{EXCRETION BILIAIRE}}$

- Coefficient d'extraction = $\frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}}$

- $CL_{\text{HEP}} = \text{débit sanguin (Q)} \times \text{Coefficient extraction (E)}$



Plan du cours

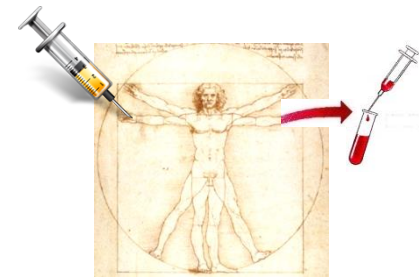
A. Excrétion

1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

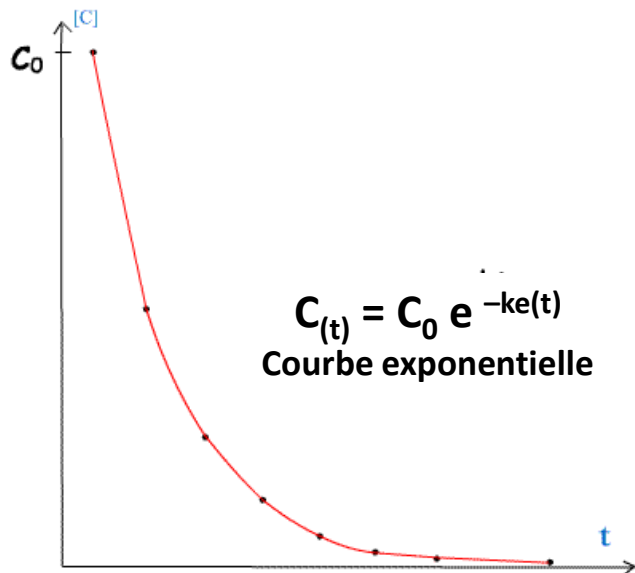
B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

2. Quantification de l'élimination



- **Etude de la disparition du PA de l'organisme**
 - Elimination = Métabolisation + Excrétion



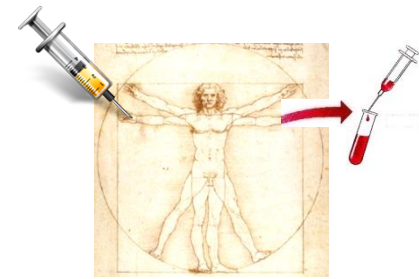
METHODOLOGIE (Phase I, II) :

- 1° Injection dose (X mg) médicament I.V.
- 2° Prélèvement sanguin 5min (t₀)
- 3° Prélèvement sanguin 10min (t₁)
- 4° Prélèvement sanguin 15min (t₂)
- 5° Prélèvement sanguin 20min (t₃)
- 6° Prélèvement sanguin 25min (t₄)

- A tout instant la vitesse d'élimination (quantité par unité de temps) du médicament est proportionnelle à la concentration plasmatique du médicament

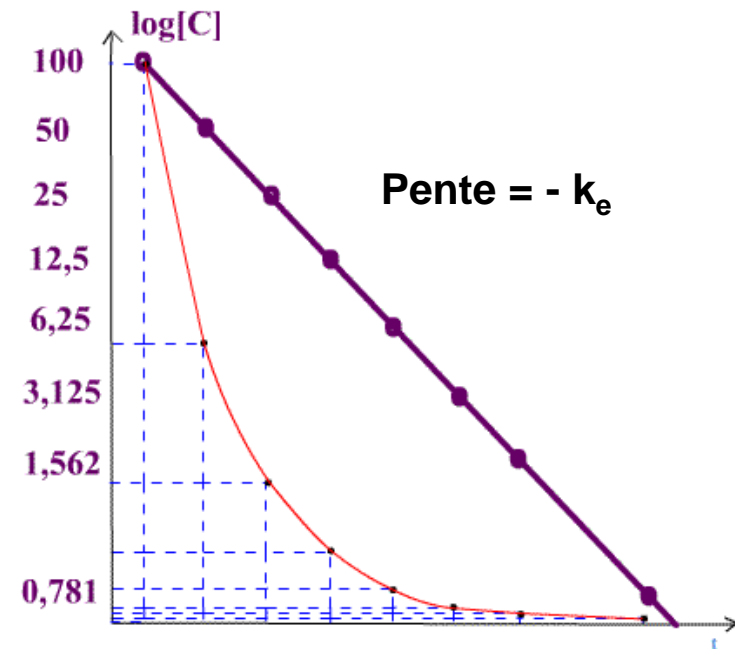
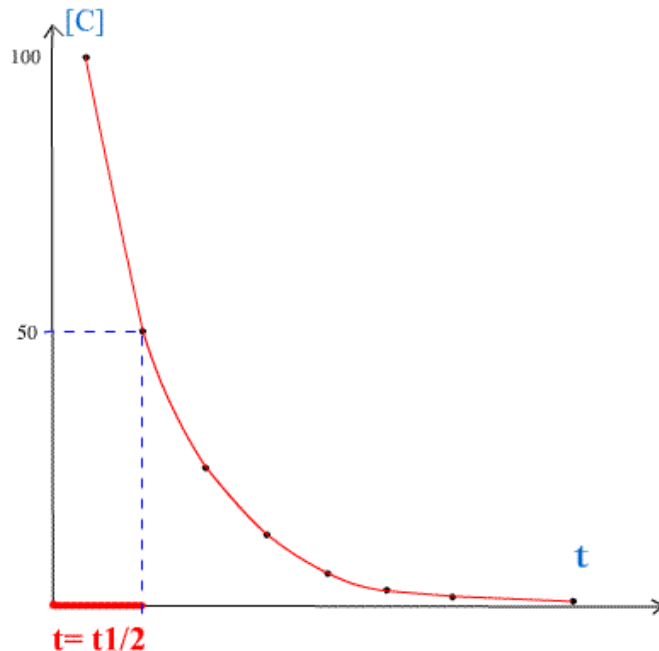
$$Cl = \frac{dQ/dt}{C} \text{ (en tout temps t)}$$

2. Quantification de l'élimination



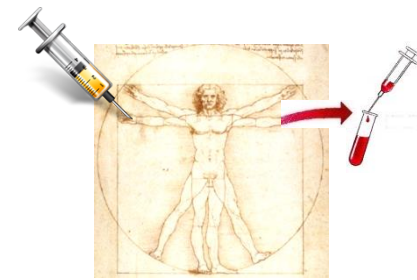
- **Demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination**

- Temps nécessaire (sec, min, heures ou jours) pour que la concentration plasmatique en PA diminue de moitié

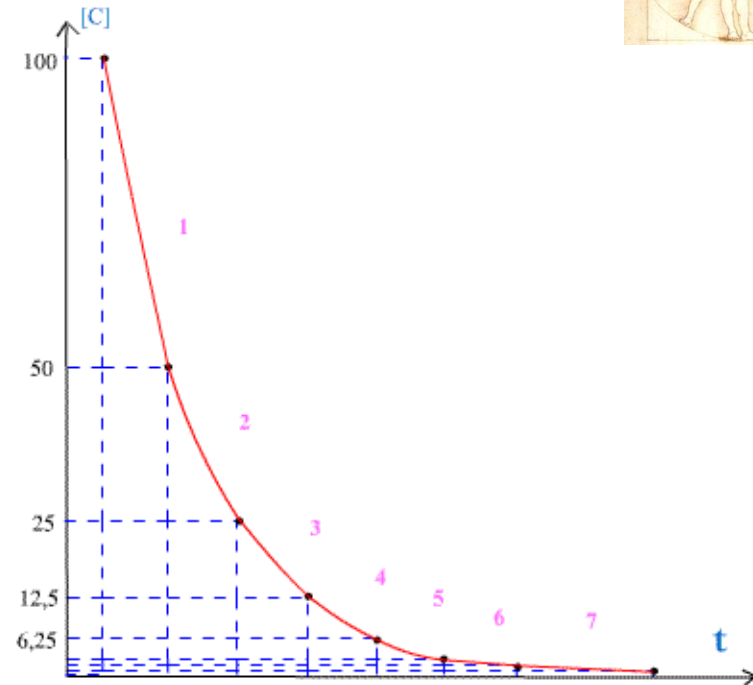


$$C_{(t)} = C_0 e^{-k_e(t)} ; k_e = \ln 2 / t_{1/2}$$

2. Quantification de l'élimination



t	fraction éliminée
$t=t_{1/2}$	50%
$t=2t_{1/2}$	75%
$t=3t_{1/2}$	87%
$t=4t_{1/2}$	94%
$t=5t_{1/2}$	97%
$t=6t_{1/2}$	98%
$t=7t_{1/2}$	99%
$t=8t_{1/2}$	99,6%
$t=9t_{1/2}$	99,8%
.....
$t=\infty$	100%



- **7 demi-vies** sont nécessaires à l'élimination de **99%** de la dose absorbée
- Durée d'exposition d'un médicament :
 - Durée de traitement + 7 demi-vies

Plan du cours

A. Excrétion

1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

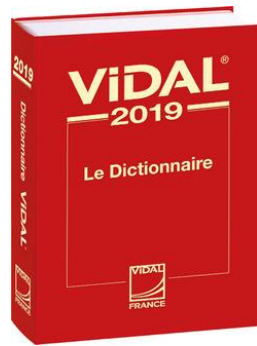
B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d'élimination

- Pour un même PA chez sujet sain (Phase I), la vitesse d'élimination ($t_{1/2}$) est fonction des propriétés physico-chimiques du principe actif (RCP) :
 - Paramètre composite, qui dépend de :
 - **Vd** (+ médicament est distribué, + il faudra de temps pour l'éliminer)
 - **Clairance** (+ capacités d'épuration sont grandes, - il faudra de temps pour l'éliminer)

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot Vd}{Cl}$$



- Définition d' une posologie usuelle appropriée : **Posologie**

– Exemples de $t_{1/2}$ de médicaments :

- Paracetamol : $t_{1/2}$ = 2 heures
- Amlodipine : $t_{1/2}$ = 40 heures
- Amiodarone : $t_{1/2}$ = de 20 à 100 jours

→ 0,5 à 1 g jusqu'à 4 f/j

→ 5 mg 1 f/j

→ 200 mg tous les 2 j

Plan du cours

A. Excrétion

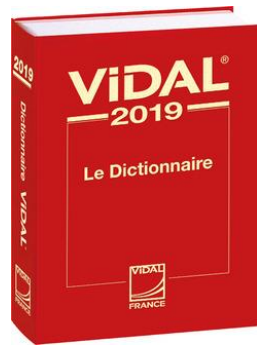
1. Définitions
2. Excrétion urinaire
 - a. Filtration urinaire
 - b. Réabsorption urinaire
 - c. Sécrétion tubulaire
3. Excrétion biliaire

B. Elimination

1. Définitions
2. Quantification de l' élimination
3. Sujets sains et $t_{1/2}$ d' élimination
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d' élimination

4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d'élimination

- **Effets des pathologies sur $t_{1/2}$**
 - Pour un médicament à excrétion rénale prédominante
 - Si patient insuffisant rénal (clairance rénale du patient <60 mL/min)
 - **Augmentation $t_{1/2}$ du médicament chez ce patient**
 - Pour un médicament à élimination hépatique prédominante
 - Si patient insuffisant hépatique (cirrhose, hépatite...)
 - **Augmentation $t_{1/2}$ du médicament chez ce patient**
- ➔ **Adaptation posologique (cf. RCP)**
- ➔ **Choix autre médicament élimination différente**



Ex : Diazepam (Valium®) : $t_{1/2}$ = 20 heures à 20 ans, 80 heures à 80 ans

- Métabolisation hépatique ET excrétion rénale

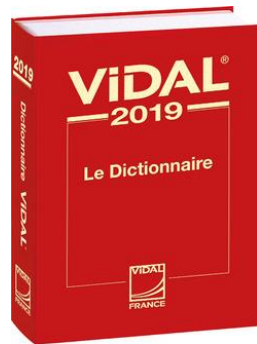
4. Facteurs modifiant $t_{1/2}$ d'élimination

- **Effets des interactions médicamenteuses sur $t_{1/2}$:**

- Si compétition voies d'éliminations (métabolisation et/ou excrétion):
 - Augmentation $t_{1/2}$ chez ce patient

➔ Adaptation posologique (cf. RCP)

➔ Choix autre médicament élimination différente



- **Polymorphisme génétique**

- Protéines impliquées dans pharmacocinétique sont codés par des gènes
 - Ex. : CYP2D6
 - » Statut de métaboliseur lent (7% des caucasiens)
 - » Statut métaboliseur ultrarapide (1% des caucasiens)
 - Ex. Codéine

Elimination des médicaments...



- Mme Y. 32 ans enceinte de 7 mois arrive aux urgences de Tarbes (rempla d'été...). Elle présente des bouffées d'angoisse qu'elle traite par automédication Valium cp 10mg
 - Automédication judicieuse dans contexte de grossesse ?
 - Diazepam (Valium®)
 - $\frac{1}{2}$ vie : 20 heures à 20 ans, 80 heures à 80 ans
 - Effets pharmacologiques des benzodiazépines :
 - » Hypnotique
 - » Anxiolytique
 - » Myorelaxant
 - » Anticonvulsivant
 - Quels effets délétères identifiez-vous pour l'accouchement ?
 - » Ne pas oublier? ACCOUCHEMENT= mère + Nouveau-Né
 - Si BZD indispensable, sur quelle critère pharmacocinétique baser son choix ?

Merci de votre attention