

# Devenir du médicament dans l'organisme, paramètres pharmacocinétiques

M1 Sciences et Santé - Pharmacologie  
clinique

**Dr Sébastien Lalanne**

Service de pharmacologie clinique, laboratoire de pharmacologie  
[sebastien.lalanne@chu-nantes.fr](mailto:sebastien.lalanne@chu-nantes.fr)

# Objectifs pédagogiques

---

- Relier chaque **paramètre** associé à chacune des **différentes phases** de la pharmacocinétique
- Comprendre l'utilité des principaux paramètres PK : applications pratiques
- Calculer les principaux paramètres pharmacocinétiques d'un médicament
- Utiliser ces paramètres pour aider à la **prise de décision** et à **l'optimisation du traitement médicamenteux**

# Qu'est ce que la pharmacocinétique ?

---

- Pharmacocinétique:
    - étude du devenir du médicament dans l'organisme = étude de la **relation dose-concentration**
  - On distingue **4 phases** :
    - Absorption
    - Distribution
    - Métabolisme
    - Excrétion
- } Elimination
- Quantification des phénomènes pharmacocinétiques au cours de l'ADME ⇔ **paramètres pharmacocinétiques** (Cl, Vd ...)

# L'absorption

ADME

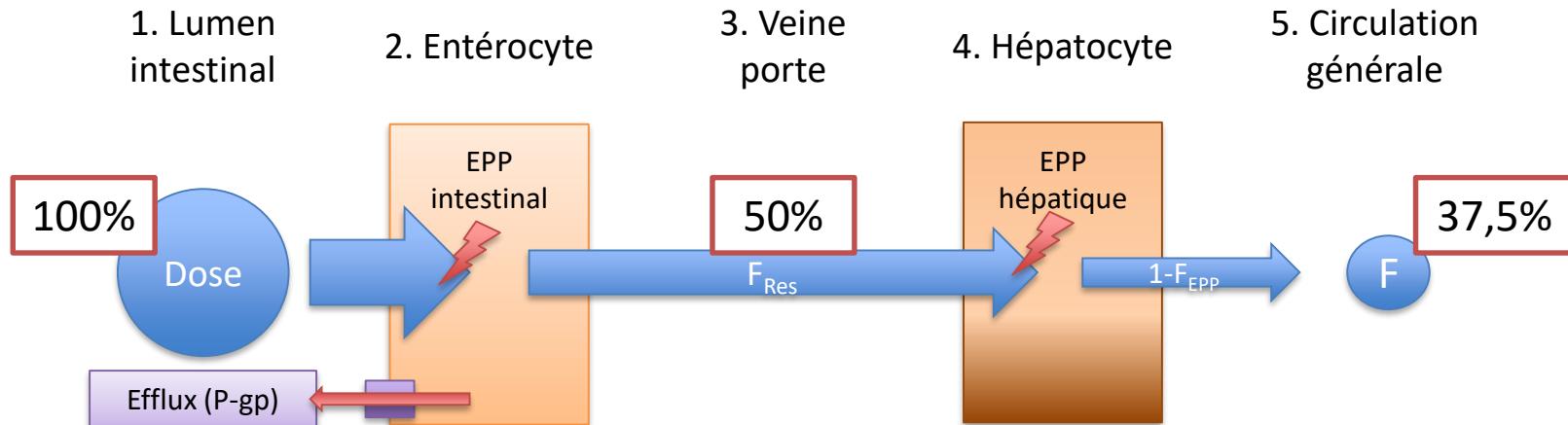
- Résulte de 2 phénomènes:
  - La **résorption**
    - Passage des membranes biologiques
    - Dépend principalement des **caractéristiques physico-chimiques (CPC)** du médicament
      - Caractéristiques acido-basiques, lipophilie, poids moléculaire
    - Peut dépendre de **pompes d'influx / d'efflux** si le médicament en est substrat
  - L'**effet de premier passage (EPP)**
    - Dégradation du médicament par métabolisme **avant** qu'il n'atteigne la circulation générale
    - Dépend principalement de la **voie d'administration** et des **CPC**
      - Par voie orale: **EPP intestinal et hépatique** pour les médicaments qui sont substrats des CYP450
      - **Par voie IV: pas d'EPP**
      - Autres voies: variable. **Pas d'EPP hépatique par voie sublinguale**, EPP intestinal et hépatique partiel par voie rectale, EPP pulmonaire possible par voie inhalée ...
    - **EPP hépatique peut dégrader une fraction substantielle de la dose administrée** ⇔ en tenir compte pour le choix de la dose et de la voie d'administration

# La biodisponibilité

ADME

- La **biodisponibilité** : F
  - correspond à la fraction de la dose administrée qui est effectivement retrouvée dans l'organisme

$$F = F_{\text{Res}} \times (1 - F_{\text{EPP}})$$



# Calcul de la biodisponibilité

ADME

- La **biodisponibilité F**
  - Dépend de la résorption et des éventuels effets de premier passage (EPP)
- Calcul de la fraction résorbée et de l'effet de premier passage: **complexe**
- Pour calculer F, on compare l'**exposition** d'une administration extravasculaire (EV) à l'exposition lors d'une administration IV
  - La voie IV sert de référence car F = 100 %: pas d'EPP, pas de résorption: l'ensemble de la dose est injectée directement dans la circulation sanguine
  - Exposition déterminée par le calcul de l'aire sous la courbe (ASC)

$$F_{abs\ EV} = \frac{ASC_{EV}/DOSE_{EV}}{ASC_{IV}/DOSE_{IV}} \Rightarrow \frac{ASC_{EV} \times DOSE_{IV}}{ASC_{IV} \times DOSE_{EV}}$$

Le calcul de l'ASC nécessite de connaître les autres paramètres

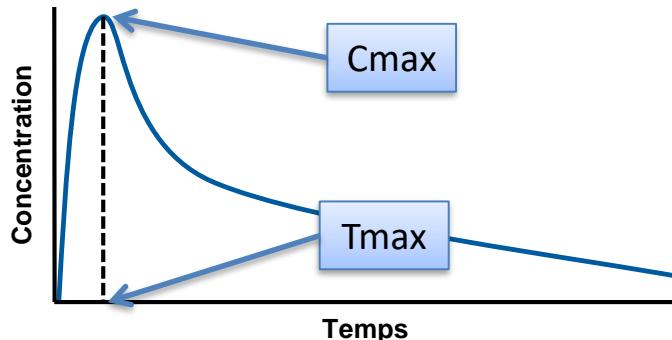


Cf diapo « exposition »

# Autres paramètres d'absorption

ADME

- On peut également caractériser l'absorption d'un médicament par deux paramètres complémentaires:
  - La valeur de la concentration maximale, notée **Cmax**, également appelée « **pic de concentration** »
  - Le temps auquel la concentration est maximale, noté **Tmax** (« **temps du pic** »)

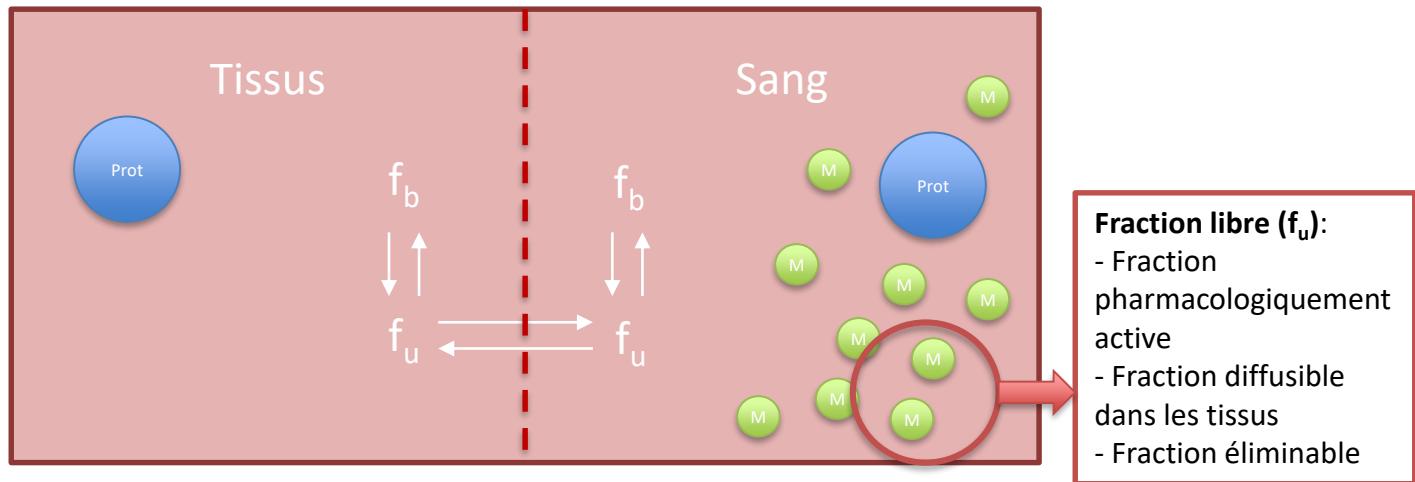


- Paramètres utiles car pour certains médicaments, l'efficacité et/ou la toxicité sont corrélées à la valeur de Cmax
  - Intérêt du dosage de la concentration au pic
  - Mais nécessite de connaître le Tmax pour réaliser le prélèvement au bon moment

Cf cours « suivi thérapeutique pharmacologique »

# La liaison aux protéines plasmatiques ADME

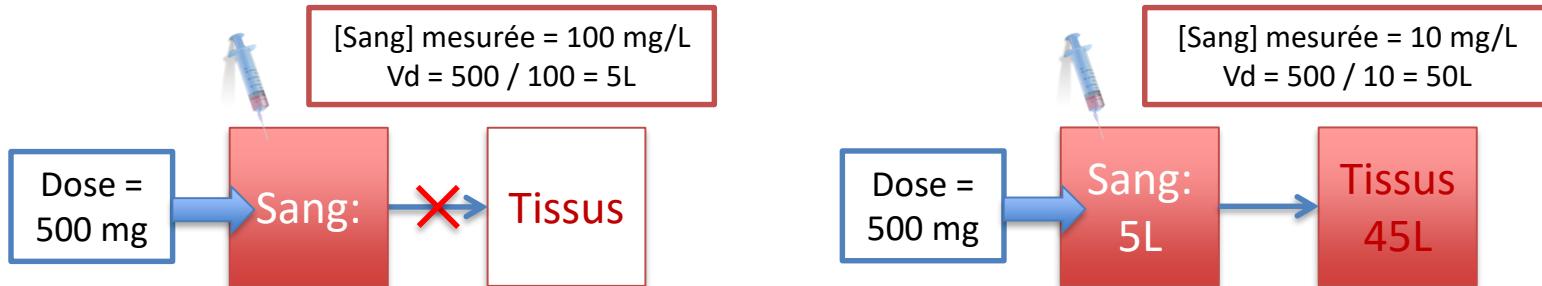
- La **liaison aux protéines plasmatiques (LPP)**:
  - dépend des CPC du médicament: liaison des molécules peu solubles dans le sang (lipophilie, degré d'ionisation à pH 7,4)
  - Liaison à l'**albumine** et à l' **$\alpha$ -1-glycoprotéine acide**



# La diffusion tissulaire

ADME

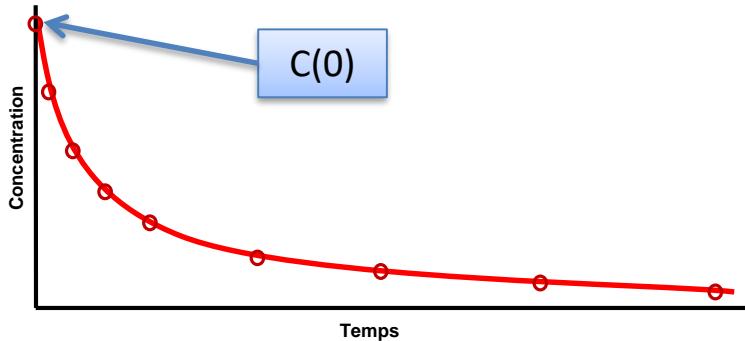
- Diffusion dans les tissus = **distribution**
  - Dépend des **CPC** du médicament, qui vont conditionner l'affinité pour un tissu
  - Influence des **transporteurs** (pompe d'influx / efflux) et des barrières physiologiques
- Mesure de la diffusion tissulaire par le **volume de distribution (Vd)**
  - $Vd = \text{volume dans lequel il faudrait diluer la dose administrée pour obtenir la concentration sanguine}$
  - Volume **fictif** qui apprécie la capacité du médicament à diffuser dans les tissus



# Calculer un volume de distribution

ADME

- Peut être calculé facilement pour les injections IV rapides (« bolus » IV ou « flash » IV)
- On considère que la dose se distribue et s'homogénéise **instantanément** dans le sang et les tissus après injection: le volume se déduit simplement de la concentration à t=0, notée C(0)

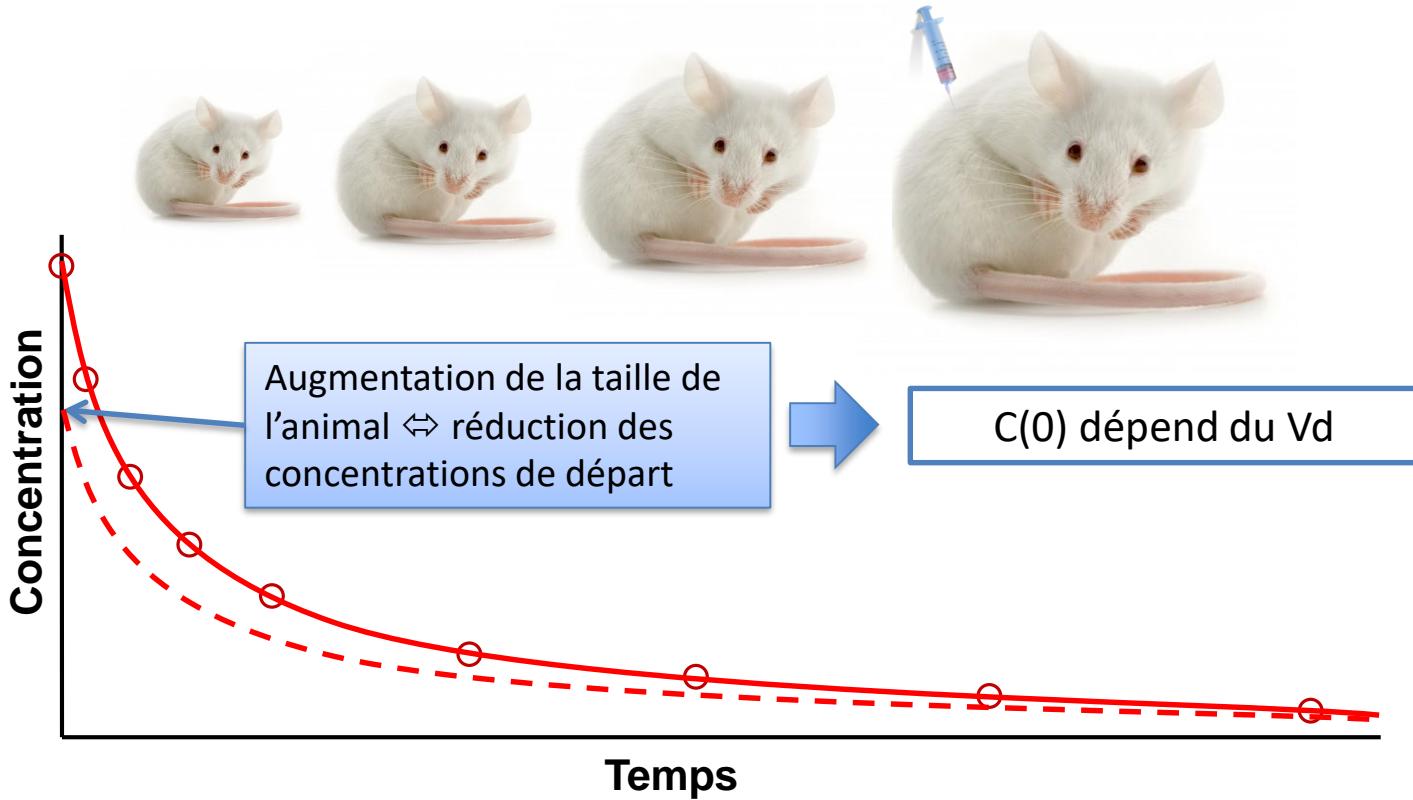


$$C(0) = \frac{DOSE}{Vd} \leftrightarrow Vd = \frac{DOSE}{C(0)}$$

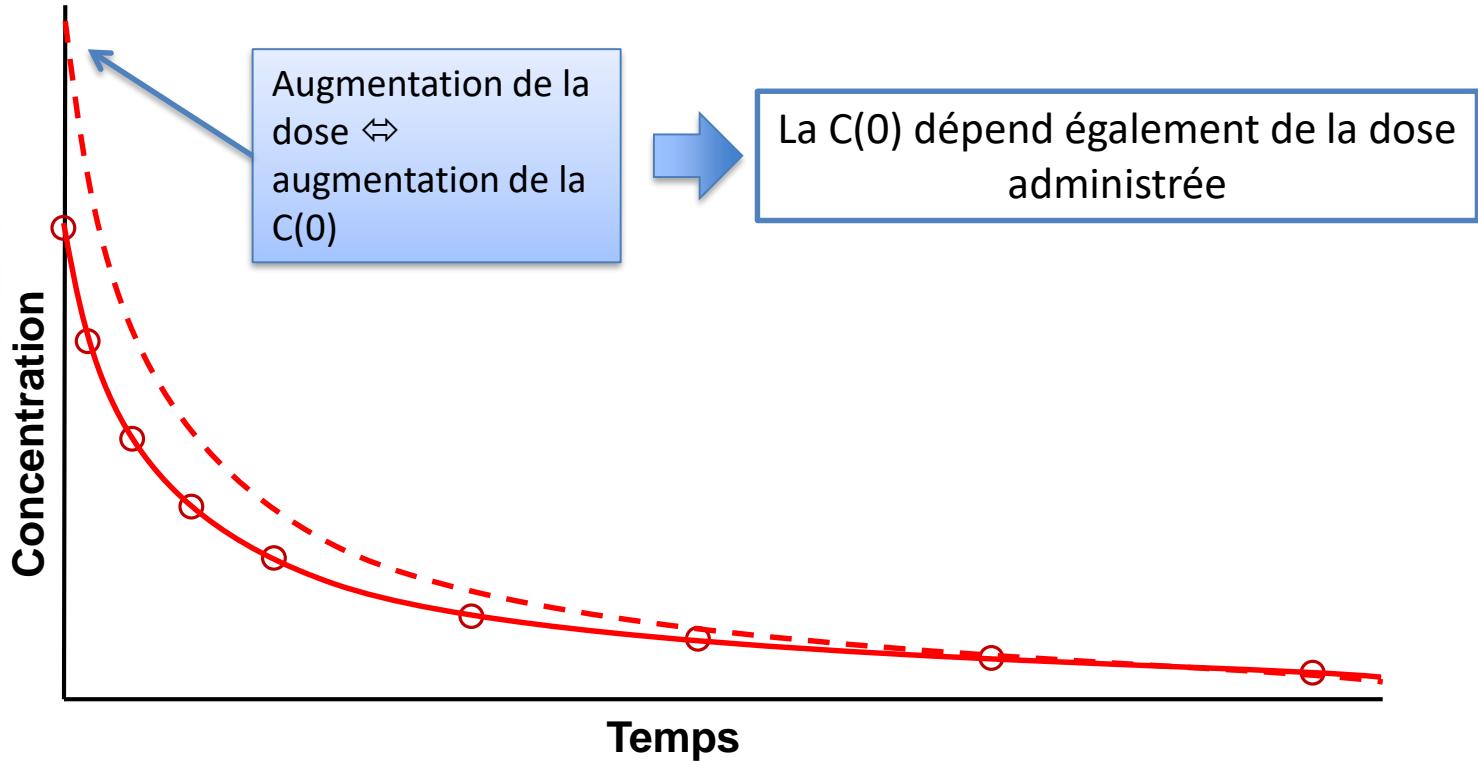


Il ne s'agit que d'une approximation du Vd car il faut évidemment quelque temps au médicament pour s'homogénéiser dans le sang et pour diffuser dans les tissus

# Volume de distribution



# Volume de distribution



# Le métabolisme

ADME

- **Métabolisme** : biotransformation du médicament par l'organisme en **métabolite**
  - Objectif : transformer le médicament en métabolite plus hydrosoluble, plus facile à excréter
  - Il peut exister 1 ou plusieurs métabolites différents, qui peuvent être **actifs** ou **inactifs**
- Comporte 2 phases:
  - Phase 1 = **fonctionnalisation** (oxydations, sulfonations, hydrolyse, ...)
  - Phase 2 = **conjugaison** ⇔ fixation d'un sucre (« -ose ») sur une fonction acceptrice
- **Tous les médicaments ne sont pas métabolisés !**
  - Certains ne subissent que la phase 1, d'autres seulement la phase 2
  - Certains ne sont pas métabolisés et sont excrétés sous forme dite « **inchangée** »
  - Métabolites peuvent être métabolisés à leur tour ou excrétés
- Principal organe responsable du métabolisme : **foie**
  - Hépatocytes sont riches en enzymes de la famille du **cytochromes P450 (CYP450), isoforme 3A4 +++**
  - Les CYP450 sont sensibles au phénomènes d'**induction** ( $\uparrow$  activité) et d'**inhibition** ( $\downarrow$  activité) enzymatique ⇔ source d'**interactions médicamenteuses**



Métabolisme = disparition par biotransformation d'une molécule ⇔ **élimination**

Le métabolisme de la fraction résorbée est responsable de l'EPP et conditionne la **biodisponibilité**

**Métabolisme + excrétion = élimination**, c-à-d disparition du médicament de l'organisme

- **Excrétion** : évacuation du médicament hors de l'organisme
  - L'excrétion est la seconde forme d'élimination avec le métabolisme
  - **Deux voies d'excrétion majoritaires : rénale et biliaire**
    - **Rénale** : sous forme inchangée > métabolites
    - **Biliaire** : métabolites (conjugués)
- L'**excrétion rénale** est la résultante de 3 phénomènes :
  - **Filtration** : ne concerne que la  $f_u$ ,  $PM < 60\ 000\ Da$
  - **Réabsorption/sécrétion** : principalement par transport actif

# Paramètres d'élimination

---

- **Quantification de la vitesse d'élimination par 2 paramètres:**
  - **Clairance (CL)** : volume de sang épuré d'une substance par unité de temps (L/h ou mL/min)
  - **Demi-vie ( $t_{1/2}$ )**: temps nécessaire pour diviser par 2 la concentration sanguine
- **Clairance totale**
  - Volume de sang épuré d'une substance par unité de temps ( $\leftrightarrow$  débit)  
ex : clairance 50 mL/min vs 10 mL/min
  - Dépend de l'intensité de la distribution (seule la fraction présente dans le sang peut être métabolisée par le foie ou excrétée par le rein)
  - Si un médicament est éliminé par plusieurs voies (ex: excréition rénale sous forme inchangé et métabolisme hépatique), chaque organe a une clairance propre
  - La somme des clairances d'organes est égale à la clairance totale du médicament
  - Donc la clairance métabolique ( $\approx$  clairance hépatique) correspond à la clairance non rénale

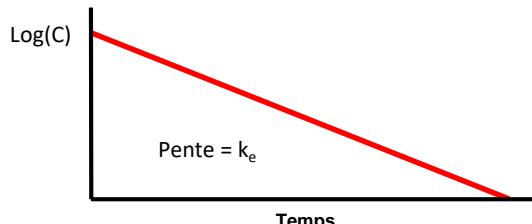
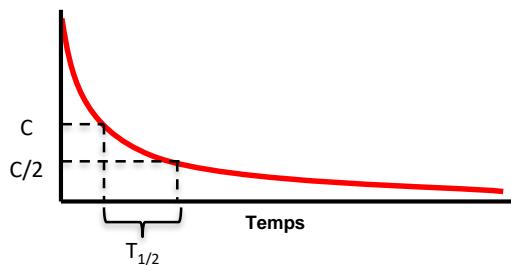
$$CL = k_e \times Vd$$

$$CL_{tot} = \sum CL_{organes} = CL_{rénale} + CL_{hépatique} + \dots + CL_{organe\ x}$$

# Paramètres d'élimination

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

- Temps nécessaire pour diviser la concentration par 2
- Peut être déterminée graphiquement
- Ou par régression log-linéaire  $\Leftrightarrow$  détermination de la pente  $k_e$



$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

$$k_e = \frac{\ln(c_{t_1}) - \ln(c_{t_2})}{t_2 - t_1}$$

# Paramètres d'excrétion

ADME

- **Excrétion** : clairance rénale

- La clairance rénale peut se calculer en quantifiant les quantités de médicament émises dans les urines à un temps donné et en les rapportant à la concentration sanguine restante:

$$CL_{\text{rénale}} = \frac{U \cdot V}{P}$$

(U = concentration dans les urines, V = débit d'urine, P = concentration plasmatique)

- Clairance rénale = somme de différents processus rénaux

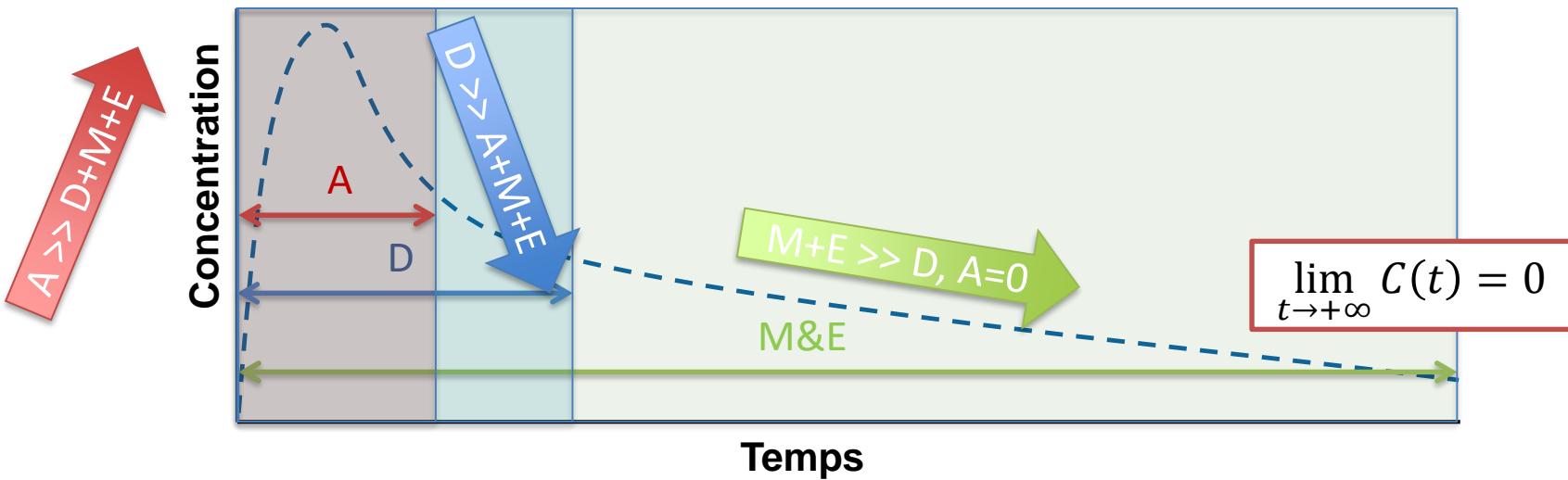
$$CL_{\text{rénale}} = CL_{\text{filtration}} + CL_{\text{sécrétion}} - CL_{\text{réabsorption}}$$

$$CL_{\text{filtration}} = f_u \cdot DFG$$



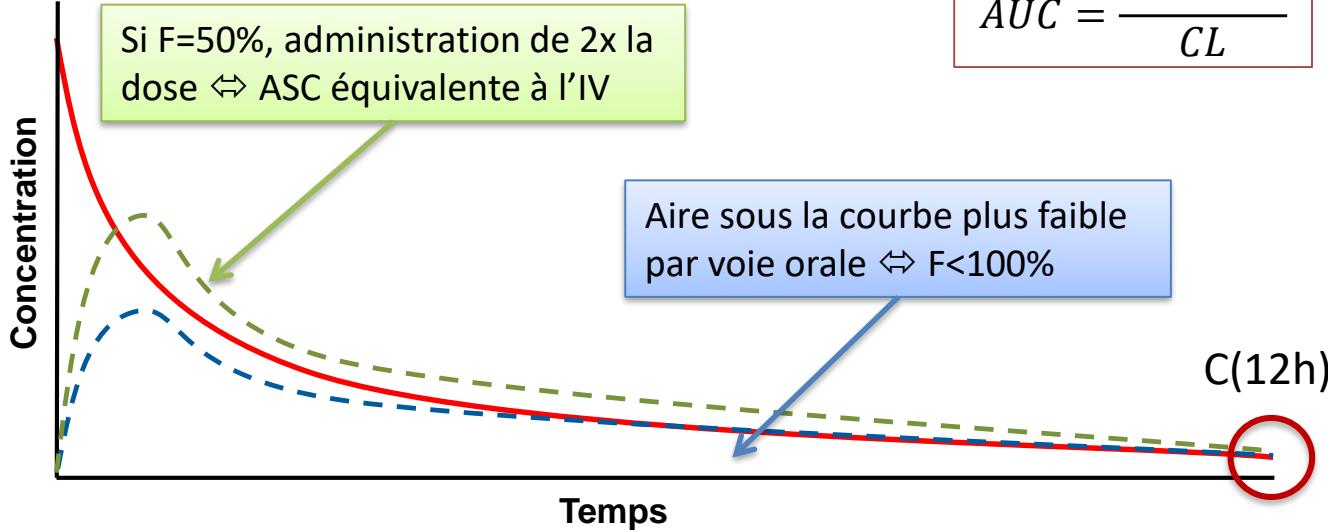
# Lien entre les phases ADME

- L'évolution des concentrations au cours du temps est décrite par les différentes étapes du processus ADME
  - Paramètres pharmacocinétiques associés à chaque étape du processus ADME
  - Toutes les étapes sont **contemporaines** les unes des autres



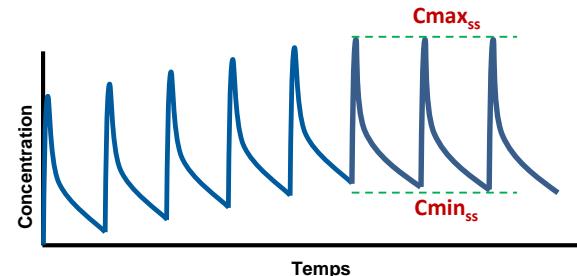
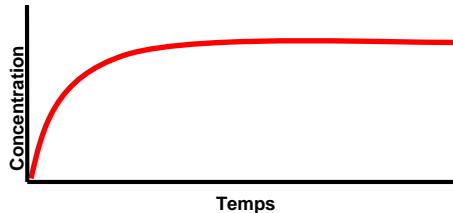
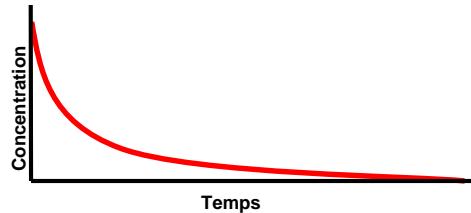
# L'exposition

- **Exposition** = le paramètre le plus représentatif de l'effet la plupart du temps
  - Aire sous la courbe des concentrations (ou AUC en anglais)
  - Dépend de la dose, de la biodisponibilité et de la clairance



# Notion d'équilibre

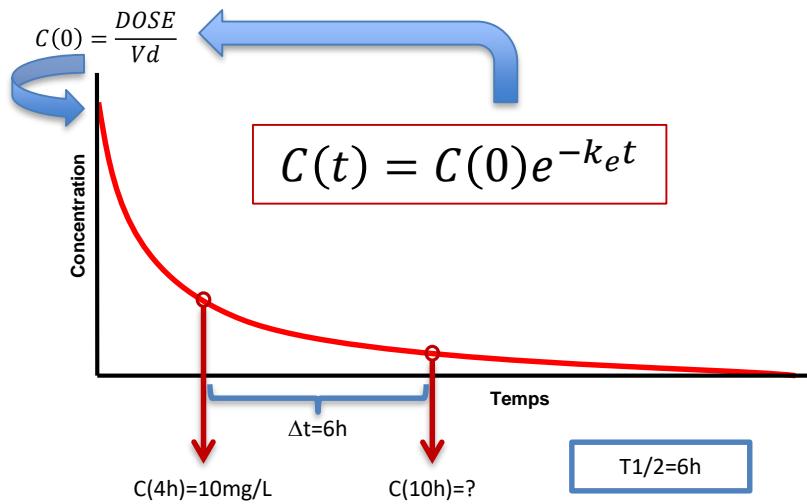
- Tout système tend vers un équilibre, y compris en pharmacocinétique
  - Equilibre des concentrations dans le sang et dans les tissus ( $\Leftrightarrow$  distribution)
  - Equilibre des concentrations plasmatiques en perfusion continue...
- En pharmacocinétique, l'équilibre (steady-state) est atteint en **5 demi-vies** ( $\approx 97\%$  d'équilibre)



- **Toute modification du traitement modifie l'équilibre**
  - Changement de posologie (dose, fréquence d'administration), de voie d'administration, de forme pharmaceutique ...
- **L'équilibre est de nouveau atteint après 5 demi-vies** sans nouvelle modification

Cf cours « suivi thérapeutique pharmacologique »

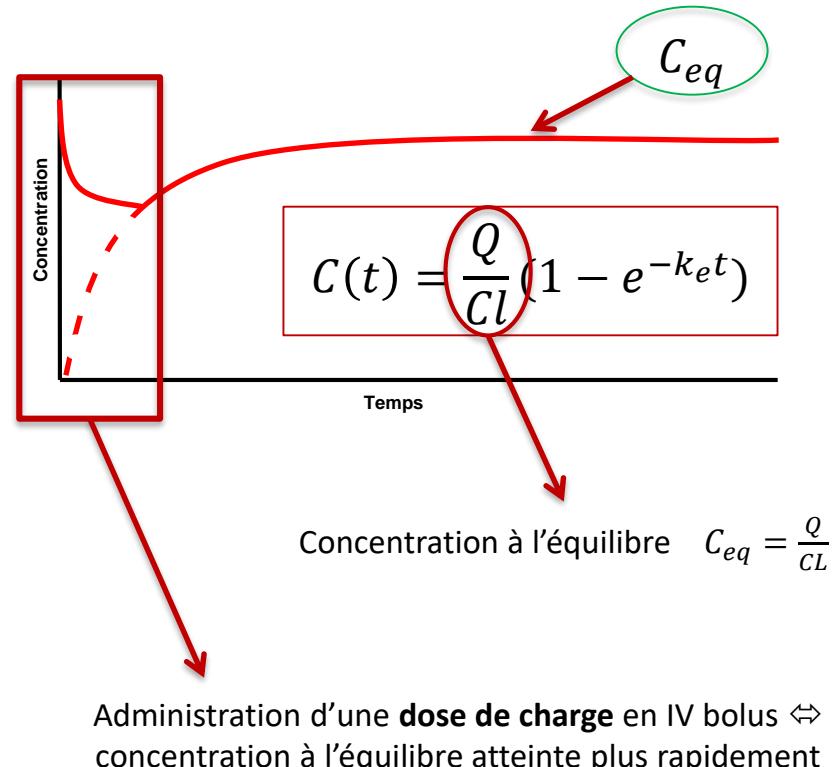
# Profils pharmacocinétiques IV courants



$$C(10h) = C(4h)e^{-k_e \Delta t} \leftrightarrow C(10h) = C(4h)e^{-\frac{\ln(2)}{T1/2} \Delta t} \leftrightarrow$$

$$C(10h) = C(4h)e^{-\frac{0,693}{6} \times 6} \leftrightarrow$$

$$C(10h) = 10 \times e^{-0,693} = 10 \times 0,5 = 5\text{mg/L}$$



Administration d'une **dose de charge** en IV bolus  $\Leftrightarrow$  concentration à l'équilibre atteinte plus rapidement

$$\text{Concentration à l'équilibre } C_{eq} = \frac{Q}{CL}$$

# Notions pratiques

---

- Quelques notions pratiques découlent des principes pharmacocinétiques:
  - **La voie IV permet d'éviter l'EPP**, et il n'y a pas d'étape de résorption  $\Leftrightarrow F = 100\%$
  - **F détermine l'adaptation de posologie lors du relais IV-per os** (ou autre voie avec  $F < 100\%$ )
  - La voie d'élimination (excrétion rénale, métabolisme hépatique ou élimination mixte) détermine les **adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale ou hépatique**
  - Les médicaments subissant un métabolisme hépatique sont **sensibles aux interactions médicamenteuses** avec les inducteurs / inhibiteurs enzymatiques

# La pharmacocinétique au quotidien...

---

# La PK en pratique (1)

---

Cas d'un patient transplanté rénal, 50 kg, tacrolimus IV à 0,05 mg/kg/24h.

**Quelle va être votre démarche pour prescrire le relais per os ?**

- A. Prescription à la même posologie que l'IV
- B. Adaptation de la posologie en tenant compte de la demi-vie du tacrolimus.
- C. Adaptation de la posologie en tenant compte de la biodisponibilité du tacrolimus.
- D. Arrêt progressif du traitement IV avant de débuter le traitement per os.
- E. Relais *per os* à 10 mg/J

**Comment participer?**



Allez sur [wooclap.com](#)

Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

**XGQTRF**

# Indice

## PROGRAF 0,5 mg gél

Tacrolimus 0,5 mg gélule

Mise à jour: 16 Décembre 2025

Monographie [HTML]

Monographie [PDF]

Ajouter aux interactions



**SYNTHESE**

Synthèse

**MONOGRAPHIE**

Chercher dans la page

Formes et présentations  
Composition  
Indications  
Posologie et mode d'administration  
Contre-indications  
Mises en garde et précautions d'emploi  
Interactions  
Fertilité / grossesse / allaitement  
Conduite et utilisation de machines  
Effets indésirables  
Surdosage  
Pharmacodynamie  
Pharmacocinétique

**UCD UCD**

Libellé UCD	Codes UCD	Hors GHS	Rétroc.	Usage Rés.	Ord. nom.	Hors stock
PROGRAF 0,5MG GELU	9202679 3400892026794	Non	Non	Non	Non	Non

**P** Présentations  
**C** Classifications  
**IAM** Interactions médicamenteuses  
**IPC** Interactions physico-chimiques  
**IAA** Interactions Alimentaires  
**S** Surveillances  
**SMR** SMR/ASMR  
**ALD** Affections longue durée  
**P&D** Prescription et délivrance

25 %.

La biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 % et

$$\text{Dose po} = \text{Dose IV/F} = 2,5/0,25=10$$

# La PK en pratique (2)

---

Vous devez décider d'une antibiothérapie chez un patient atteint d'une prostatite aigue documentée

**Quel antibiotique vous semble le plus adapté sur le plan pharmacocinétique ?**

- A. l'amoxicilline présente un volume de distribution de 0.3L/Kg
- B. la gentamicine présente un volume de distribution de 0.25L/kg
- C. la daptomycine présente un volume de distribution de 0.1L/kg
- D. la ciprofloxacine présente un volume de distribution de 2L/kg elle est majoritairement excrétée par voie rénale

# Indices

---

## Amoxicilline

### Distribution

Environ 18 % de l'amoxicilline plasmatique totale sont liés aux protéines et le volume apparent de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 L/kg.

## Gentamicine

## PP PHARMACOCINÉTIQUE

### Distribution

- Concentrations sériques

- Chez le sujet présentant une fonction rénale normale

Après administration par voie I.M. à la dose unitaire de 1 mg/kg, le pic sérique, atteint au bout de 30 à 60 minutes, est de l'ordre de 4 µg/ml. Des concentrations plasmatiques actives persistent pendant environ 6 heures.

## Daptomycine

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre de la daptomycine chez les volontaires sains adultes est approximativement de 0,1 l/kg et est indépendant de la dose. Les études menées chez les rats sur la distribution tissulaire ont montré après administration en dose unique ou en doses répétées, que la daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire.

# Indices

## Ciprofloxacin

### Distribution :

La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %) et la ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée. Le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 l/kg de masse corporelle.

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil urogénital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

### Biotransformation :

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : déséthyléciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in vitro* mais moindre que celle observée avec la molécule mère.

La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des iso-enzymes 1A2 du CYP450.

### Élimination :

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale. La demi-vie d'élimination sérique chez les sujets à fonction rénale normale est d'environ 4 à 7 heures.

<https://www.icp.org.nz/volume-of-distribution/human-body-model>

## Lien PK-positionnement thérapeutique



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

### Recommandations

Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte

F. Caron<sup>a</sup>, T. Galperine<sup>b</sup>, C. Flateau<sup>c</sup>, R. Azria<sup>d</sup>, S. Bonacorsi<sup>e</sup>, F. Bruyère<sup>f</sup>, G. Cariou<sup>g</sup>, E. Clouquer<sup>h</sup>, R. Cohen<sup>i</sup>, T. Doco-Lecompte<sup>j</sup>, E. Elefant<sup>k</sup>, K. Faure<sup>l</sup>, R. Gauzit<sup>m</sup>, G. Gavazzi<sup>n</sup>, L. Lemaitre<sup>o</sup>, J. Raymond<sup>p</sup>, E. Senneville<sup>q</sup>, A. Sotto<sup>r</sup>, D. Subtil<sup>s</sup>, C. Trivalle<sup>t</sup>, A. Merens<sup>u</sup>, M. Etienne<sup>a,\*</sup>

Table 5. Treatment of documented male urinary tract infections.

	Non-ESBL-producing Enterobacteriaceae	ESBL-producing Enterobacteriaceae
First choice	Ciprofloxacin, levofloxacin Or ofloxacin	Ciprofloxacin, levofloxacin or ofloxacin



# La PK en pratique (3)

---

Mr X doit être traité pour une hépatite C par sofosbuvir-velpatasvir (12 semaines) mais ne peut pas avaler ses comprimés

- Quelle phase de la PK est impliquée ?
- Quelle conduite à tenir ?

# Indices

---

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_en.pdf)

## Method of administration

For oral use.

Patients should be instructed to swallow the tablet(s) whole with or without food (see section 5.2). Due to the bitter taste, it is recommended that film-coated tablets are not chewed or crushed.

## *Effects of food*

Relative to fasting conditions, the administration of a single dose of Epclusa with a moderate fat (~600 kcal, 30% fat) or high fat (~800 kcal, 50% fat) meal resulted in a 34% and 21% increase in velpatasvir AUC<sub>0-inf</sub>, respectively, and a 31% and 5% increase in velpatasvir C<sub>max</sub>, respectively. The

Velpatasvir median peak concentrations were observed at 3 hours post-dose.

# La PK en pratique (fin)

---

- Risque d'une diminution de l'absorption → sous exposition au traitement
- Repas gras + SOF/VEL broyé + dosage au pic et résiduelle
- Cmax et Cmin satisfaisantes à 1 semaine et 10 semaines de traitement
- Charge virale indétectable à 12 semaines

# Conclusion

---

- **4** grandes étapes en pharmacocinétique
- ADME sont des phénomènes **contemporains** les uns des autres
- **5 principaux** paramètres PK associés (F, LPP, Vd, CL, T1/2)
- Indispensables en **pratique clinique**
- Paramètre PK : grandeur **dynamique**