



Pharmacologie

L Philibert - S, Poujol

10/09/2025



Institut régional du **Cancer**
Montpellier | Val d'Aurelle

Hippocrate (-460/-370 avJC)

Galien (129/216 ap JC)



1866 : pasteurisation du vin

1899 : Hoffmann : Aspirine

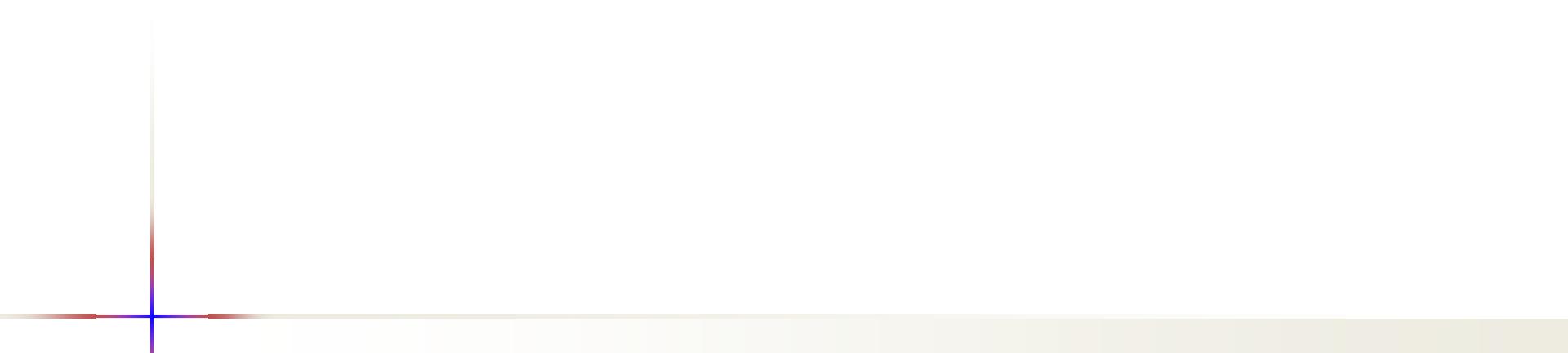
1921 : Banting : Insuline

1928 : Fleming : Pénicilline

1953 : Watson-Crick :
conformation de l'ADN

1975 : Kohler-Milstein Ac
monoclonaux

2003 : séquençage du
génome humain



Voies d'administration, formes pharmaceutiques et principes de pharmacocinétique

Sylvain POUJOL

Pharmacien

24/09/2018

Comment est choisi une forme pharmaceutique?

- Dépend de :
 - cible pharmacologique (action locale possible?)
 - caractéristiques physiques du produit (solubilité...)
 - stabilité des composants
 - population visée (pédiatrie?)
 - stratégie et standard de commercialisation

- 1. Les voies entérales=voies digestives
- A. Voie orale=per os
- Transformations nombreuses dans le transit puis passage de la barrière intestinale vers la veine porte et le foie puis la circulation générale
 - Avantages : simple, économique, répétable, utilisable en ambulatoire, lavage gastrique possible en cas d'intoxication
 - Inconvénients : irritations possibles (ex AINS), risque de dégradation du PA (ex insuline), premier passage hépatique, risque d'interférences (alimentation...), coopération du patient obligatoire, impossible en cas de vomissements...

- **B. Voie perlinguale**

Passage par la muqueuse linguale et la face interne des joues

- Avantages :

Action rapide, administration facile, pas de premier passage hépatique

- Inconvénients :

Goût, coopération du patient et résorption irrégulière des médicaments

• C. Voie rectale

- Voie limitée mais très utilisée, une partie seulement subit le premier passage hépatique
- Avantages : Administration facile surtout chez l'enfant et le nourrisson, possible même en cas de vomissements, absence d'interactions avec les enzymes digestives, possibilité de traiter des problèmes locaux, goûts et odeurs désagréables possibles
- Inconvénients : Possibilité de rejet, irritation locale possible, difficultés d'établir une posologie correcte

- II : Les voies parentérales
- Administration par effraction du médicament à travers la peau, nécessite généralement l'utilisation d'une seringue+aiguille
- A. Intra-dermique (ID) :
Administration sous la peau à la limite du derme et de l'épiderme
Inconvénients : action locale uniquement

- **B. Sous Cutanée (SC)**

Injection sous la peau

Avantages : peut être fait par le patient lui-même et toutes les formes peuvent être injectées (suspension, solution (aqueuse ou huileuse), implants, pellets)

Inconvénients : parfois douloureuse, volume injecté peu important, résorption moins rapide qu'en IM

- **C. Intra-Musculaire (IM)**
- Injection dans le tissus musculaire profond
- Avantages : Possibilité d'injecter une suspension ou une solution huileuse, résorption rapide et administration plus facile qu'en IV
- Inconvénients : Parfois douloureuse, volume injecté réduit, peut être dangereuse en cas d'atteinte d'un nerf

- **D. Voie Intra-Veineuse (IV)**
- Voie d'urgence par excellence, deux choix et un optionnel :
 - Directement dans la veine, plus ou moins rapidement = IVD lente ou IVD flash
 - Par perfusion intraveineuse (avec un perfuseur ou pompe)
 - Injection tubulaire : dans la tubulure d'une perfusion

- Avantages : résorption complète, immédiate, possibilité d'injecter des médicaments irritants, nécrosants, douloureux, apport prolongé par la perfusion, possibilité d'injecter des solutés hyper ou hypotoniques
- Inconvénients : Injection uniquement de solutions aqueuses ou émulsion, dangereuse en cas d'administration trop rapide, irritation veineuse possible, n'est pas répétable indéfiniment, risque infectieux

- **E : Voie Intra-Artérielle (IA)**
- Permet de localiser le médicament dans un organe ciblé, mais voie dangereuse
- **F. Voie Intra-Thécale (IT)=intra-rachidien**
- Administration dans l'espace sous-arachnoïdien où circule le LCR (dangereux)

- **G. Voie Intra-Cardiaque (IC)**

En cas d'arrêt cardiaque

- **H. Epidurale**

Injection dans l'espace épidual ou périduiral :
Anesthésie

- **I. Intra-Articulaire**

Injection dans les articulations (rhumatologie,
infiltrations)

- **J. Intra-péritonéale**

- **III. Les Voies locales**

- **A. Voie Cutanée :**

PA maintenu à la surface de la peau

- **B. Voie percutanée :**

Passage dans la circulation sanguine avec un excipient lipidique et de petites molécules

Avantage : action locale sans passer par voie générale et voie générale par des patchs

Inconvénients : résorption irrégulière

- **C. Voie nasale :**

Action surtout locale, cependant résorption importante possible sans premier passage hépatique (drogue, Minirin,fentanyl)

- **D. Voie trachéobronchique**

Permet l'administration des bronchodilatateurs (asthme, dyspnées). Peut aussi utiliser des antibiotiques, corticoïdes, fluidifiants, expectorants
Poudre ou aérosols

- **E. Voie alvéolaire**

Accessible aux particules de moins de 5 µm, surface d'absorption et vascularisation très importante.

Utilisables pour une action locale ou générale (anesthésique gazeux)

- **F. Voie oculaire**

Action locale uniquement

- **G. Voie génito-urinaire**

Concerne les muqueuses vaginales, vésicales et de l'urètre

Résorption nulle si muqueuse intacte, action locale uniquement (anti-infectieux, contraceptifs)

- **H. Voie Auriculaire**

Résorption quasi nulle. Traitement local (anti-infectieux et anti-inflammatoire)

- = Formes Pharmaceutiques
- La forme pharmaceutique est adaptée à la voie d'administration
- **Voie orale** : cachets, gélules, perles, pilules, tablettes, poudres, granulés, gouttes buvables, sirops, solutés, suspensions buvables
- **Voies parentérales** : solutions, émulsions, suspensions, implants

- **Voie rectale** : suppositoires, pommades
- **Voie sublinguale** : glossettes, granules homéopathiques
- **Voie vaginale** : ovules, capsules
- **Voies aériennes (ORL)** : collutoires, aérosols, bains de bouche
- **Voies cutanées** : pommades, crèmes, lotions, laits, timbres, patchs,

- 1. Formes destinées à la voie orale

A. Formes solides

- Poudres orales
- Poudres réparties dans une enveloppe (sachets, gélules)
- Poudres traitées (comprimés, granulés)
- Capsules molles

B. Formes liquides

- Multidoses (sirops, ...)
- Forme unitaire (ampoules)

A. Les formes solides

- Avantage : conservation de PA, constitue 55% des médicaments
- **1. Les poudres** : préparations constituées de particules solides, libres, sèches, plus ou moins fines. Elles contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnées ou non d'excipients (colorants, aromatisants...). Peuvent être effervescentes.
- Inconvénient : imprécision de la cuillère (rase...)

- **2. Formes issues de la répartition des poudres dans une enveloppe**



- **2.1. Les sachets :**

Poudre enfermée entre deux feuilles plastifiées doublées d'aluminium et de papier complexe (ex aspégic, gelox...).

- **2.2 Les cachets :**

N'est plus utilisé en France : deux cupules de pain azyme délimitant une cavité contenant le médicament sous forme solide



- **2.3. Les Gélules ou capsules dures**

Ce sont de capsules à emboîtement, à base de gélatine dont le contenu est pulvérulent ou granuleux.

Avantage : fabrication simple, rapide, libération rapide dans le tube digestif, peut être ouverte en pédiatrie, peut si nécessaire faire des gélules gastro-résistantes ou à libération modifiée



3. Formes obtenues à partir du traitement de poudres

- **3.1 Les comprimés**
- Uniquement industriel, la plus répandue, obtenue en agglomérant par compression des particules de poudres, seront avalés, croqués ou dissous.
- Avantage : Solidité, conservation, nombreuses variétés



- Les différents comprimés :
- Comprimés non enrobés : simple, très répandus
- Comprimés effervescents : acide + bicarbonate, dissolution rapide
- Comprimés solubles ou dispersibles : facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption
- Comprimés gastro-résistants : pour les PA sensibles aux acidités
- Comprimés à libération modifiée : procédés de fabrication particulier permettant de modifier la libération du PA (forme LP permettant de diminuer le nombre de prise)
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : destinés à se dissoudre dans la bouche (effet local ou général)





- **3.2. Les granulés** : Préparation constituée de grains solides formés par agrégation de poudre, avalés tels quels ou croqués, dissout, ou désagrégés dans l'eau
- **3.3. Les films orodispersibles** : intéressants en cas de nausées (triptans, sétrons...)



- 4. **Les capsules molles** : Enveloppe épaisse d'un bloc contenant une pâte ou un liquide, fabrication industrielle

- **B. Formes liquides** (12% des médicaments)
- Avantage : Action rapide car pas de dissolution dans l'estomac
- **1. Formes multidoses** (fab industrielle et officinale):

Les sirops : préparation aqueuse de saveur sucrée. Contient 550g de sucre/L (action anti-microbienne)



Liquides pour admission orale : solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs PA dans un solvant approprié (administration à la cuillère ou au compte goutte dans de l'eau)



- **2. Formes unitaires**

Ampoules Buvables : répartition dans des ampoules dont le verre est teinté en jaune pour différencier de l'injectable (verre incolore)

- . Uniquement industriel



Formes destinées à la voie par



dreamstime.com



Définitions :

- Préparation injectable : solution, émulsion ou suspension stérile (EPPI, liquide stérile non aqueux ou mélange) (apyrogène)
- Préparation pour perfusions IV : solutions aqueuses ou émulsions en phase aqueuse stériles et apyrogènes
- Poudre pour injection et perfusion IV : poudre formant rapidement une solution aqueuse ou une émulsion après ajout du solvant



Formes destinées à la voie parentérale

- **Qualités obligatoires :**
 - Stérilité : pas d'organisme vivants
 - Absence de pyrogène
 - Aspect macroscopique correct
- **Qualité Facultative**
 - Isotonie : pression osmotique proche de celle du sang, surtout pour les solutés massifs, si hypotonie, injection très très lente, si hyper, injection lente
- **NB : Forme solide parentérale : Implant pour une libération continue**



Formes destinées à la voie cutanée

- **Pommades :**

Préparations composées d'un excipient mono phase hydrophile ou lipophile dans lequel est dispersé le PA sous forme liquide ou solide

Consistance semi-solide

- **Crèmes :**

Préparation composée d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, consistance fluide

- **Gels :**

Liquide gélifié, consistance visqueuse



10/09/2025



Formes destinées à la voie cutanée

- **Cataplasme:**

Préparation molle, chaude et humide



- **Dispositifs transdermiques :**

Matrice solide contenant le principe actif

Pour une action locale (Emla) ou une action générale
(Durogesic, Trinitrine, Oestradiol)



Formes destinées à la voie rectale

- Suppositoires : formes, volumes et consistances adaptés
- Suspensions et solutions à usage rectal : Principe actif dissout ou dispersé dans un excipient (eau, glycérine), volume de 2.5 à 2000 ml : ex. lavement...



- **Formes adaptées à la voie vaginale :**

Ovules (forme solide)

Capsules vaginales (forme molle)



- **Formes destinées à la voie oculaire :**

Collyres : solutions ou émulsions aqueuse ou huileuse stériles

Pommades ophtalmiques

- **Formes destinées à la voie respiratoire**

Préparations solides ou liquides administrées sous forme de vapeur, poudre ou aérosol dans la partie inférieure des voies respiratoires

Liquides pour nébulisation : solution, émulsion ou suspension transformées en aérosol par un nébuliseur pneumatique ou ultrasonique

Inhalateurs pressurisés à valve doseuse : solution, émulsion ou suspension conditionnées dans un récipient avec gaz propulseur liquéfié (butane, propane)

Inhalateurs à poudre sèche : inhalation lors de l'inspiration

Citez les affirmations exactes

- **Les médicaments administrés par voie orale :**
 - a) Sont susceptibles de subir un 1^{er} passage hépatique
 - b) Ne peuvent être des suspensions
 - c) Doivent être stériles
 - d) Nécessitent la coopération du patient

Réponse a, d

- **Les médicaments administrés par voie rectale :**
 - a) Sont susceptibles de subir un 1^{er} passage hépatique
 - b) Sont entièrement absorbés
 - c) Doivent avoir bon goût
 - d) Peuvent être effervescents

Réponse a, c

- **Les médicaments administrés par voie sous cutanée :**
 - a) Doivent être sous forme liquide
 - b) Doivent être stériles
 - c) Peuvent constituer de grands volumes
 - d) Sont injectés dans le deltoïde
 - e) Ont une résorption plus rapide qu'en IM

Réponse b, c

- Les médicaments administrés par voie IM :

- a) Doivent être sous forme de solution
- b) Ne peuvent pas être des solutions huileuses
- c) Peuvent être utilisés chez un patient sous anticoagulant
- d) Peuvent contenir de grands volumes (>50ml)

Aucune bonne réponse

- Les médicaments administrés par voie veineuse :

- a) Ont une résorption complète
- b) Ne doivent pas être irritants ou nécrosants
- c) Peuvent être des émulsions
- d) Peuvent être des suspensions

Réponse a, c

- **La voie intra-thécale :**
 - a) Est utilisée en anesthésie
 - b) Permet d'accéder au LCR
 - c) Peut être mortelle en cas d'inversion de produits
 - d) Est utilisée pour contourner la barrière hémato-méningée

Réponse b, c, d

- **La voie nasale :**
 - a) N'est utilisée que pour une action locale
 - b) Permet d'éviter le 1^{er} passage hépatique
 - c) Est utilisable pour tous les médicaments
 - d) Ne doit pas être utilisée chez l'enrhumé chronique

Réponse b, d

Quelles sont les voies ne permettant qu'une action locale ?

- a) La voie cutanée
- b) La voie auriculaire
- c) La voie uro-gynécologique
- d) La voie oculaire
- e) La voie respiratoire

Réponse a, b, c, d

Etude du devenir du médicament dans l'organisme Deux niveaux:

Fondamental

Etude chez l'animal puis chez l'homme – dossier d'AMM

Appliqué

Modification chez le malade. Adaptation de posologie

PP PHARMACOCINÉTIQUE [\(début page\)](#)

Chez l'homme, le diltiazem a une résorption intestinale rapide. Il apparaît dans le sang 30 minutes après son administration orale.

Le pic de concentration plasmatique est atteint entre la 3^e et 4^e heure. La demi-vie plasmatique apparente est de 4 à 8 heures. Le diltiazem est lié aux protéines dans la proportion de 80-85 %. Le diltiazem est fortement métabolisé par le foie ; son principal métabolite actif est le désacétyl diltiazem. L'élimination est biliaire (65 %) et urinaire (35 %).

On ne trouve que 0,2 à 0,4 % de diltiazem inchangé dans les urines.

D'une façon générale, il existe une relation significative entre la dose absorbée et la concentration plasmatique. Toute augmentation de cette dose est suivie d'une augmentation proportionnelle du taux plasmatique suggérant l'absence de phénomène de saturation.

A posologie constante, les taux plasmatiques sont relativement constants.

Il existe une relation concentration plasmatique-efficacité. Les taux plasmatiques nécessaires à l'obtention d'une efficacité satisfaisante se situent, en moyenne, entre 70 et 200 ng/ml. Il semblerait également que ces taux plasmatiques doivent être d'autant plus élevés que l'angor est plus sévère.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

Posologie :

Adulte :

La posologie usuelle est de 1 comprimé (60 mg) 3 fois par jour au début des repas.

Dans les cas sévères, la posologie peut être portée à 4 (soit 240 mg), voire 6 comprimés (soit 360 mg) par jour.

Coût du traitement journalier : 0,41 euro(s).

10/09/2025

Exemple Bi-tildiem LP200

PP PHARMACOCINÉTIQUE [\(début page\)](#)

La biodisponibilité du diltiazem sous forme de comprimé à libération prolongée est de l'ordre de 40 %, en raison d'un effet de premier passage hépatique. Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 85 %.

Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 4 à 8 heures après la prise du comprimé à libération prolongée. Le diltiazem est fortement métabolisé par le foie ; le principal métabolite circulant est le N-déméthyl diltiazem. La demi-vie plasmatique apparente est en moyenne de 7 à 8 heures. On ne retrouve que 0,2 à 4 % de diltiazem inchangé dans les urines.

Après administration répétée, il y a une augmentation de 30 % des paramètres suivants : Cmax, AUC, Cmin, par rapport aux valeurs obtenues après administration unique. Mais chez un même malade, les concentrations plasmatiques sont stables.

Les concentrations plasmatiques chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées, à doses égales, en raison d'une augmentation de la biodisponibilité. Chez l'insuffisant rénal, une réduction de la posologie ne s'imposera qu'en fonction de la réponse clinique.

Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

Dans l'angor stable et dans l'angor d'effort :

Le traitement sera initié avec 1 comprimé à 90 mg matin et soir. S'il y a lieu, la posologie peut être augmentée à 1 comprimé à 120 mg matin et soir.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie peut être portée à 2 comprimés à 90 mg matin et soir.

Chez les sujets âgés, a fortiori présentant une bradycardie et (ou) polymédicamentés, chez les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques, la posologie quotidienne n'excédera pas 1 comprimé à 90 mg matin et soir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), sauf dans des cas très particuliers où elle pourra être augmentée.

Dans l'angor spontané dont l'angor de Prinzmetal :

Le traitement est de 1 comprimé à 120 mg matin et soir. Les prises devront être espacées d'un intervalle de 12 heures.

Coût du traitement journalier : 0,79 euro(s) (Bi-Tildiem LP 90 mg) ; 0,87 euro(s) (Bi-Tildiem LP 120 mg).

Enfant :

La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillée chez l'enfant.

Le comprimé doit être avalé avec un peu d'eau, sans être croqué.

Compte tenu du procédé de libération prolongée, il est habituel de retrouver la membrane du comprimé dans les selles, le principe actif ayant été préalablement libéré.

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

Le traitement sera initié par une gélule de Mono-Tildiem LP 200 mg en une seule prise par jour, en particulier chez le patient âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique.

La posologie peut être augmentée à une gélule de Mono-Tildiem LP 300 mg par jour en fonction de la réponse thérapeutique et de la tolérance.

Enfant :

La tolérance et l'efficacité n'ayant pas été établies, l'utilisation du diltiazem est déconseillée chez l'enfant.

L'heure de la prise au cours de la journée est indifférente, mais elle doit rester relativement constante chez un même patient.

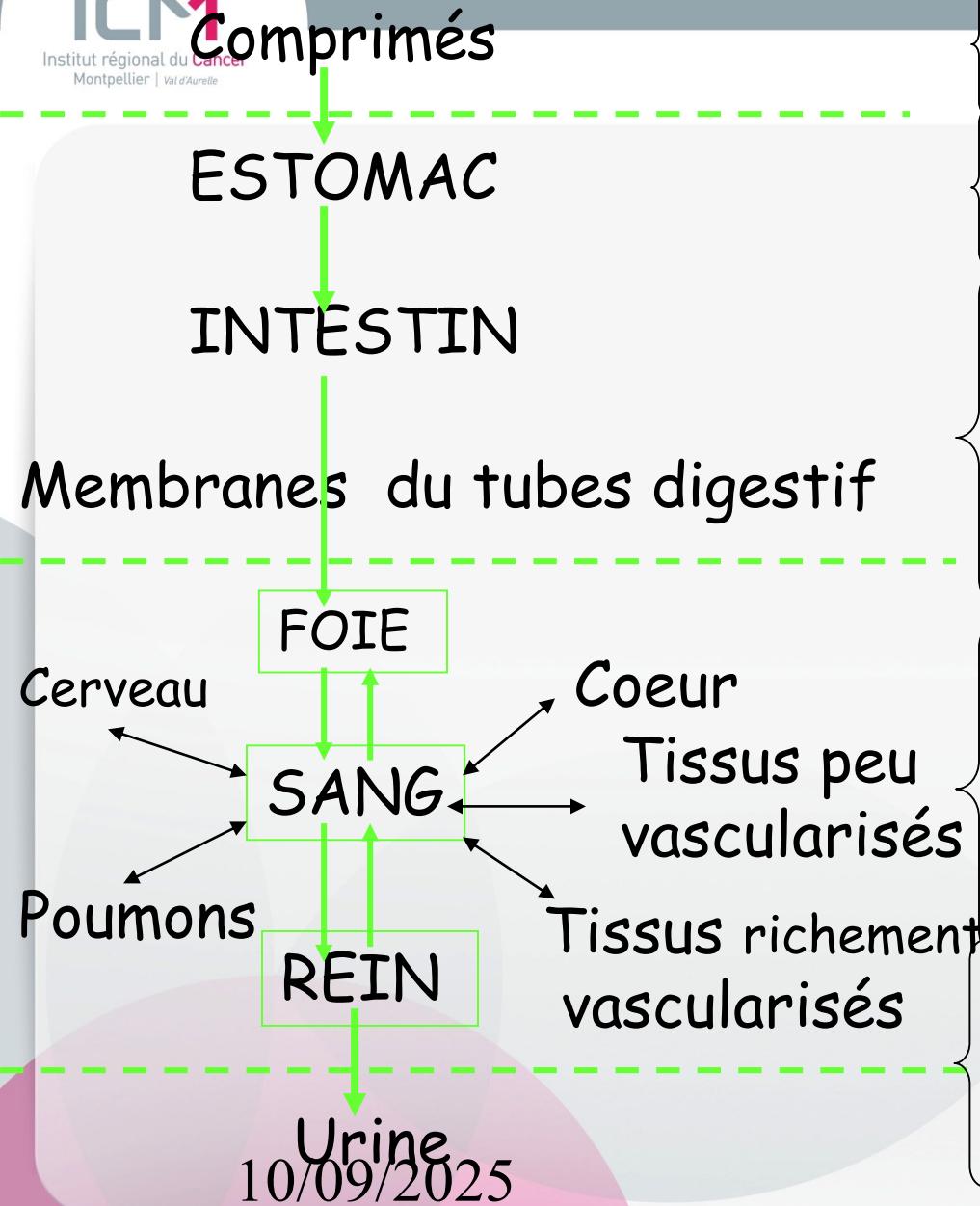
La gélule doit être avalée sans être ouverte, ni croquée.

- La cinétique du diltiazem est linéaire et non saturable.
- Chez le volontaire sain, en administration orale chronique, le diltiazem est bien absorbé (90 %).
- La formulation LP permet une absorption prolongée du principe actif qui se traduit par des concentrations plasmatiques stables entre 2 et 14 heures, zone dans laquelle se situent les temps d'apparition du pic de concentration maximale.
- La biodisponibilité de la gélule Mono-Tildiem LP est de $35\% \pm 5$ en raison de l'effet de premier passage hépatique.
- Le diltiazem est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 80 à 85 %. Il est fortement métabolisé par le foie.
- On ne retrouve que 0,7 à 5 % de diltiazem inchangé dans les urines.
- Le principal métabolite circulant, le N-monodéméthyl diltiazem, représente environ 35 % de la quantité circulante de diltiazem.
- Mono-Tildiem LP 200 mg : les concentrations observées, après administration de Mono-Tildiem LP 200 mg chez le sujet âgé, sont plus élevées que celles obtenues chez le sujet jeune. Toutefois, elles restent inférieures à celles observées chez le sujet jeune après administration de Mono-Tildiem LP 300 mg.

Les concentrations plasmatiques observées chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.

- Mono-Tildiem LP 300 mg : les concentrations plasmatiques observées chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique sont en moyenne plus élevées que chez le sujet jeune.
- La prise alimentaire ne modifie pas significativement la cinétique de Mono-Tildiem LP ; cependant, on observe une tendance vers une absorption plus importante aux premières heures après l'administration lorsque celle-ci a lieu avec le repas.
- Le diltiazem et ses métabolites sont très peu dialysables.

Processus physiologique



Phases pharmacocinétiques

INGESTION

Désagrégation →
dissolution

Libération
Principe
actif

ABSORPTION →
 F, ka, C_{max}, t_{max}

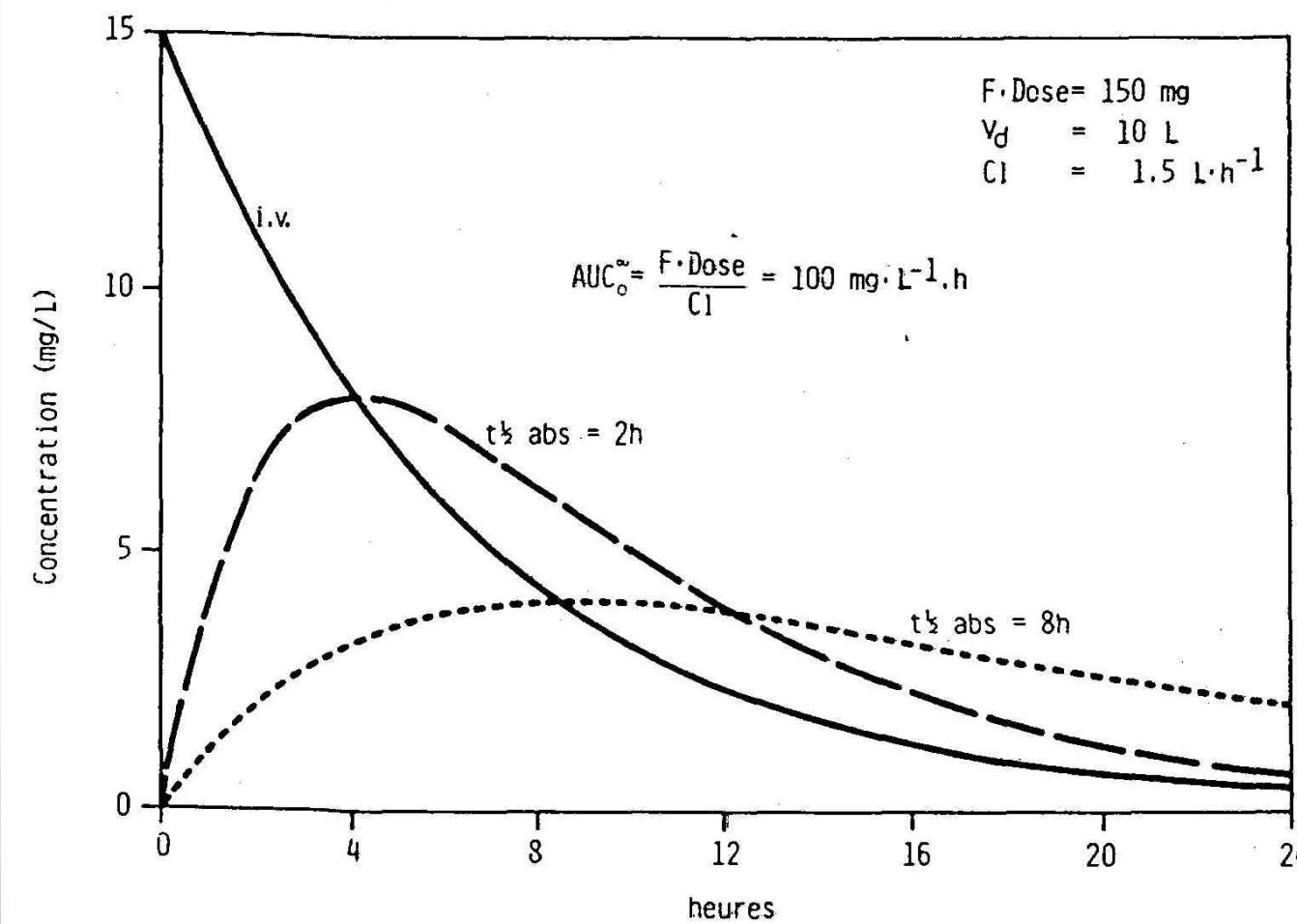
DISTRIBUTI
ON
Diffusion dans
l'organisme +
Métabolisme →

Demi-vie,
 $V_1, V_d,$
 V_{ss}, f
Clairance
métabolique

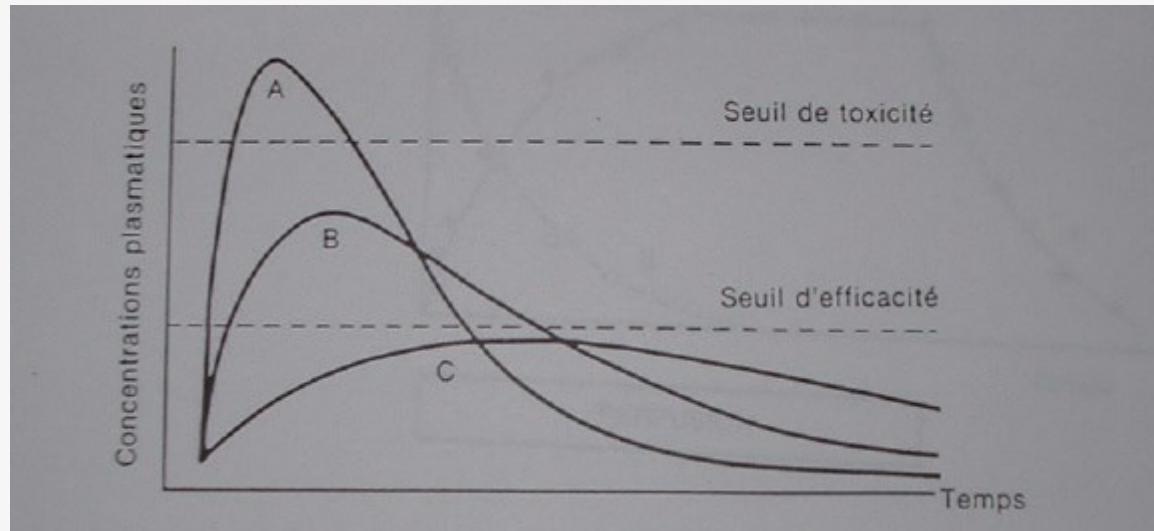
Elimination
Médicament →
+ métabolites

Clairance rénale
Demi-vie elim
Quantité éliminée

Exemple de devenir dans



Pourquoi analyser le devenir du médicament ?



3 produits avec la même biodisponibilité mais un profil pharmacologique complètement différent

1) Absorption

Après désagrégation de la forme pharmaceutique

Epithélium digestif:

- Diffusion passive
- Diffusion facilité
- Diffusion active

L'absorption dépend

- Caractéristiques physico-chimiques
- Forme galénique

Le paramètre de l'absorption

- La biodisponibilité = fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale

Quantité absorbée

Effet de premier passage hépatique

Les facteurs influençant l'absorption

- Facteurs:
 - Alimentation
 - Age
 - Intéractions médicamenteuses
 - . Exemple:
 - Primpéran
 - Questran
 - Pathologies
 - Forme pharmaceutique (formes LP...)

LINCOMYCINE

$\mu\text{g/ml}$

2

1

2

2

4

6

8

10

12

Heures

+ pansement

seule

2h avant

2h après

Figure 4 : Concentrations plasmatiques de lincomycine administrée seule, 2 h avant, 2 h après ou simultanément à un pansement digestif (d'après 118).

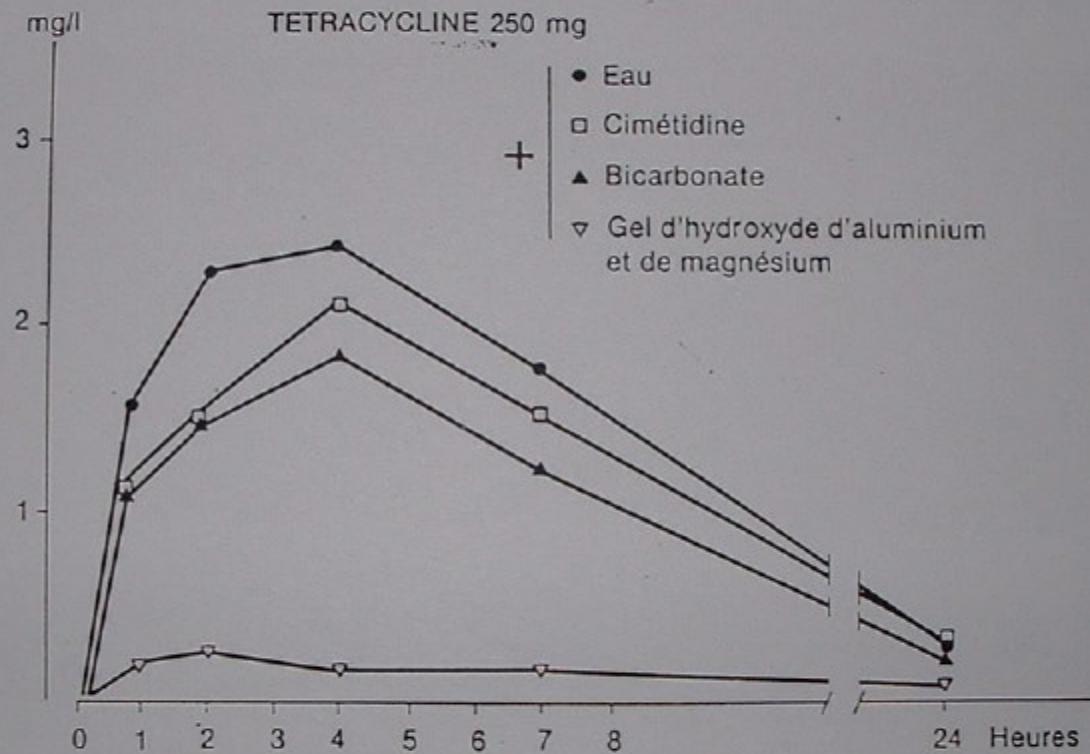
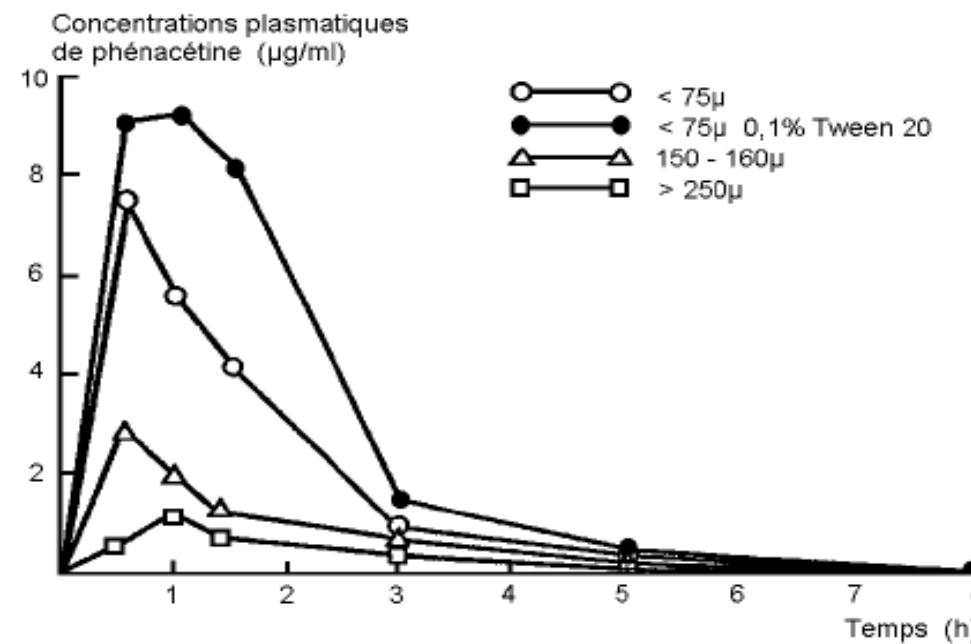
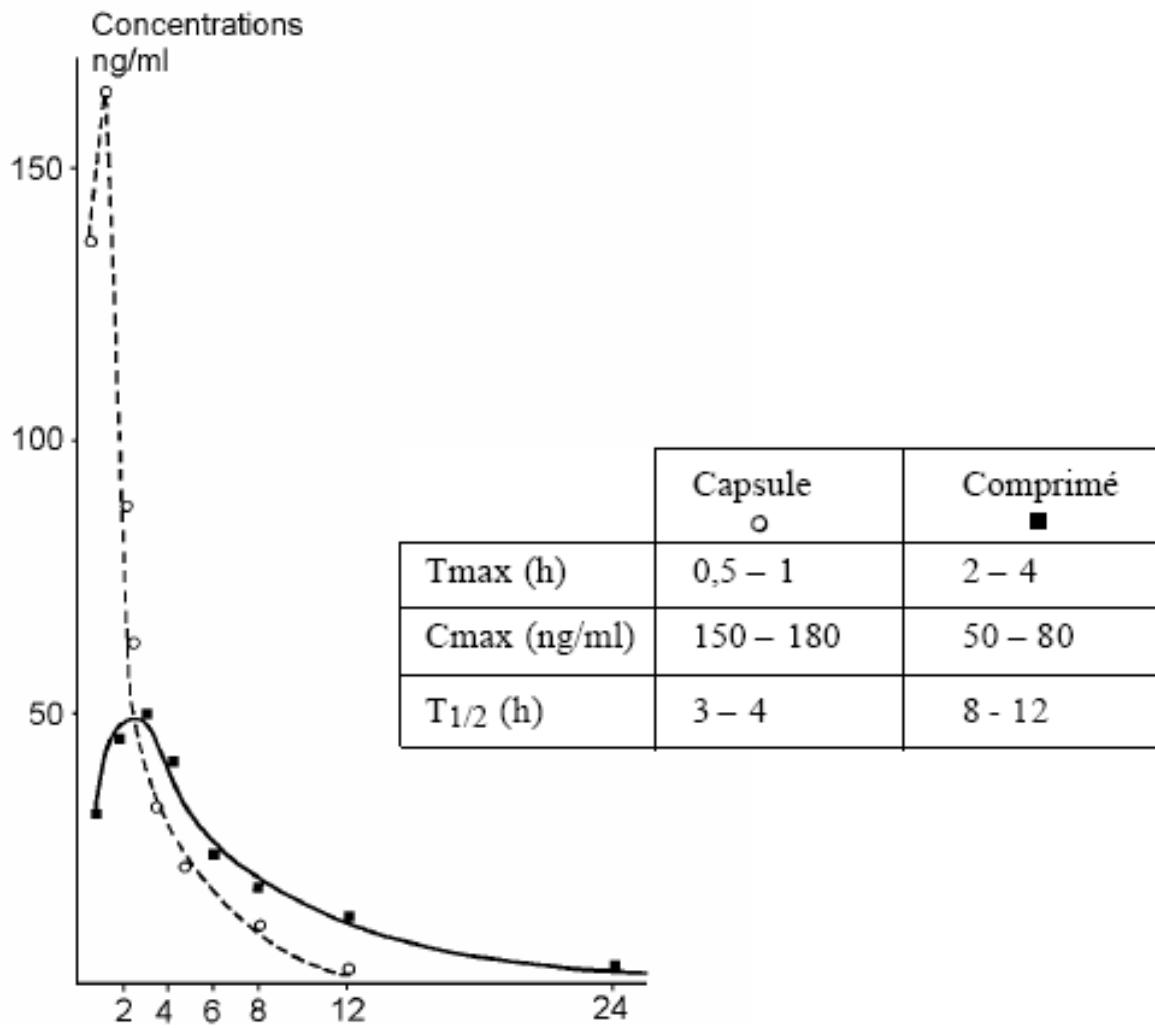


Figure 3 : Evolution des concentrations plasmatiques de tétracycline administrée seule ou en présence de divers antiacides (d'après 39).

Influence de la forme pharmaceutique



Influence de la taille des particules de principe actif sur la biodisponibilité de la phénacétine chez dix sujets après administration de doses de 1500 mg de suspension. La taille est indiquée en microns (μ) (Prescott et coll. 1970)



Concentrations plasmatiques en fonction du temps de la nifédipine après administration orale unique de 20 mg sous forme de capsule et de comprimé

2) La distribution

Répartition du médicament dans l'organisme

- . Fixation – sang
 - Fraction libre
 - Fraction liée (PP, hématies)
- . Fixation tissulaire
 - Affinité du médicament pour les tissus

Les différentes étapes de la distribution

Les paramètres

La fraction libre

Le volume de distribution (V_d) = représente le volume hypothétique dans lequel le médicament, uniformément réparti, est à la même concentration que celle mesurée dans le plasma

3) l'élimination

Rein

- Excretion par filtration glomérulaire (fraction libre), réabsorption tubulaire
- Secréction tubulaire

Bile

Transformation

Transformation par le foie des médicaments de façon enzymatique

- Métabolite actif/inactif
- Prodrug

- Les clairances = quantité de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps
 - Clairance hépatique
 - Clairance rénale
- Le temps de demi-vie = temps nécessaire pour que la concentration diminue de moitié
 - 4 demi-vie = 95% du médicament éliminé
- AUC = aire sous la courbe = exposition du patient au médicament

- **Rein:**

- Age

- Intéractions médicamenteuses

- Insuffisance rénale

- **Foie:**

- Facteurs génétiques

- Insufisance hépatique

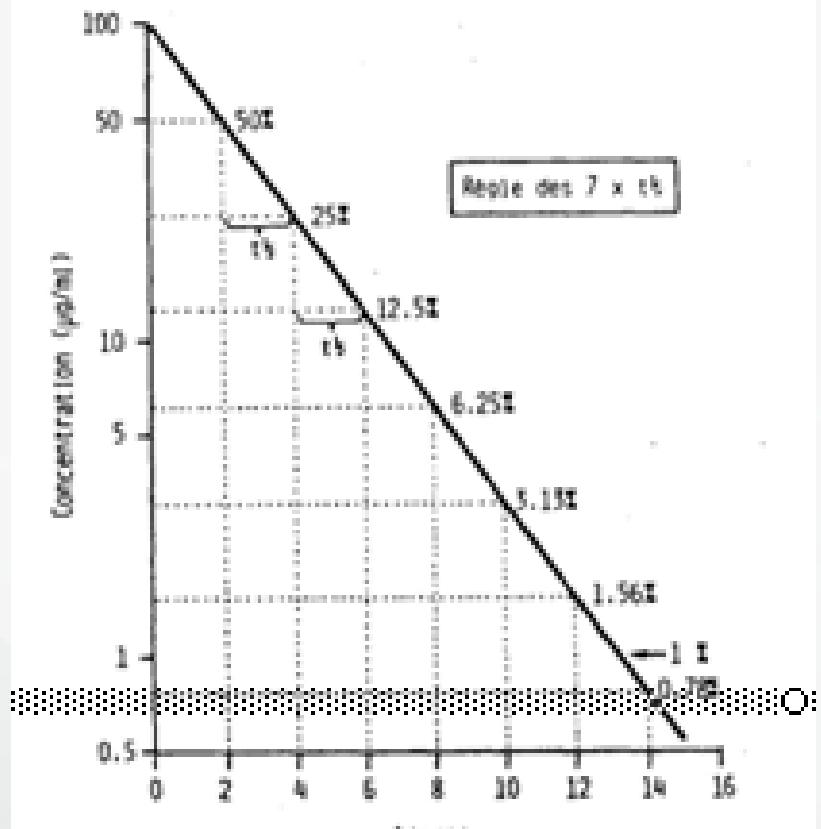
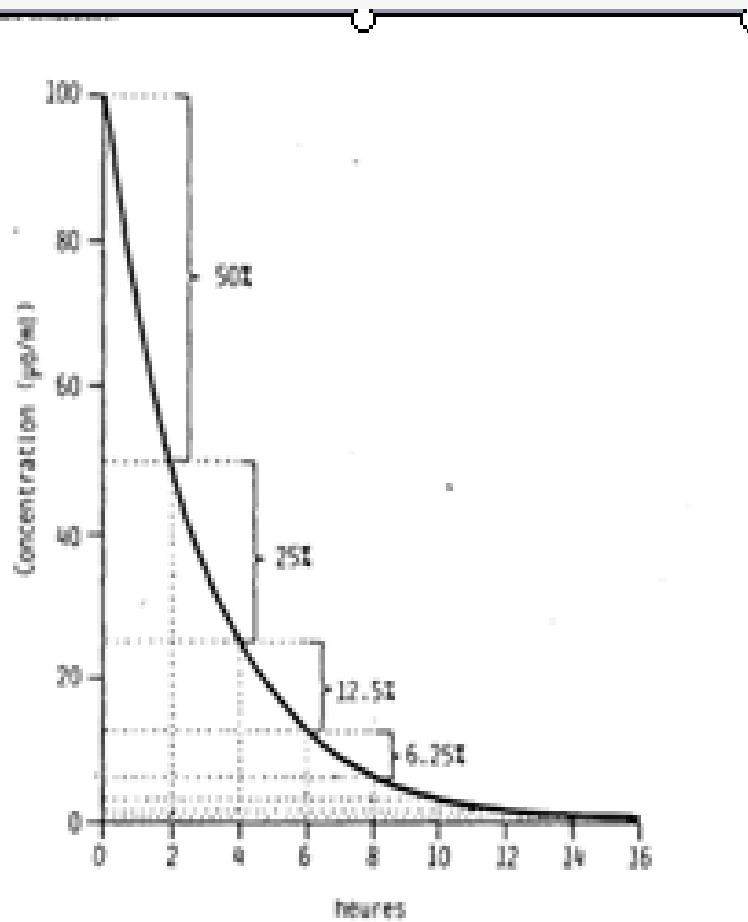
- Age

- Induction enzymatique: Phénytoïne, rifampicine

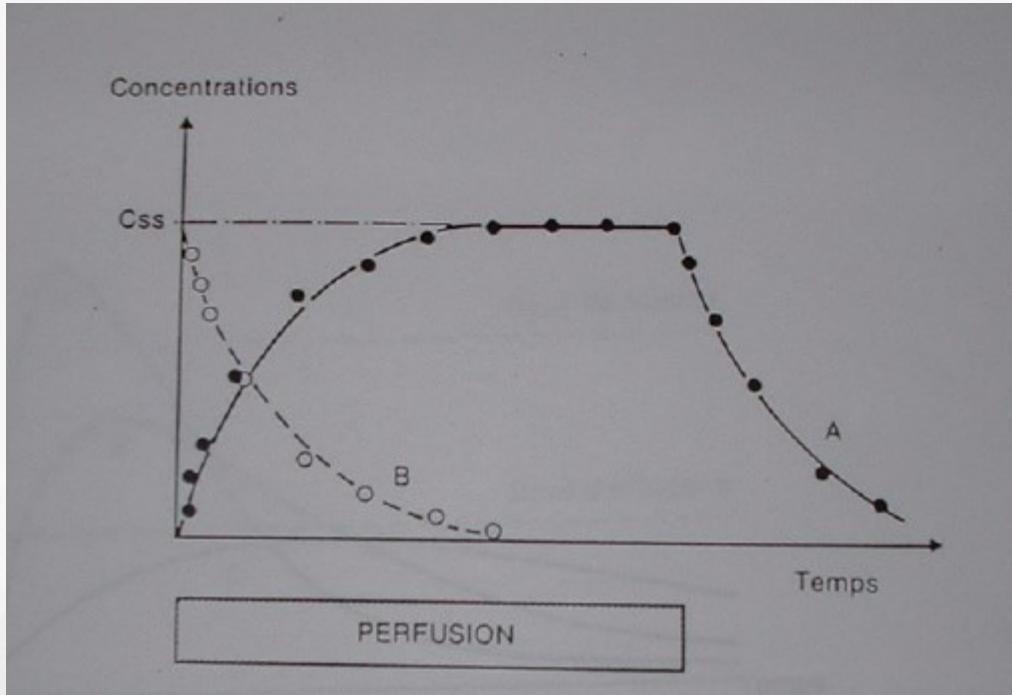
- Inhibition enzymatique: macrolides

- Rythmes circadiens

Règle des 7 demi-vies



Les perfusions



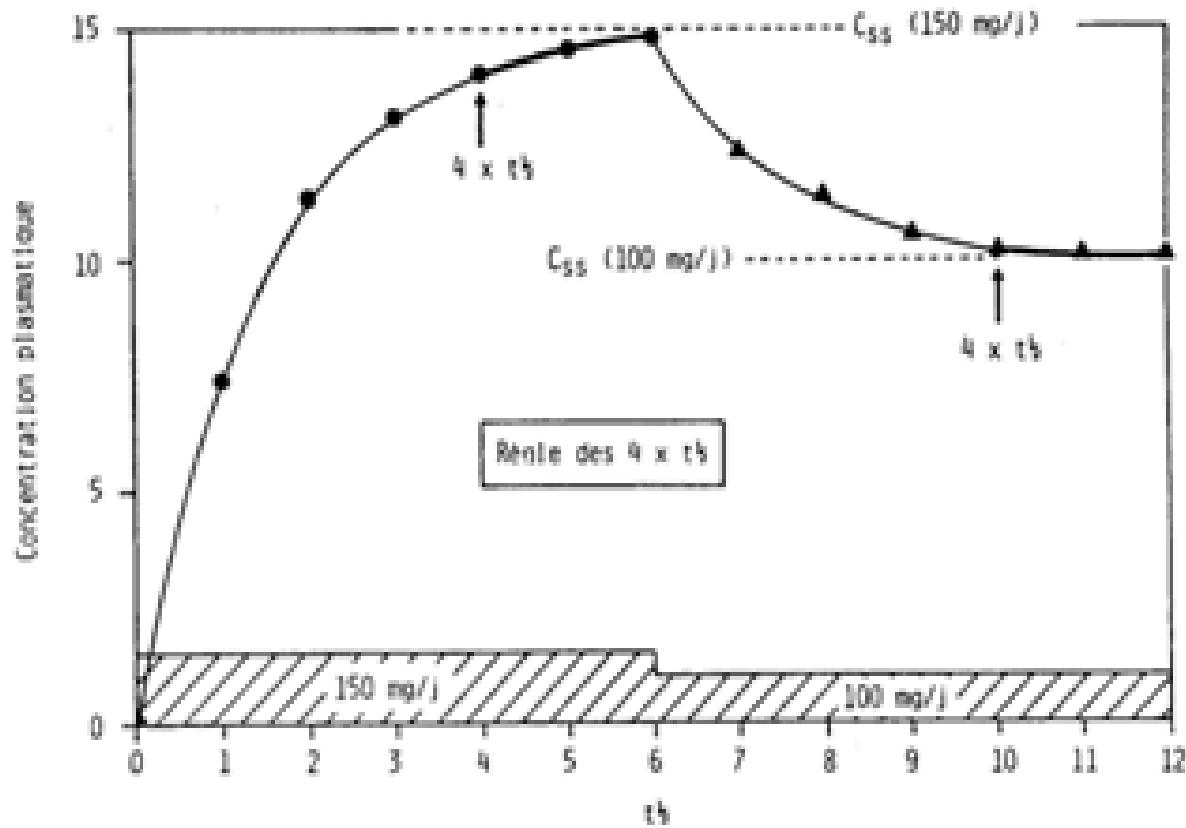


Figure 3. Courbe des concentrations sanguines après une perfusion intraveineuse administrée successivement à deux vitesses différentes (150 mg/j.) puis (100 mg/j.) pendant 6 demi-vies d'élimination.

Administrations répétées

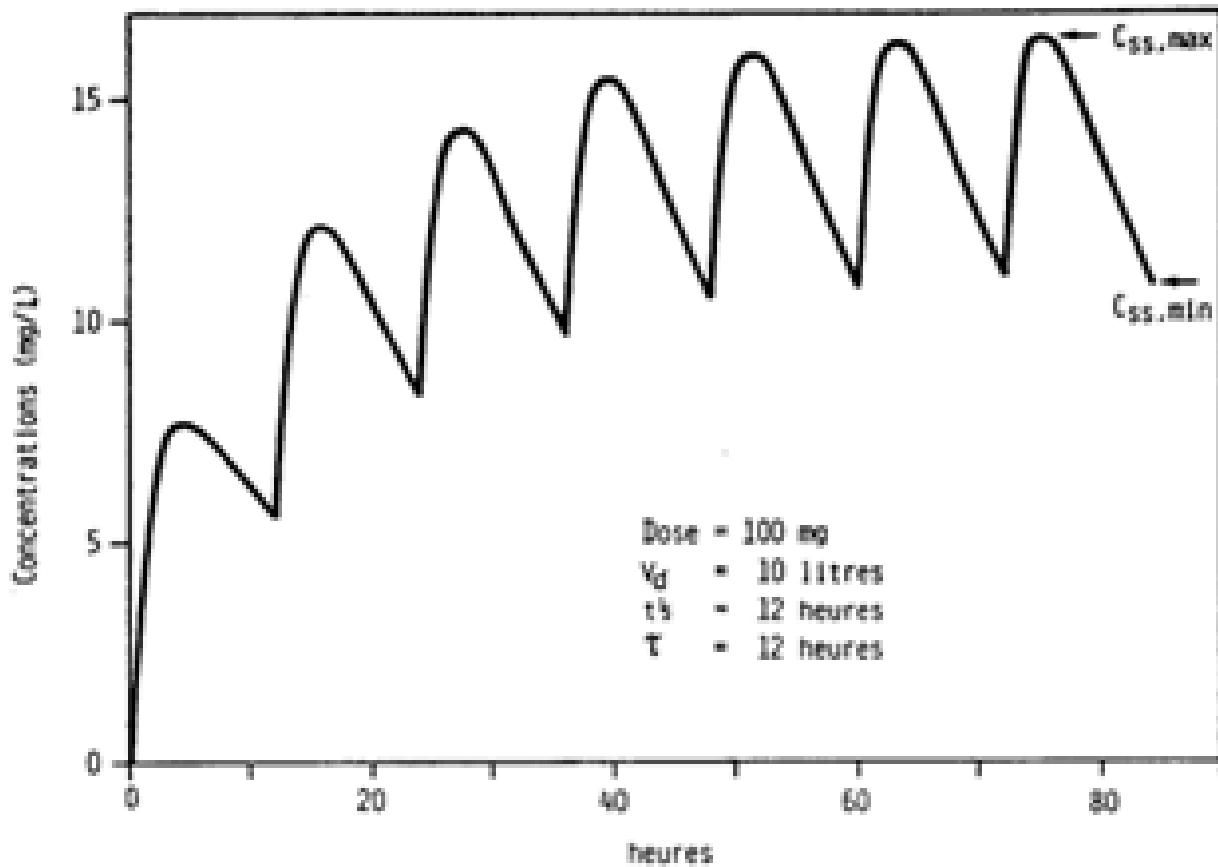
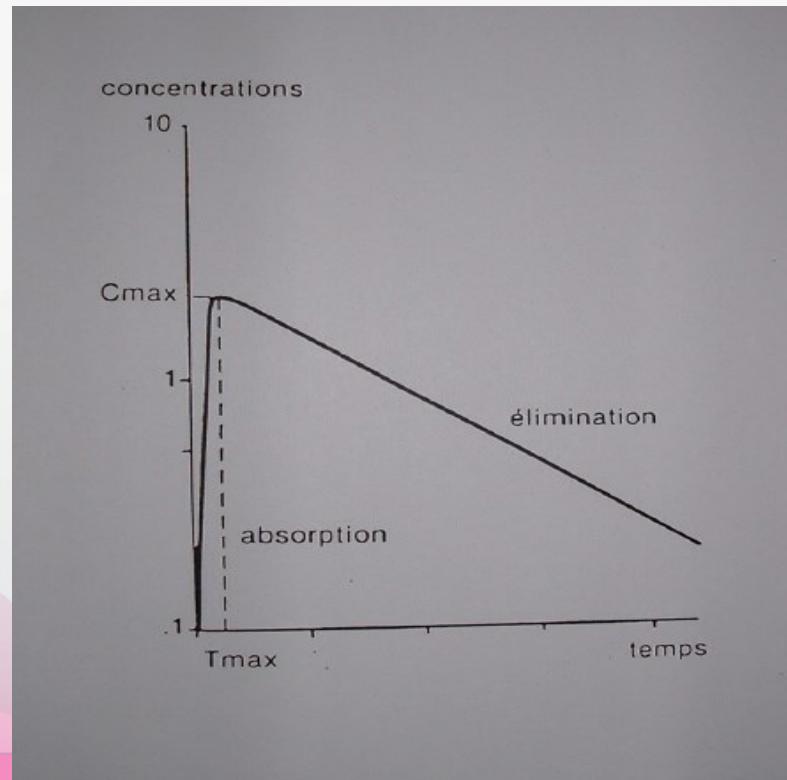


Figure 4. Courbes des concentrations sanguines après une série d'administrations orales. L'intervalle entre les doses (τ) est ici égal à la demi-vie apparente d'élimination.

- Notion de bioéquivalence
- Même t_{max} , C_{max} et AUC :



Durogesic

Après l'application de Durogesic, le fentanyl est absorbé de façon continue à travers la peau sur une période de 72 heures. Grâce à la matrice de polymère qui libère progressivement le fentanyl au travers des couches cutanées, la vitesse de libération reste relativement constante.

Absorption :

Après la première application de Durogesic, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement et atteignent généralement un équilibre dans les 24 premières heures, après quoi elles restent relativement stables pendant le reste de l'intervalle de 72 heures entre l'application de deux patchs successifs. Les concentrations sériques de fentanyl atteintes dépendent de la taille du dispositif transdermique.

Dans toutes les situations pratiques, la concentration sérique d'équilibre est atteinte après la deuxième application de 72 heures et se maintient pendant les applications ultérieures d'un patch de même taille.

Distribution :

Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 84 %.

Biotransformation :

Le fentanyl est principalement métabolisé par le foie, par l'iso-enzyme CYP3A4. Son métabolite principal, le norfentanyl, est inactif.

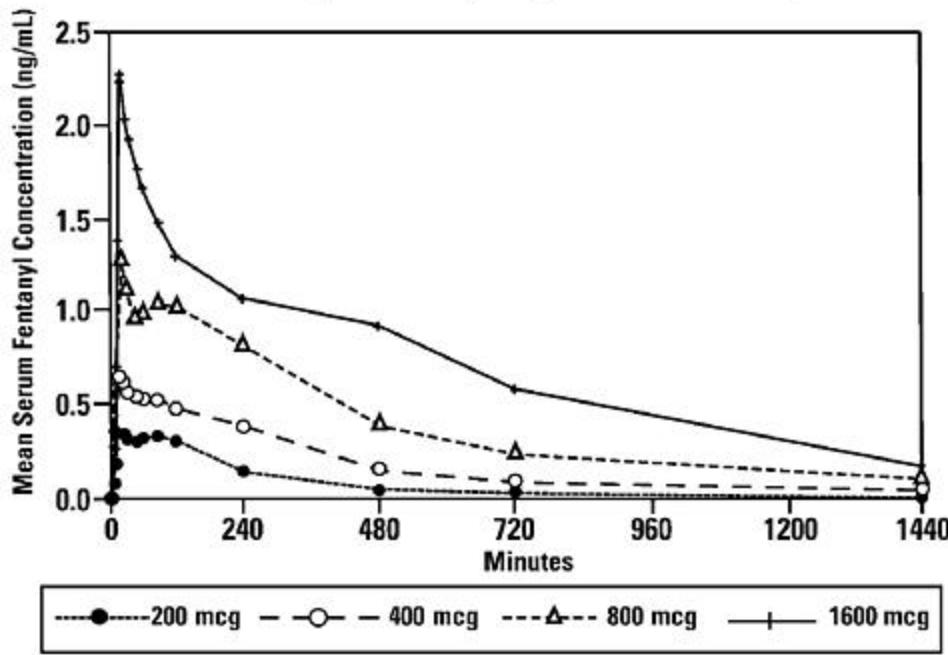
Élimination :

Quand le traitement par Durogesic est arrêté, les concentrations sériques de fentanyl diminuent progressivement, en chutant d'environ 20 % par 24 heures chez l'adulte et de 22-25 heures chez l'enfant. La poursuite de l'absorption du fentanyl à partir de la peau explique que la réduction des concentrations sériques est plus lente qu'après une perfusion intraveineuse.

Environ 75 % du fentanyl sont excrétés dans les urines, essentiellement sous la forme de métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. Environ 9 % de la dose sont retrouvés dans les selles, essentiellement sous forme métabolisée.

Figure 1.

**Mean Serum Fentanyl Concentration (ng/mL)
in Adult Subjects Comparing 4 Doses of Actiq**



Généralités :

Le fentanyl est une substance très lipophile. Il est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Il subit un métabolisme par effet de premier passage hépatique et intestinal, mais ses métabolites ne contribuent pas à ses effets thérapeutiques.

Absorption :

La pharmacocinétique de l'absorption du fentanyl après l'utilisation d'Actiq comprend une absorption initiale rapide à partir de la muqueuse buccale et une absorption plus lente du fentanyl dégluti, à partir du tractus gastro-intestinal.

Environ 25 % de la dose totale d'Actiq sont rapidement absorbés par la muqueuse buccale. Le reste de la dose totale (soit 75 %) est dégluti avec la salive et ensuite lentement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Environ un tiers de cette fraction (soit 25 % de la dose totale) échappe à l'effet de premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique. Autrement dit, la biodisponibilité d'Actiq généralement observée est de 25 %. La dose totale se part en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.

La valeur moyenne de la Cmax est comprise entre 0,39 et 2,51 ng/ml (200 µg à 1600 µg). La concentration plasmatique maximale est atteinte en médiane en 20 à 40 minutes (Tmax, valeurs extrêmes : 20 et 480 minutes) après le début de la consommation d'Actiq.

Distribution :

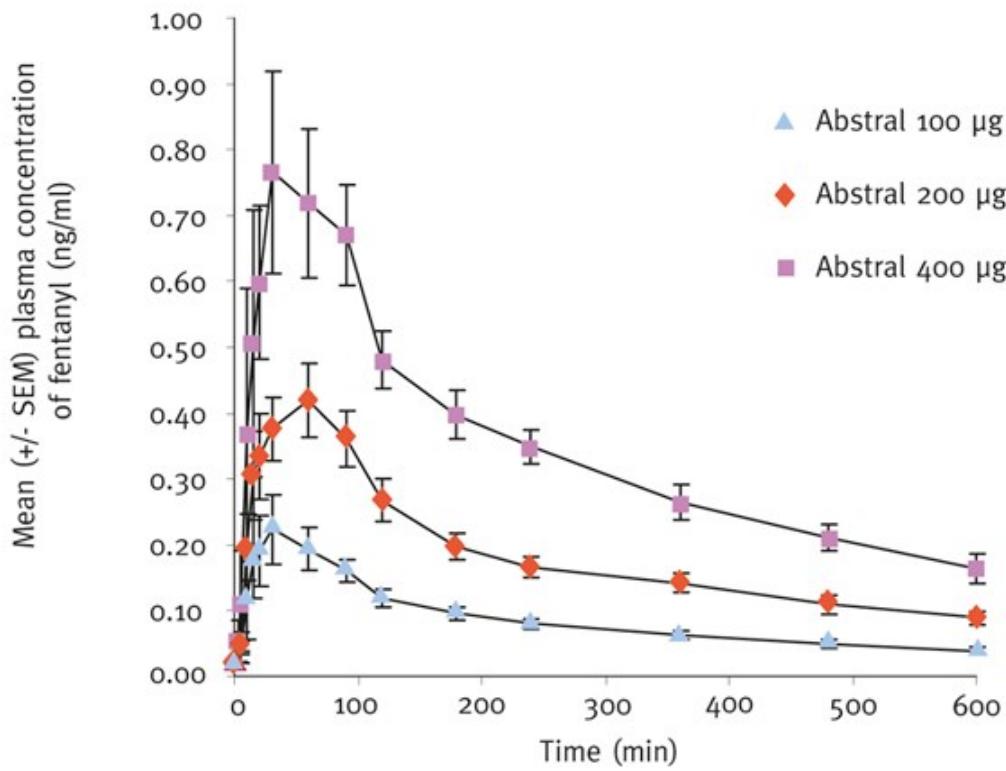
Les expérimentations animales montrent que le fentanyl se répartit rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis est redistribué de façon plus lente vers les muscles et le tissu adipeux. Le taux de liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est de 80 à 85 %, cette liaison impliquant essentiellement l'alpha-1 glycoprotéine acide mais également, dans une certaine mesure, l'albumine et les lipoprotéines. L'acidose augmente la fraction libre de fentanyl. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (Vss) est de 4 l/kg.

Biotransformation :

Le fentanyl est métabolisé en norfentanyl dans le foie et la muqueuse intestinale sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Lors des expérimentations animales, le norfentanyl n'a pas montré d'effet pharmacologique. Plus de 90 % de la dose de fentanyl administrée sont éliminés par biotransformation en métabolites N-désalkylés et hydroxylés inactifs.

Élimination :

Moins de 7 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et seul environ 1 % est excréte sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont essentiellement excrétés par voie urinaire, l'excrétion fécale étant moins importante. La clairance plasmatique totale du fentanyl est de 0,5 l/h/kg (valeurs extrêmes : 0,3 à 0,7 l/h/kg). Après administration d'Actiq, la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 7 heures.



PP PHARMACOCINÉTIQUE (début page)

Le fentanyl est un médicament très lipophile ; il est absorbé très rapidement par la muqueuse buccale et plus lentement par le tractus gastro-intestinal. Administré par voie orale, le fentanyl subit un métabolisme par effets de premier passage hépatique très prononcés.

Abstral se présente sous la forme de comprimé sublingual à dissolution rapide. Le fentanyl est absorbé rapidement, au cours des 30 minutes suivant l'administration d'Abstral. La biodisponibilité d'Abstral n'a pas été étudiée mais elle est estimée à environ 80 %. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes de fentanyl sont comprises entre 0,2 et 1,3 ng/ml (après administration de 100 à 800 µg d'Abstral). Elles sont atteintes respectivement en 22,5 et 240 minutes.

Environ 80 à 85 % du fentanyl se lie aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine et dans une moindre mesure à l'albumine et aux lipoprotéines. Le volume de distribution du fentanyl à l'état d'équilibre est d'environ 3 à 6 l/kg.

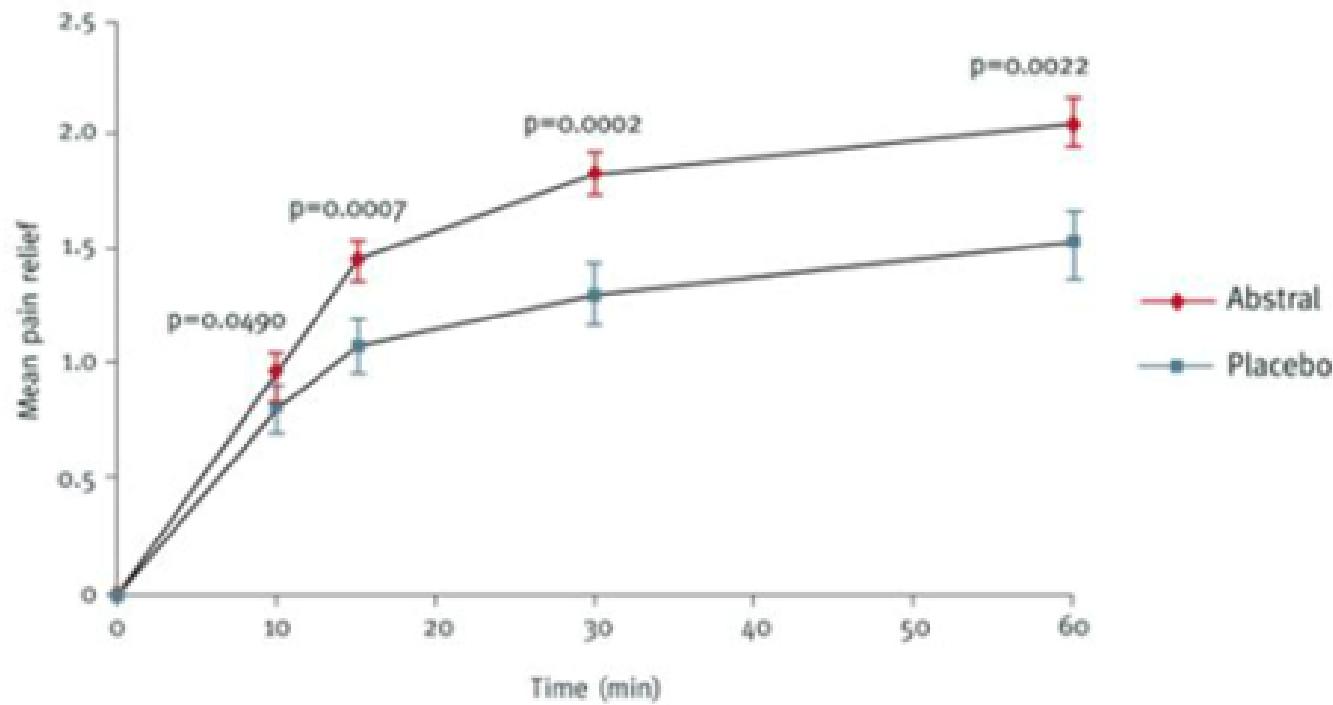
Le fentanyl est métabolisé en plusieurs métabolites pharmacologiquement inactifs, notamment en norfentanyl essentiellement sous l'effet du CYP3A4. Après administration intraveineuse de fentanyl, environ 75 % de la dose administrée est excrétée dans les urines dans les 72 heures, essentiellement sous forme de métabolites. Seuls 10 % sont excrétés sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est excrétée dans les selles, essentiellement sous forme de métabolites. La clairance plasmatique totale du fentanyl est d'environ 0,5 l/h/kg. Après administration d'Abstral, la demi-vie d'élimination principale du fentanyl est d'environ 7 heures (3 à 12,5 heures) et sa demi-vie d'élimination terminale d'environ 20 heures (11,5 à 25 heures).

Les paramètres pharmacocinétiques d'Abstral sont dose-proportionnels pour la gamme de dosages disponibles (100 à 800 µg).

Insuffisance hépatique ou rénale :

L'insuffisance hépatique ou rénale risque d'entraîner une augmentation des concentrations sériques. La clairance du fentanyl pourrait être réduite chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, ce qui pourrait entraîner la prolongation de la demi-vie terminale du produit (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Mean Pain Relief over time for BTcP episodes treated with Abstral and placebo



Absorption :

Le fentanyl est une substance fortement lipophile. Le fentanyl présente une cinétique de distribution à trois compartiments. Les données obtenues chez l'animal montrent qu'après absorption, le fentanyl est rapidement distribué dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, suivie par une distribution dans les muscles et les graisses plus lente. La liaison du fentanyl aux protéines plasmatiques est d'environ 80 %. La biodisponibilité absolue d'Instanyl est d'environ 100 %. Les données cliniques montrent que le fentanyl est absorbé très rapidement à travers la muqueuse nasale. L'administration d'Instanyl à des doses uniques allant de 50 à 400 µg de fentanyl par dose chez des patients cancéreux, tolérant les opioïdes, produit rapidement une Cmax de 0,35 à 1,2 ng/ml. Le Tmax médian correspondant est de 12-15 minutes. Cependant, des valeurs supérieures de Tmax ont été observées dans une étude de proportionnalité de dose chez les volontaires sains.

Distribution :

Après administration intraveineuse de fentanyl, la demi-vie de distribution initiale est d'environ 6 minutes et une demi-vie similaire est observée après administration nasale d'Instanyl. La demi-vie d'élimination est d'environ 3-4 heures pour Instanyl chez les patients cancéreux.

Biotransformation :

Le fentanyl est métabolisé principalement dans le foie sous l'effet de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Son principal métabolite, le norfentanyl, est inactif.

Élimination :

Environ 75 % du fentanyl est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites inactifs, et moins de 10 % sous forme inchangée. Environ 9 % de la dose est retrouvée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Linéarité de dose :

Instanyl présente une cinétique linéaire. La linéarité de dose d'Instanyl de 50 à 400 µg a été démontrée chez des sujets sains.

Une étude d'interaction médicamenteuse a été réalisée avec un vasoconstricteur nasal (oxymétaزoline). Des sujets atteints de rhinite allergique ont reçu de l'oxymétaزoline, administrée avec un flacon pulvérisateur, une heure avant Instanyl. La biodisponibilité (ASC) du fentanyl a été comparable avec et sans oxymétaزoline, tandis que la Cmax diminuait et que le Tmax doublait suite à l'administration d'oxymétaزoline. L'exposition globale au fentanyl, chez les sujets atteints de rhinite allergique sans traitement préalable par vasoconstricteur nasal est comparable à celle observée chez les sujets sains. L'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal doit être évitée (cf Interactions).

Bioéquivalence :

Une étude de pharmacocinétique a montré la bioéquivalence entre les solutions pour pulvérisation nasale d'Instanyl en flacons pulvérisateurs unidose et multidose.

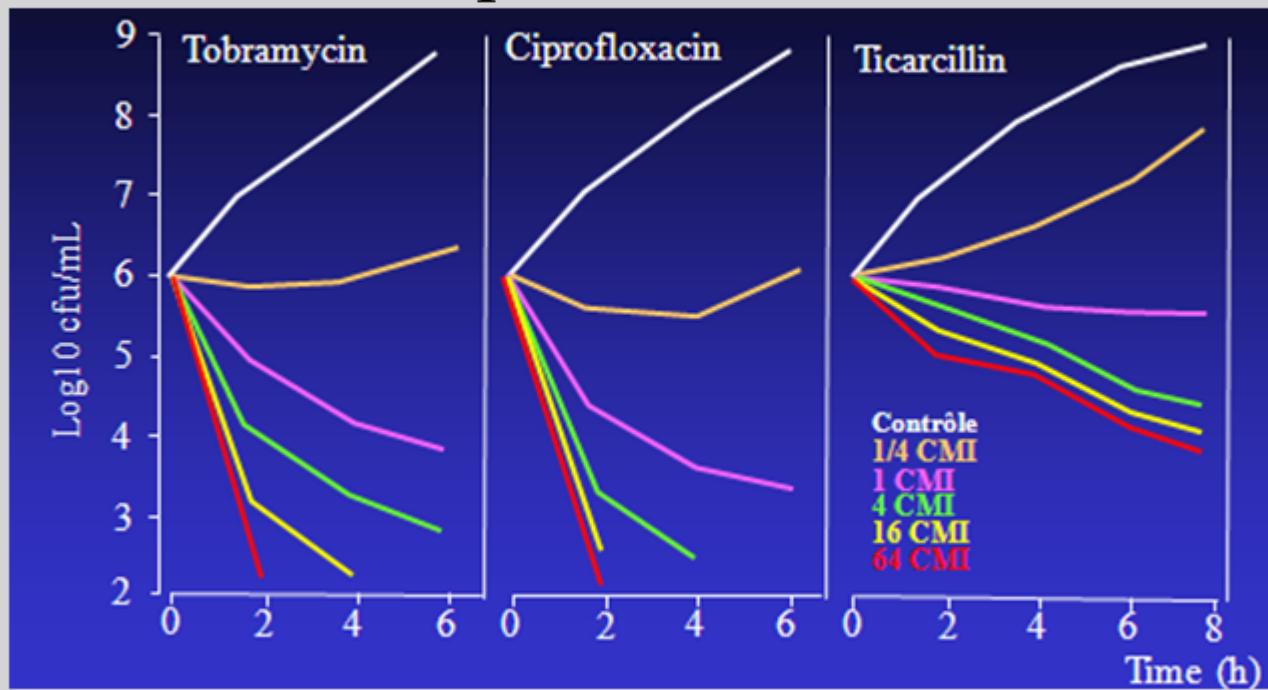
Les antibiotiques (cours de MC Saux):

Sensibilité d'une bactérie vis-à-vis d'un antibiotique (CMI)

Effet du médicament

- « temps dépendant » : Beta-lactamine, vancomycine
- « concentration dépendant » : aminosides

- Bactéricidie dynamique **temps dépendante** VS **concentration dépendante**



Effet concentration dépendant : cas des aminosides

- Les aminosides sont des antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif.
- Bactéricidie en rapport avec les Cmax .
- Elimination rénale exclusive.
- Néphrotoxicité et ototoxicité dépendantes de la concentration résiduelle.
- Développement du concept de l'administration en « une fois ».

L'augmentation de la concentration s'accompagne d'un accroissement de la bactéricidie :

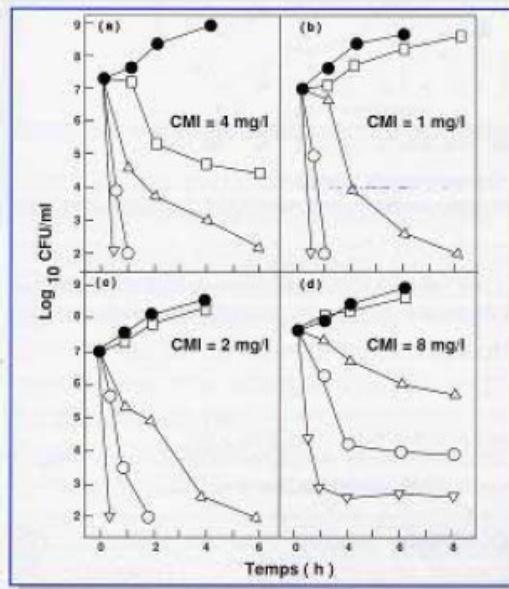


Figure 1
Bactéricide *in-vitro* de l'amikacine vis-à-vis de :
(a) *P. aeruginosa* ATCC 27853
(b) *K. pneumoniae* UCLA 5166
(c) *E. coli* ATCC 25922
(d) *S. marcescens* 7603A
pour des concentrations allant de 0,5 fois à 32 fois la CMI.
● Témoin ; □ : 0,5xCMI ; △ : 2xCMI
○ : 8xCMI ; ▽ : 32xCMI.

Craig et al. *J Antimicrob Chemother* ; 1991

Le pourcentage de succès thérapeutique dépend du rapport C_{max}/CMI (quotient inhibiteur), qui doit être d'au moins 4 à 8

NOTION DE PIC ELEVE

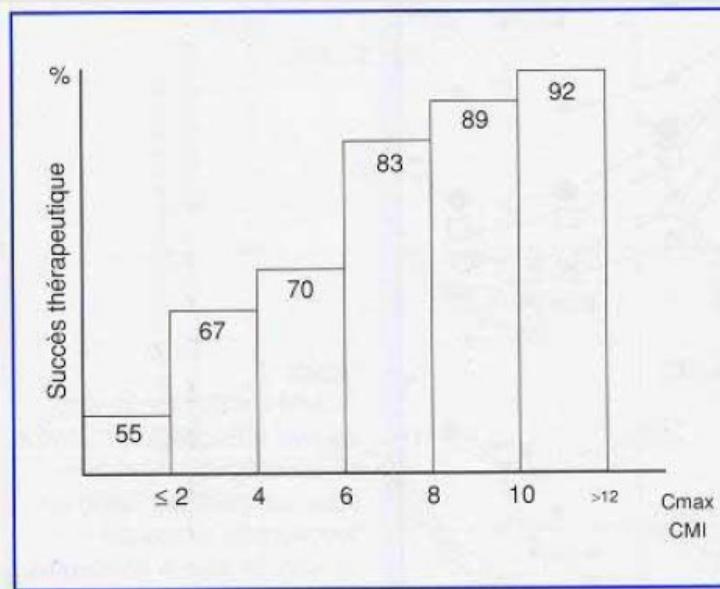
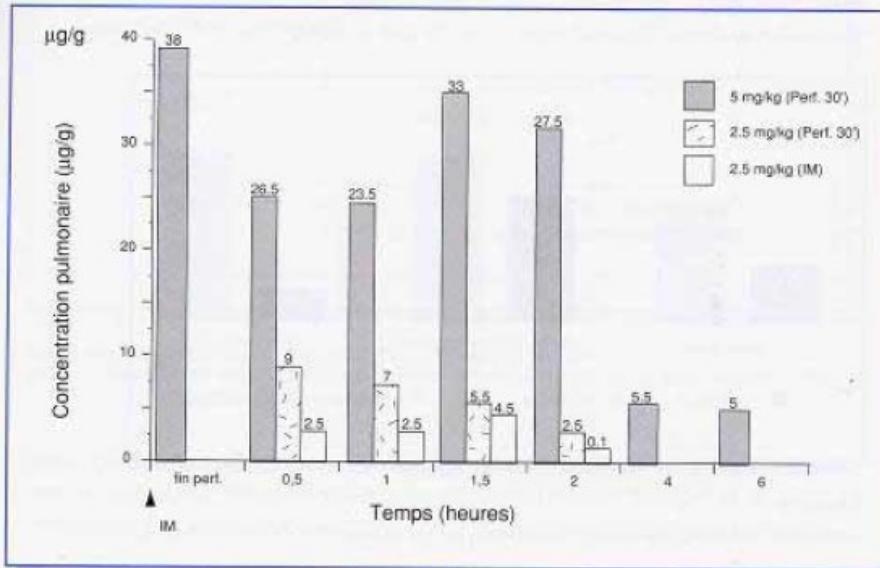


Figure 4
 Relation entre le rapport Pic plasmatique/CMI ($\frac{C_{max}}{CMI}$) et le pourcentage de succès thérapeutique observé sur une série de 236 patients traités pour infection grave à BGN par une association aminoside + β lactamine. D'après Moore, 1987.

La pénétration tissulaire est favorisée par les fortes doses (gradient de concentration)

Figure 17
Influence du mode d'administration sur la pénétration pulmonaire de la gentamicine [d'après Petitjean, 1983 et Nicolas, 1993].



Toxicité rénale est saturable

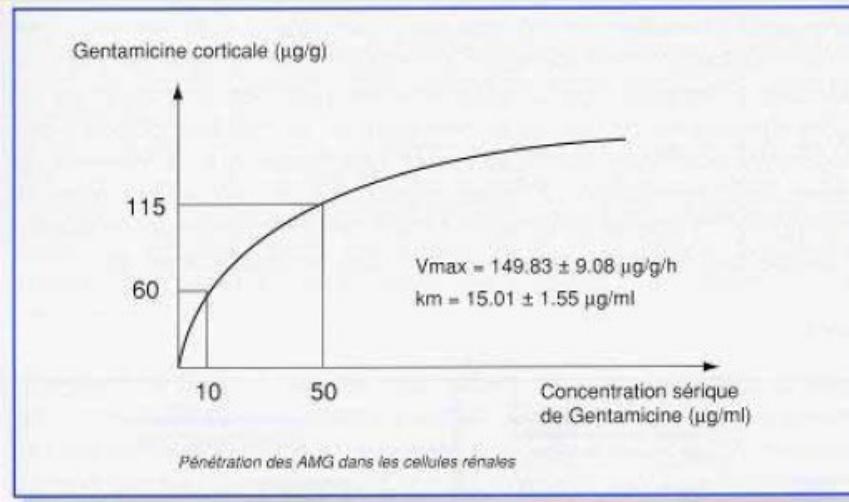


Figure 20 - Représentation de la quantité de gentamicine fixée dans le cortex rénal en 1 heure selon la concentration réalisée lors d'une perfusion continue chez le rat. D'après Giuliano, 1986.

Giuliano et al. *J Pharmacol Exp Ther*; 1986

s concentrations supérieures à la zone de saturation mettent à la fraction correspondante d'échapper à la capture rénale

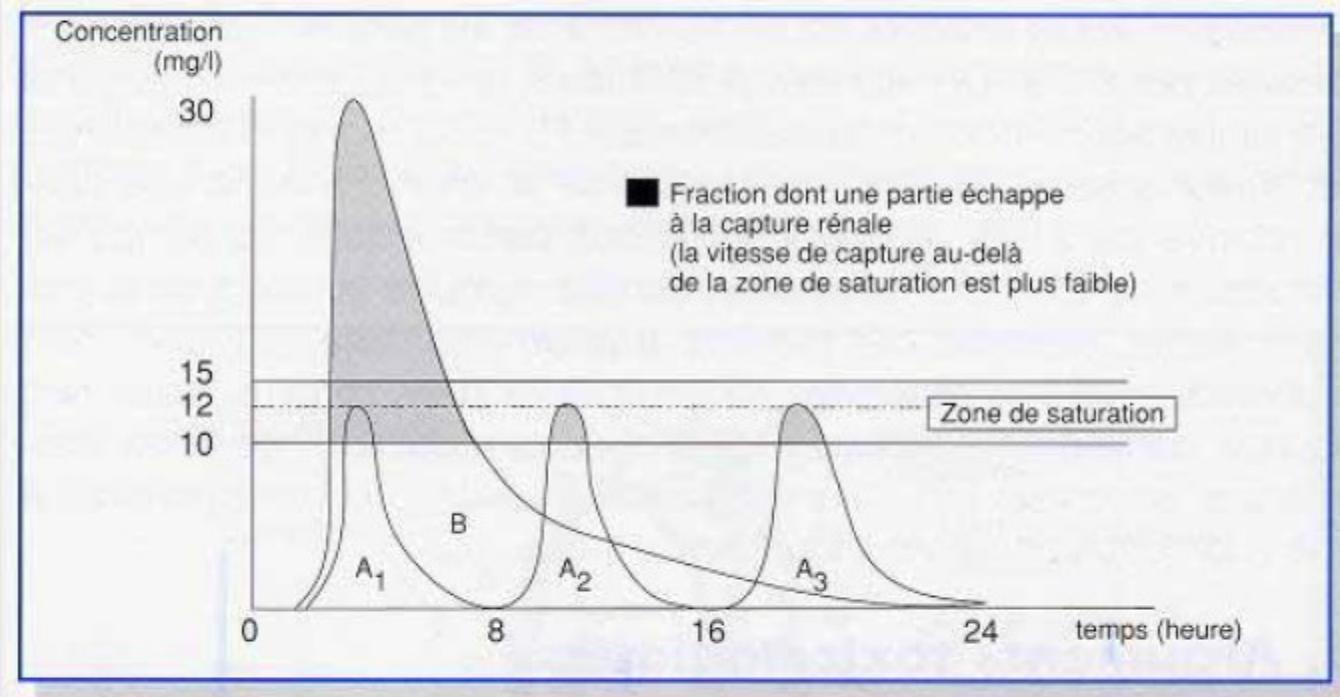


Figure 21 : simulation de 2 types d'administration d'une même dose unique journalière :
A - perfusion de 30 minutes, toutes les 8 heures.
B - perfusion de 30 minutes, toutes les 24 heures.

Toxicité rénale apparaît en moyenne trois jours plus tard qu'après une administration fractionnée

EORTC (Int. Antimicrob. Ther. Coop. Group) *Ann Intern Med* 1993

Ototoxicité: mêmes constatations, mais à la différence du rein, les lésions auditives sont irréversibles.

Tulkens *J Antimicrob Chemother*; 1991

LIMITER LA DUREE DE TRAITEMENT DE 3 A 5 JOURS

sauf cas du P. Aeruginosa

En pratique

Administration de l'aminoside en 30 minutes, et dosage systématique du pic 30 minutes après la fin de la perfusion.

Valeur des pics (C_{max}) à obtenir :

- Gentamicine : 6 à 10 mg/Kg (Pic = 20 à 30 mg/mL)
- Amikacine : 20 à 30 mg/Kg (Pic = 60 à 80 mg/L)

Dosage systématique de la résiduelle 20 à 24H après administration :

- Résiduelle élevée (Gentamicine > 1 mg/L, Amikacine > 2 mg/L)
 - Prélever une nouvelle résiduelle 12 à 24H plus tard et administrer l'aminoside en fonction du résultat
- Résiduelle basse (Gentamicine < 1 mg/L, Amikacine < 2 mg/L)
 - Administrer la même dose si le pic est correct
 - Augmenter la posologie si le pic est trop bas
 - Diminuer la posologie si le pic est trop élevé

Effet temps dépendant : cas des béta-lactamines et de la vancomycine

Antibiotiques bactéricides.

Objectif du traitement : maintenir le plus longtemps possible sur l'intervalle thérapeutique, les concentrations plasmatiques au dessus de la CMI de la bactérie ($T > CMI$).

Développement du concept de l'**administration en continu** des antibiotiques.

Stabilité de différentes bêta-lactamines en fonction de la température

Durée de stabilité (heures) : dégradation < 10 %

	37 °C	25 °C
Aztréonam	> 24	—
Pipéracilline	21	30
PIP + tazobactam	> 24	72
Ceftazidime	8	24
Céfèpime	13	20
Cefpirome	7	23
Imipénème	3	3,5
Méropénème	1,5	5

F Jehl, D Leveque,

Perfusion continue des bétalactamines: intérêts, inconvénients, modalités pratiques
Réunion 2009

Perfusion continue des antibiotiques

Concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) doit se situer au moins au dessus de $4 \times CMI$ pour obtenir une activité bactéricide efficace.

Mouton JW, den Hollander JG. *Antimicrob Agents Chemother* 1994

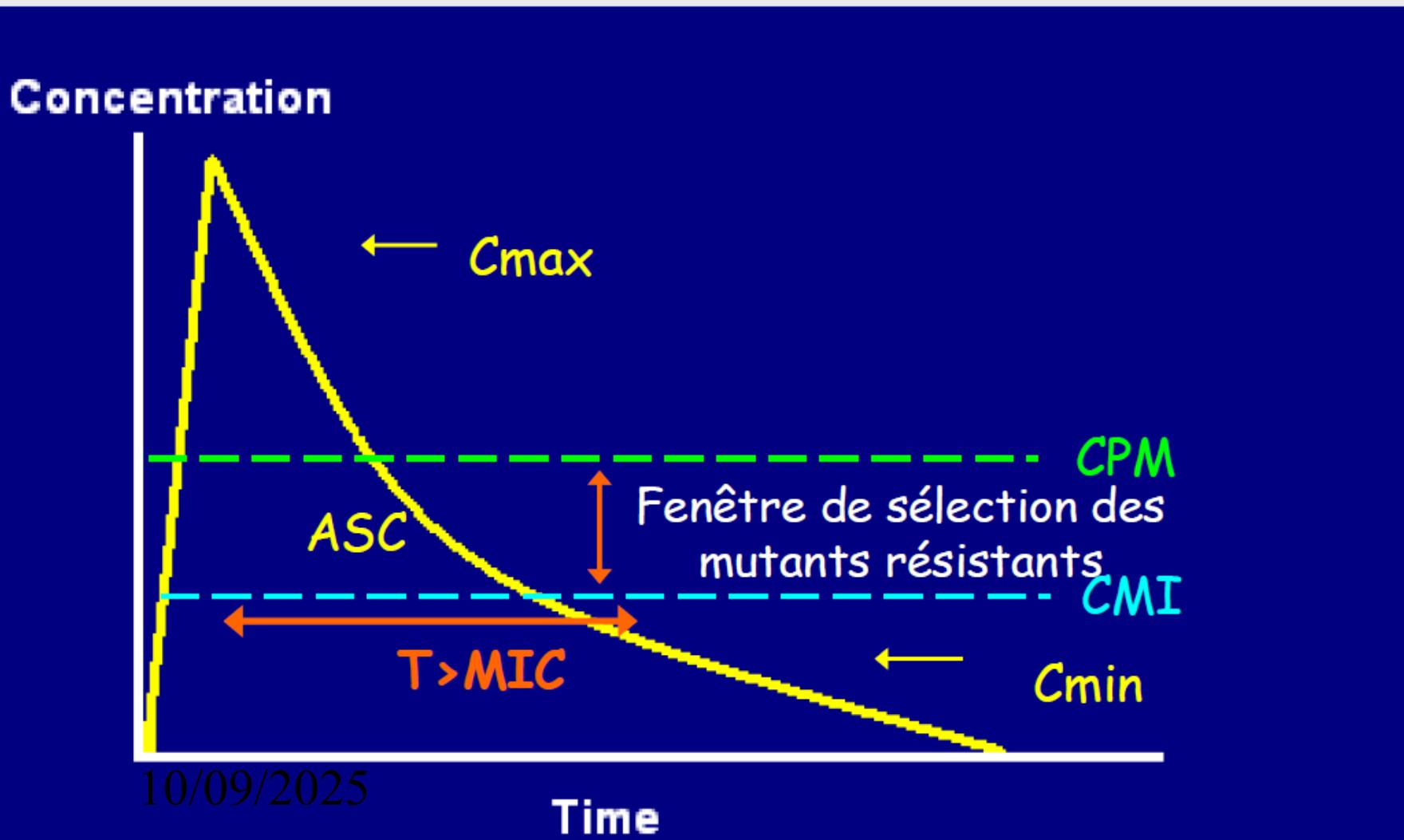
Pour réaliser une perfusion continue de bêta-lactamines ou de vancomycine, le pré-requis obligatoire est la **stabilité** de ces antibiotiques pendant 24h à température ambiante.

Servais H, Tulkens PM. *Antimicrob Agents Chemother* 2001

Viaene E, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2002

Sprauten PF et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003

Exemple de perfusion discontinue



Exemple de perfusion continue

Concentration

