

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

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

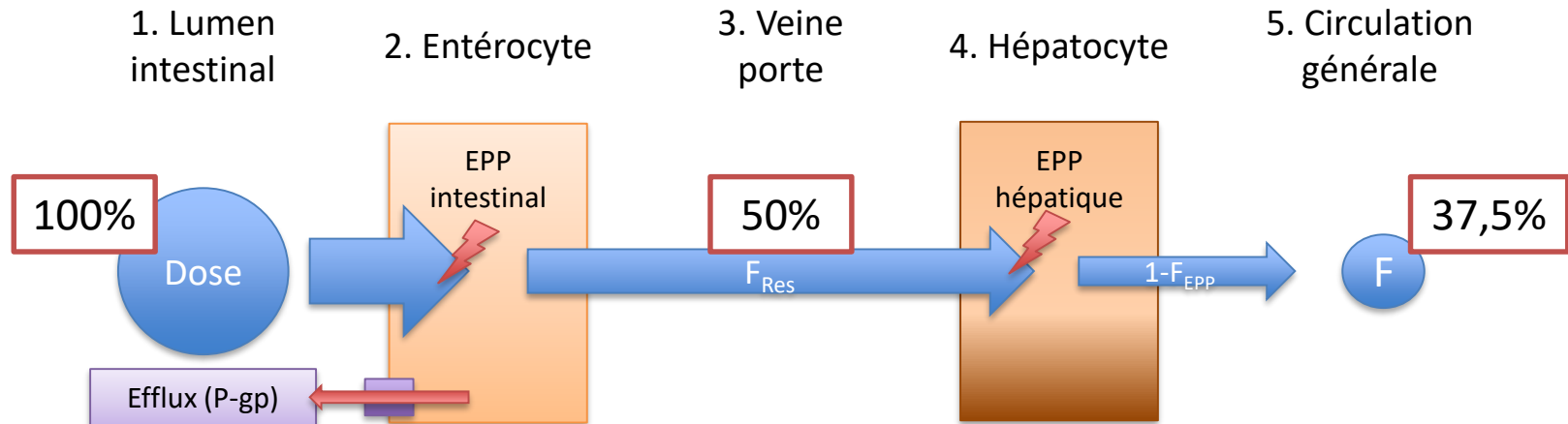
Quantification des phénomènes pharmacocinétiques au cours de l'ADME \Leftrightarrow **paramètres pharmacocinétiques** (Cl, Vd ...)

- 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

- 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

- 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)

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

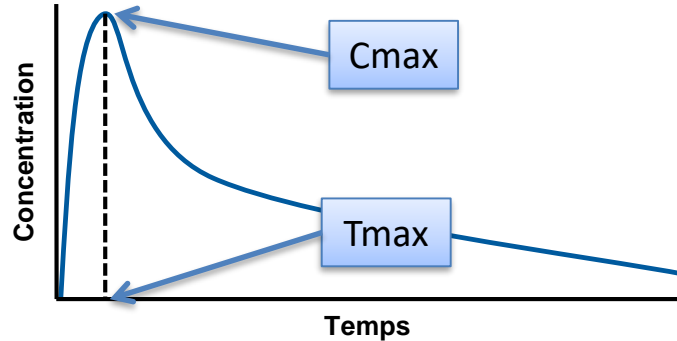
Le calcul de l'ASC nécessite de connaître les autres paramètres



Cf diapo « exposition »

Autres paramètres d'absorption

- 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 »)

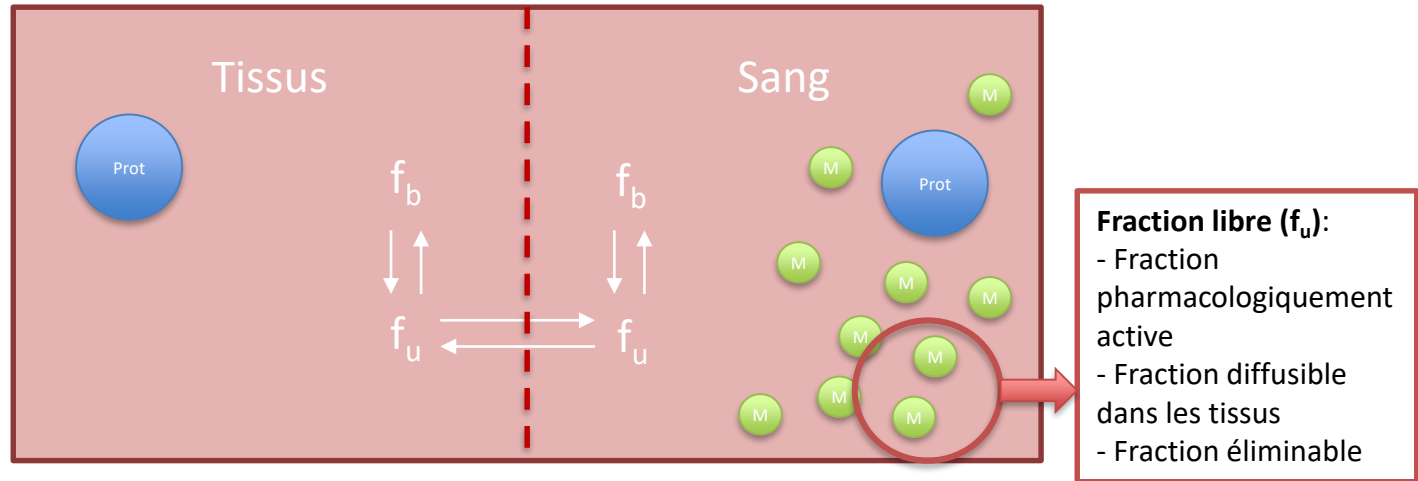


- Paramètres utiles car pour certains médicaments, l'efficacité et/ou la toxicité sont corrélées à la valeur de Cmax
 - Intérêt du dosage de la concentration au pic
 - Mais nécessite de connaître le Tmax pour réaliser le prélèvement au bon moment

Cf cours « suivi thérapeutique pharmacologique »

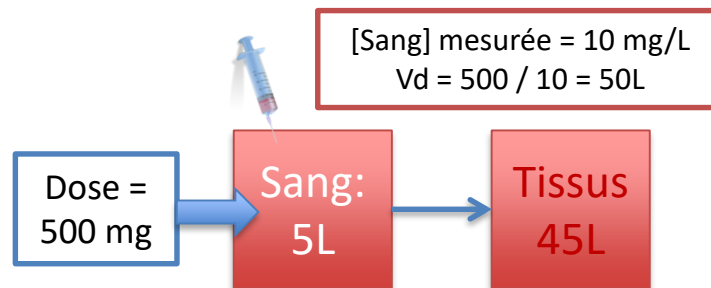
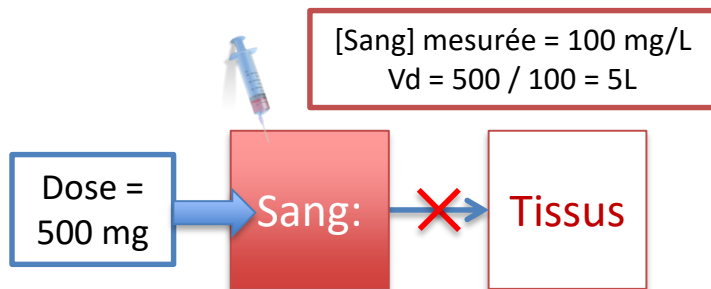
La liaison aux protéines plasmatiques **ADME**

- 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' **α -1-glycoprotéine acide**



La diffusion tissulaire

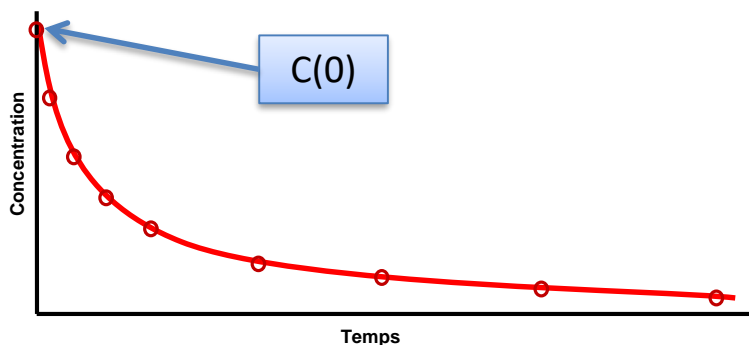
- Diffusion dans les tissus = **distribution**
 - Dépend des **CPC** du médicament, qui vont conditionner l'affinité pour un tissu
 - Influence des **transporteurs** (pompe d'influx / efflux) et des barrières physiologiques
- Mesure de la diffusion tissulaire par le **volume de distribution (Vd)**
 - Vd = 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 $C(0)$



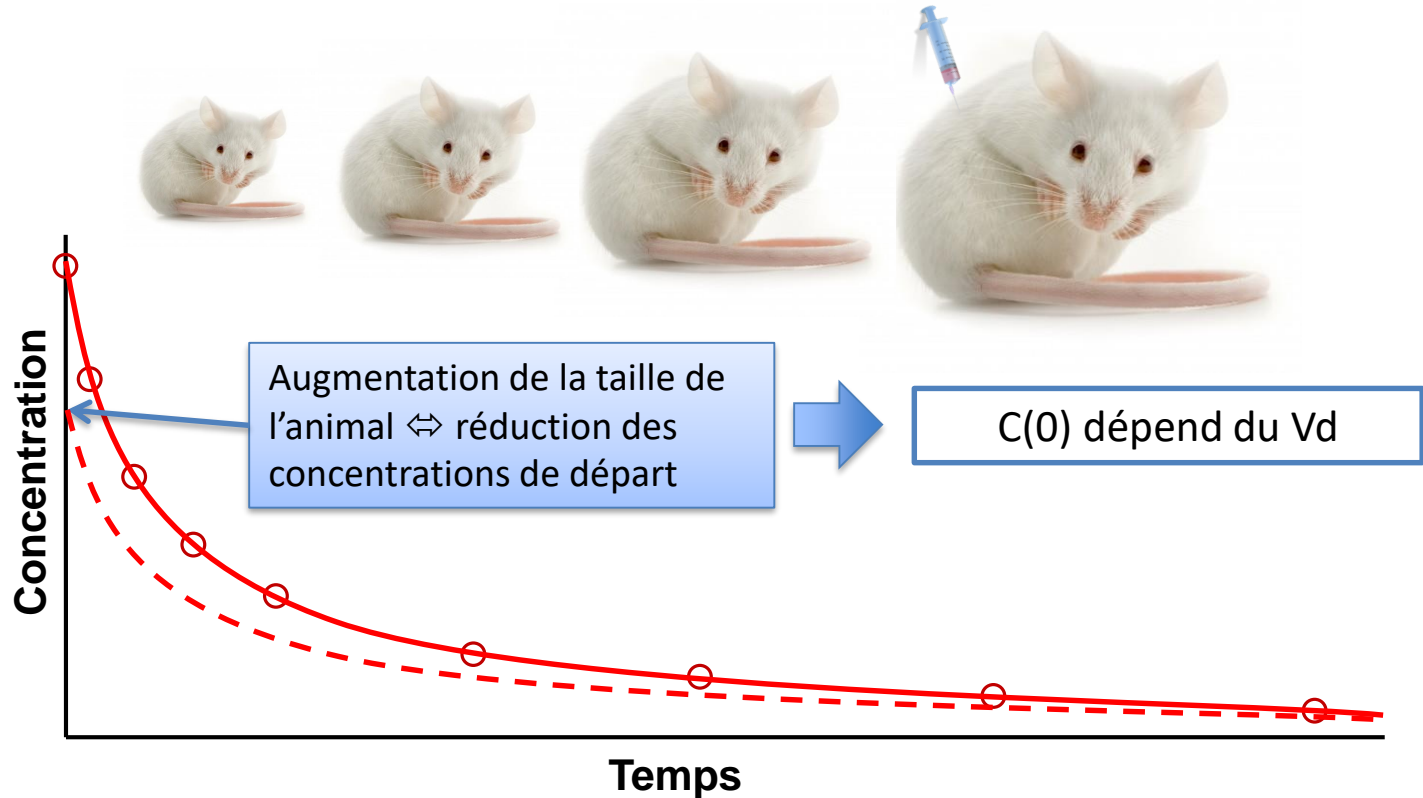
$$C(0) = \frac{DOSE}{Vd} \leftrightarrow Vd = \frac{DOSE}{C(0)}$$

IV

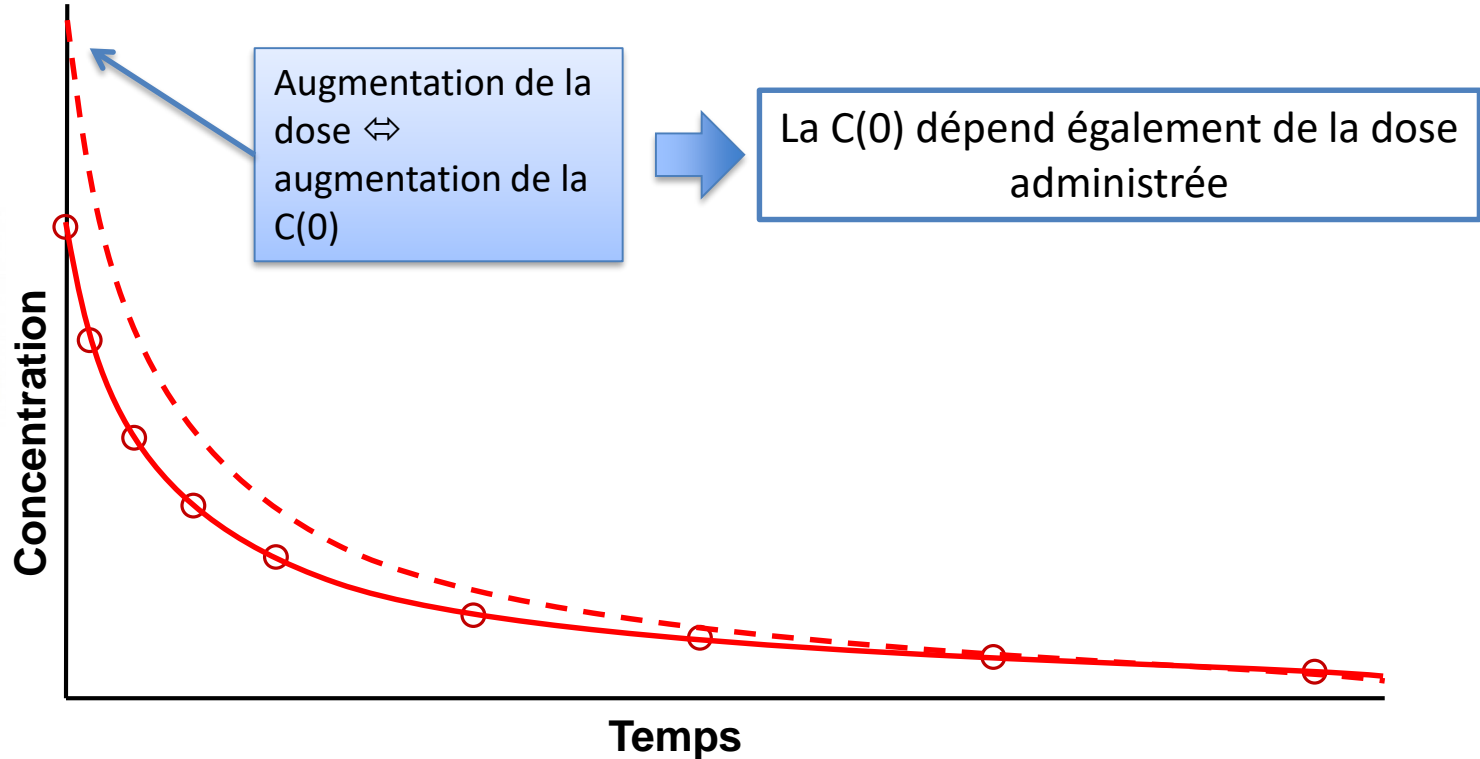


Il ne s'agit que d'une approximation du Vd car il faut évidemment quelque temps au médicament pour s'homogénéiser dans le sang et pour diffuser dans les tissus

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 aux phénomènes d'**induction** (↗ activité) et d'**inhibition** (↘ 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 , $PM < 60\,000\text{ Da}$
 - **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: excrétion 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

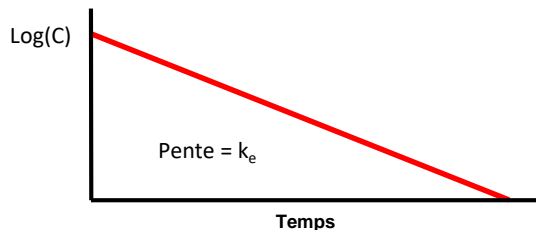
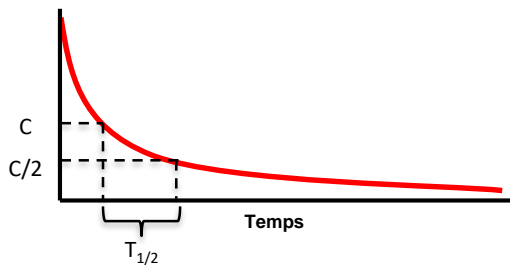
$$CL = k_e \times Vd$$

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

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

- **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:

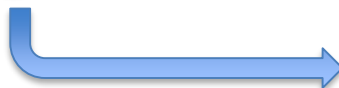
$$CL_{rénale} = \frac{U \cdot V}{P}$$

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

- Clairance rénale = somme de différents processus rénaux

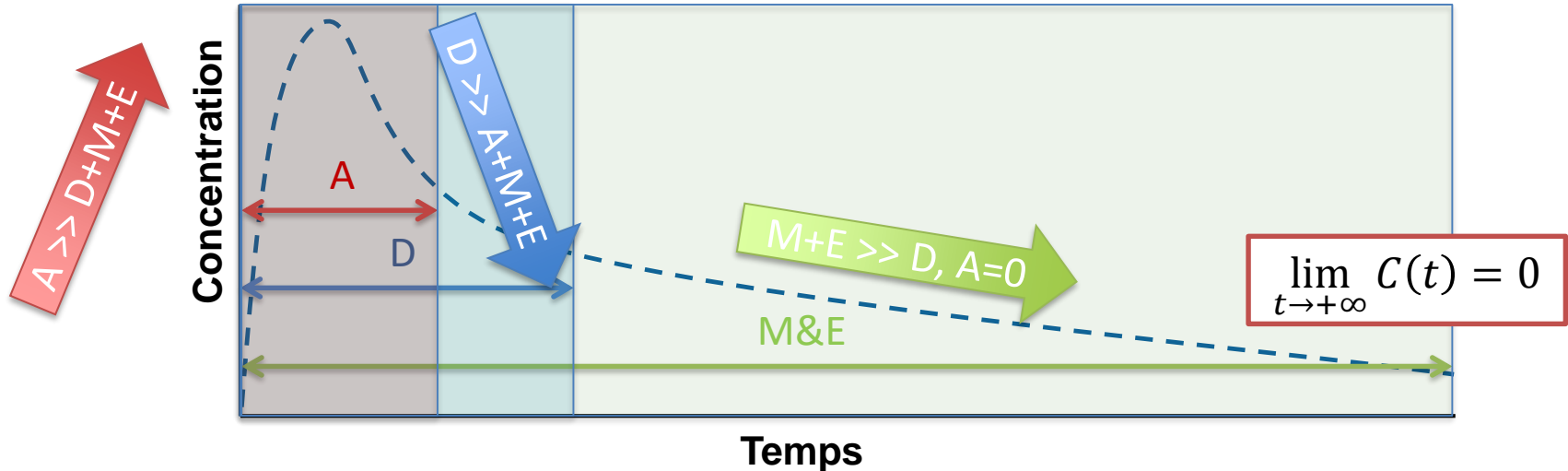
$$CL_{rénale} = CL_{filtration} + CL_{sécrétion} - CL_{réabsorption}$$

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



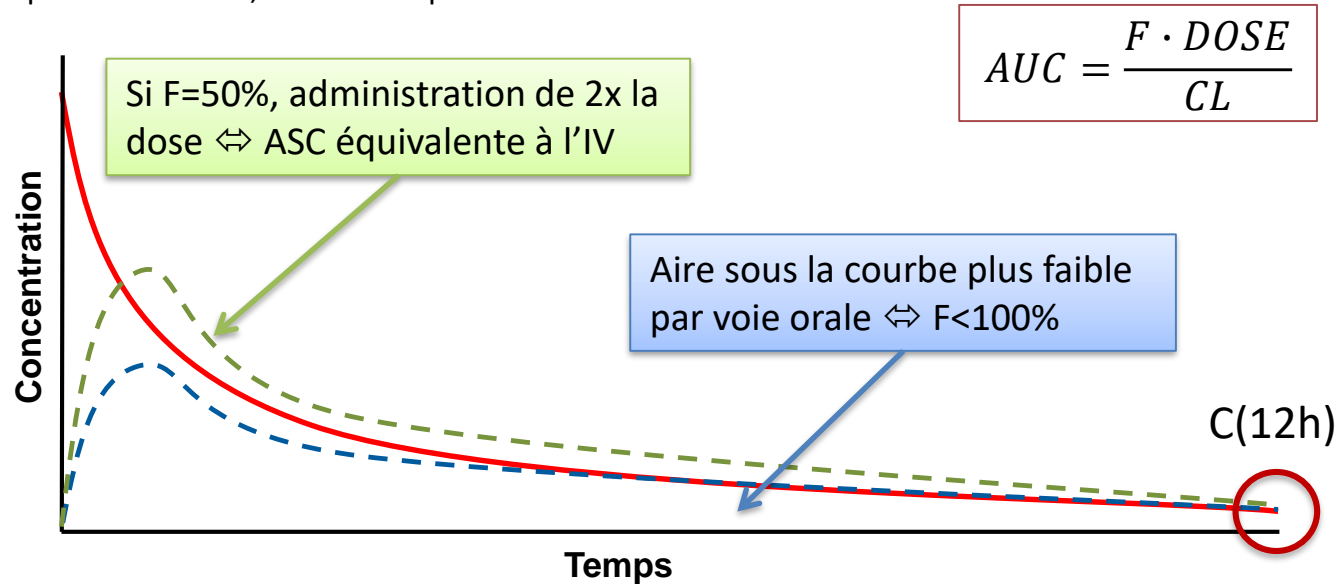
Lien entre les phases ADME

- 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



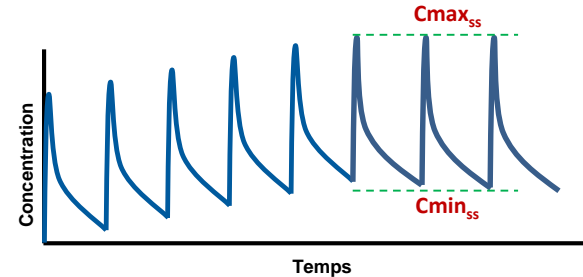
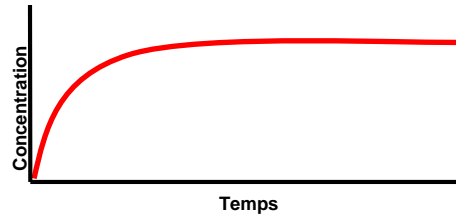
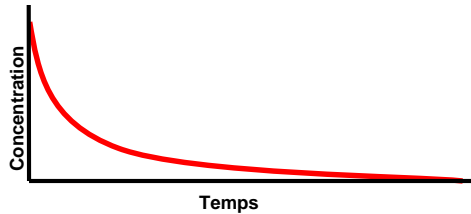
L'exposition

- **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

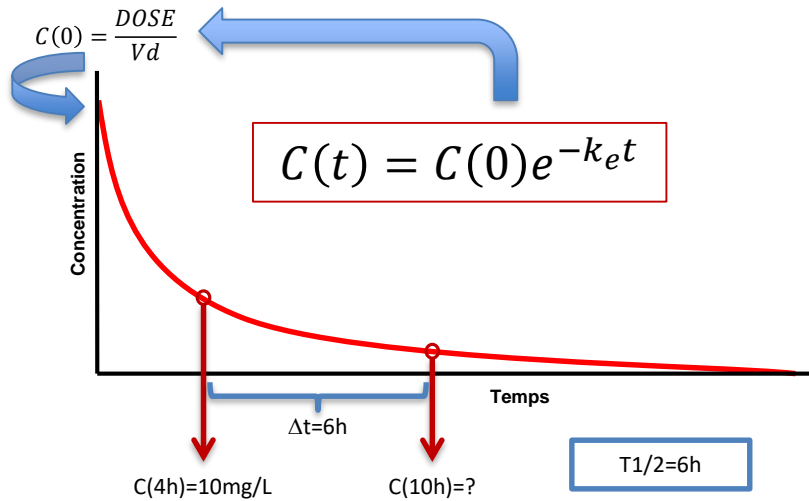
- Tout système tend vers un équilibre, y compris en pharmacocinétique
 - Équilibre des concentrations dans le sang et dans les tissus (\Leftrightarrow distribution)
 - Équilibre des concentrations plasmatiques en perfusion continue...
- En pharmacocinétique, l'équilibre (steady-state) est atteint en **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 »

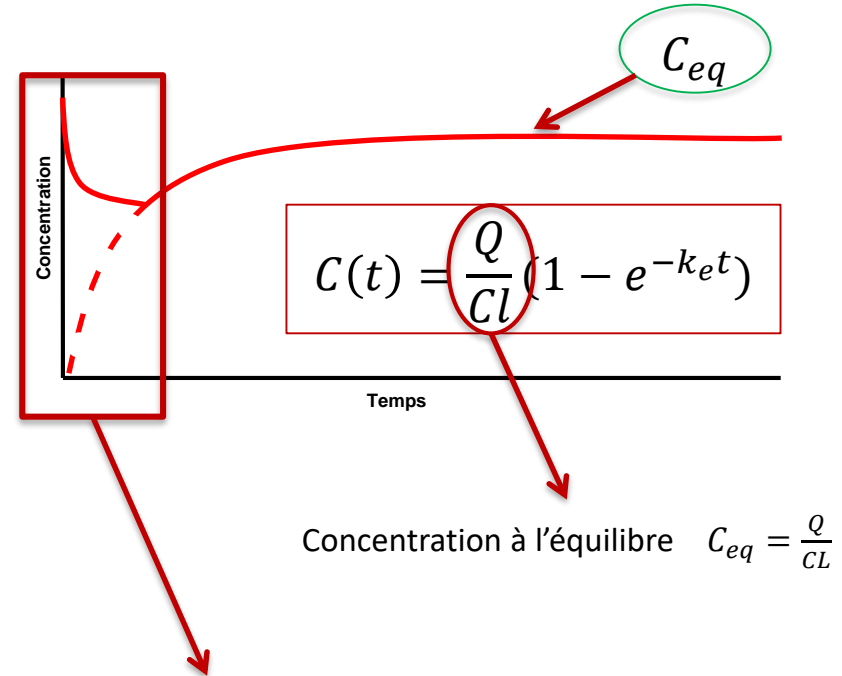
Profils pharmacocinétiques IV courants



$$C(10h) = C(4h)e^{-k_e \Delta t} \leftrightarrow C(10h) = C(4h)e^{-\frac{\ln(2)}{T_{1/2}} \Delta t} \leftrightarrow$$

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

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



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

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 ?



1

Allez sur wooclap.com

2

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

SYNTHÈSE

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

Pd 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 ciprofloxacin 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 ciprofloxacin est faible (20-30 %) et la ciprofloxacin 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 ciprofloxacin 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 : deséthylenciprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) et formylciprofloxacin (M4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in vitro* mais moindre que celle observée avec la molécule mère.

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

Élimination :

La ciprofloxacin 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

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–338

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**



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^a, T. Galperine^b, C. Flateau^c, R. Azria^d, S. Bonacorsi^e, F. Bruyère^f, G. Cariou^g,
E. Clouqueur^h, R. Cohenⁱ, T. Doco-Lecompte^j, E. Elefant^k, K. Faure^l, R. Gauzit^m, G. Gavazziⁿ,
L. Lemaître^o, J. Raymond^p, E. Senneville^q, A. Sotto^r, D. Subtil^s, C. Trivalle^t, A. Merens^u,
M. Etienne^{a,*}

Table 5. Treatment of documented male urinary tract infections.

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

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 $AUC_{0-\infty}$, respectively, and a 31% and 5% increase in velpatasvir C_{max} , 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**