



## Pharmacologie

# Devenir d'un médicament dans l'organisme

Date : 11 Mars 2019

Heure : H2

Typeurs

COGO CLEMENT

Correcteurs

HAURINE HABSIGER

Nom du prof. : A.

BOUSQUET-

MELOU

## Table des matières

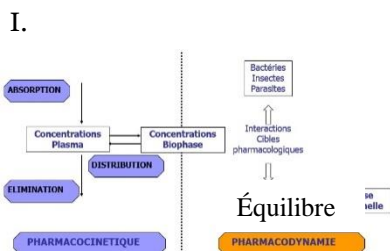
Introduction.....	1
I. Les profils de concentrations plasmatiques .....	1
A.Voie intra-veineuse.....	3
B.Voie extravasculaire .....	5
Décroissance des concentrations plasmatiques – Notion de temps et de demi-vie.....	6

## Introduction

La pharmacocinétique est l'étude de la cinétique de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'excrétion des médicaments et de leurs réponses pharmacologiques, thérapeutiques et toxiques. C'est donc l'étude de l'évolution au cours du temps des processus de prise en charge du médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique est l'étude de l'exposition de l'organisme au médicament et de ses relations avec les effets du médicament.

### Les étapes de la genèse d'un effet



### Les étapes de la pharmacocinétique

**Absorption :** Etapes qui conduisent le produit administré de son site d'administration jusqu'à la circulation générale.

**Distribution :** Répartition du produit administré dans l'organisme à partir de la circulation générale

**Métabolisme :** Ensemble des processus qui modifient les structures chimiques des composés administrés. Ce sont essentiellement des biotransformations hépatiques.

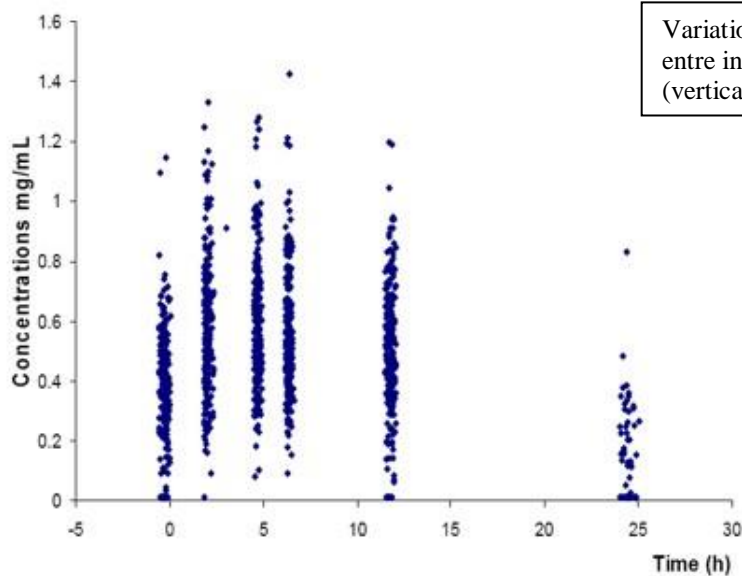
**Élimination :** Ensemble des processus qui permettent aux composés administrés de quitter l'organisme : excrétion (urinaire, biliaire/fécale, dans le lait etc.) ou métabolisation. Cependant une biotransformation peut également faire passer un composé inactif à l'état actif. On parle dans ce cas de bioactivation.

## I. Les profils de concentrations plasmatiques

Etapes	Paramètres PK
1 - Absorption	1 - <b>Biodisponibilité</b>
2 - Distribution	2 - <b>Volume de distribution,</b> <b>% de liaison aux protéines plasmatiques</b>
3 - Métabolisme	3,4 - <b>Clairance</b>
4 - Excrétion/Élimination	4 - <b>Temps de demi-vie</b>

Ces paramètres permettent de quantifier les étapes auxquels ils correspondent.

La pharmacocinétique permet de comprendre pleinement l'action d'un médicament et d'améliorer son efficacité. Elle permet de passer de l'administration **d'une quantité de substance active (la dose)** à une concentration de substance active dans le sang. Elle est influencée par de nombreux facteurs individuels parmi lesquels : l'espèce, l'alimentation, l'âge, le sexe, les éventuelles pathologies, l'environnement, et le comportement de l'animal à soigner.



### 1) Contrôle de la dose par les animaux eux-mêmes :

- Voie orale collective (alimentation ou eau de boisson) → dose non contrôlée par le prescripteur. Le problème est qu'il y a un facteur de 1 à 6 entre les animaux ayant plus ou moins accès à la nourriture selon la hiérarchie. L'eau de boisson est aujourd'hui plus utilisée car elle offre moins de compétition.
- Pour on d'endectocides (solution versée sur le dos) → même dose pour chacun mais le produit est réparti entre les animaux à cause des léchages mutuels. Jusqu'à 80% du produit est absorbé par voie orale. La substance n'est pas toxique mais les concentrations finales entre chacun sont différentes et l'efficacité en découlant également. Ex : ivermectine

## Profils de concentrations plasmatiques

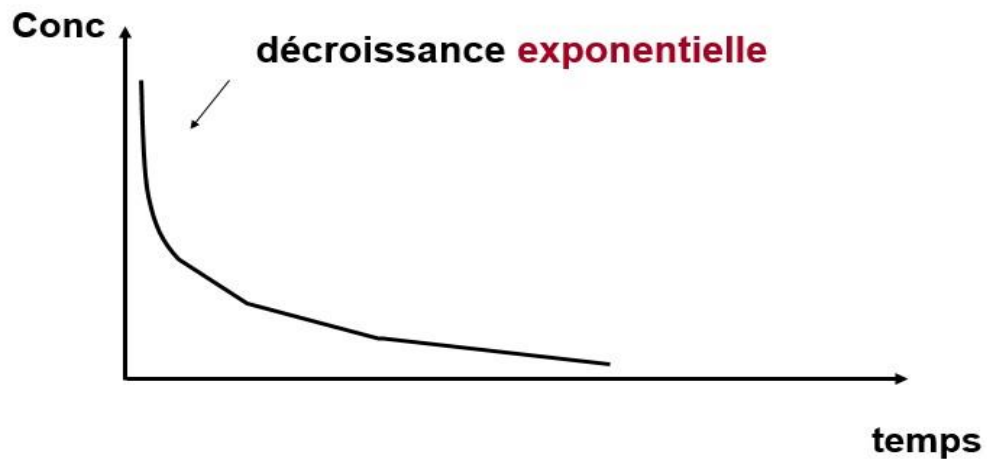
### A. Voie intra-veineuse

#### Bolus :

Le terme bolus (qu'on oppose à la perfusion) désigne une **dose de médicament que l'on doit administrer d'un seul coup**, souvent par voie IV en moins d'une minute. On court-circuite donc l'absorption et le profil de concentrations est dès le départ descendant.

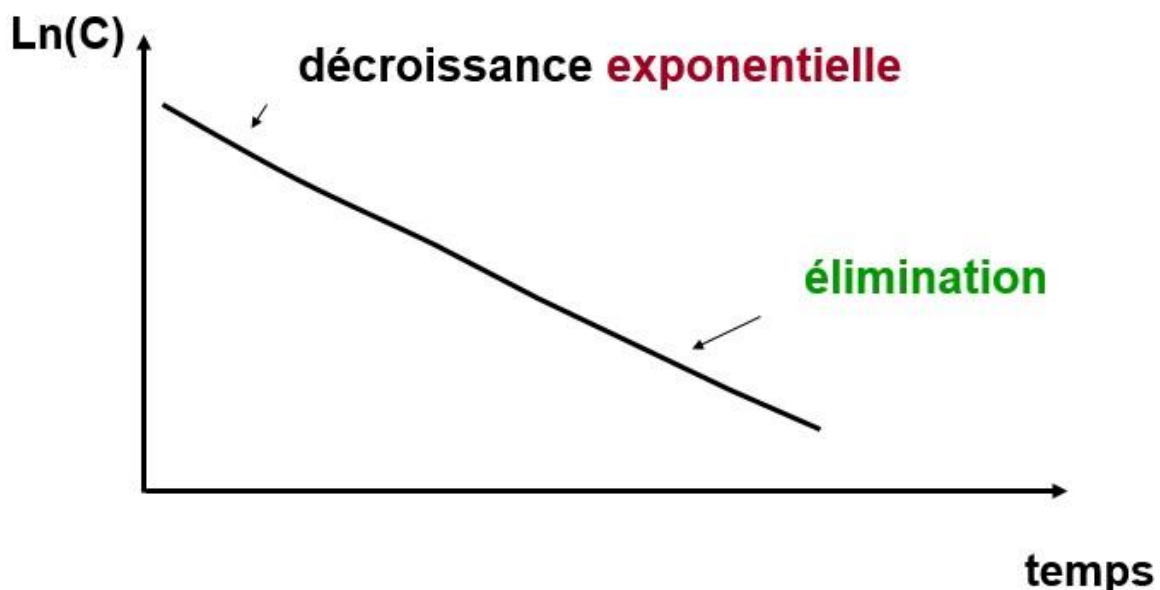
Les études pharmacocinétiques consistent à injecter une dose connue du médicament (par la voie voulue) et à faire des prises de sang à plusieurs intervalles de temps après l'administration. Les temps sont choisis selon le protocole. Par voie IV, on fait les premières prises de sang à 1 ou 2 min.

Dans le cas du bolus, la concentration est maximale au début et décroît ensuite au cours du temps. Elle décroît selon une allure spécifique à la décroissance des concentrations dans le sang : **la décroissance exponentielle**. Ceci est lié au fait que la vitesse du processus est de premier ordre : la vitesse est proportionnelle à la concentration du produit qui subit le processus.

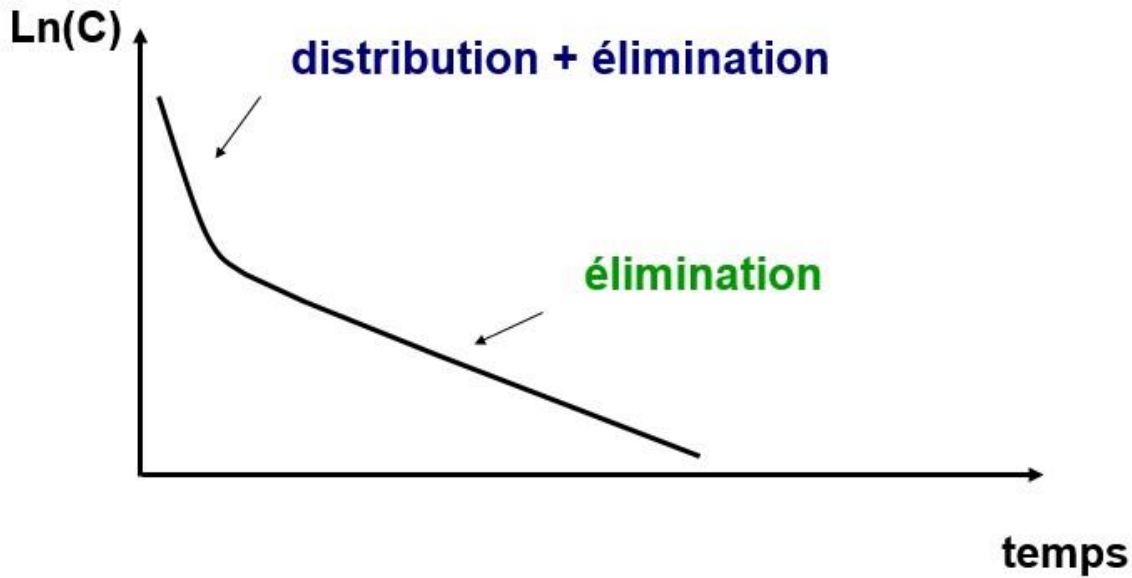


On sait qu'on a une décroissance exponentielle par observation graphique : avec le logarithme népérien des concentrations on peut linéariser la courbe. On obtient alors le graphique suivant:

La pente est due à l'élimination du médicament au fur et à mesure par l'organisme (plus le médicament est en grande concentration et plus il est éliminé → exponentielle)



Le processus biologique faisant que la concentration en médicament diminue dans le sang est **sa distribution et son élimination**. En réalité, on ne voit pratiquement jamais cette courbe linéaire. On va plutôt observer ce type de courbe:

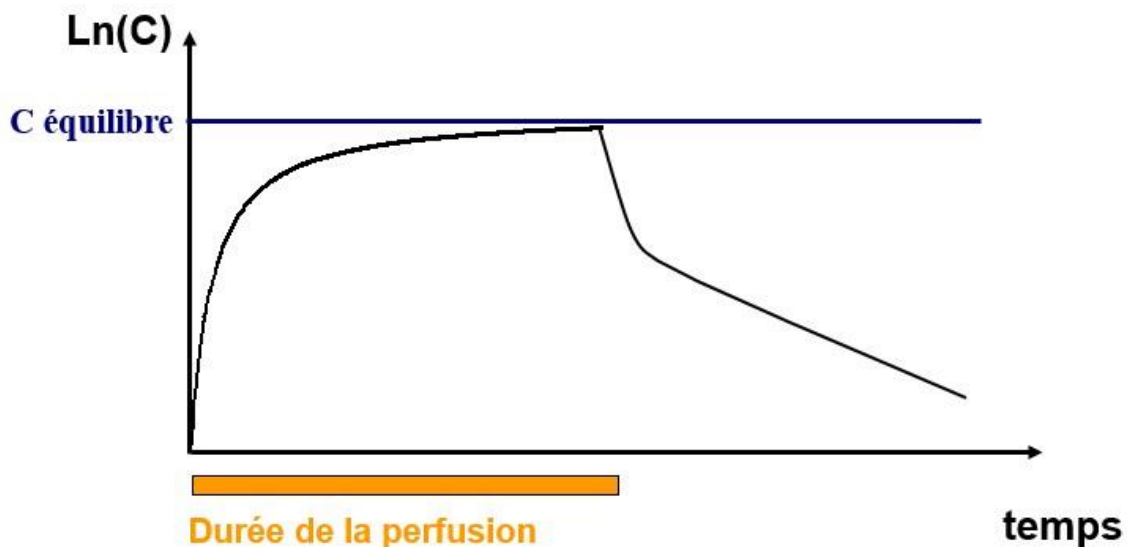


On observe donc 2 phases (rupture de pente) : une phase de décroissance rapide et une phase plus lente. Deux processus expliquent ce phénomène.

- La concentration chute rapidement au début car il y a des molécules qui sont distribuées dans des tissus (adipeux, myocarde...) et en parallèle, la circulation amène des molécules dans des organes qui vont les éliminer (foie et rein). Il y a donc un phénomène de distribution ET un phénomène d'élimination. **La distribution est réversible** (contrairement à l'élimination), c'est-à-dire que les molécules font des allers-retours entre la circulation sanguine et les tissus. Au bout d'un certain temps, un équilibre se crée : dans le sang, on a autant de molécule qui vont être distribuées que de molécules qui reviennent des tissus.
- Deuxième étape : la distribution a atteint son équilibre (par rapport au sang, le bilan de la distribution est nul c'est-à-dire que le sang récupère des molécules autant qu'il en distribue). Seule l'élimination permet la décroissance de la courbe à présent.

Les courbes très linéaires sans rupture de pente concernent les molécules qui ne peuvent pas être distribuées et qui sont seulement soumises à l'élimination. Cela concerne les molécules de grandes tailles (comme les polypeptides). Très peu de médicaments suivent ce modèle.

- **Perfusion :**

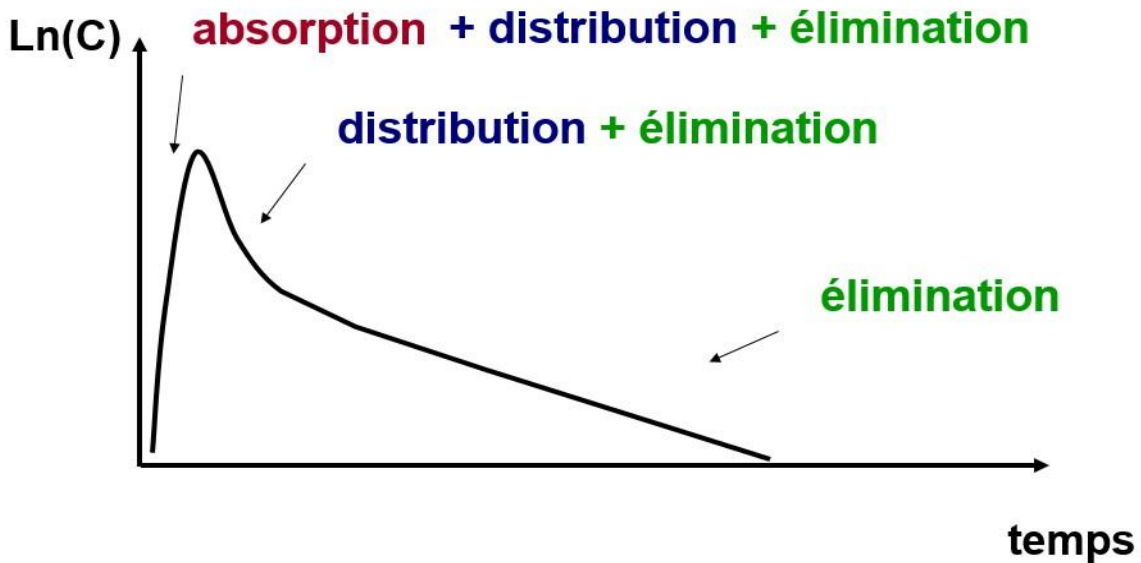


Durée de perfusion : **entrée à vitesse constante du médicament dans le sang**. Les concentrations augmentent dans le sang pendant cette durée : les produits s'accumulent. On atteint un palier dû au fait qu'un équilibre est atteint : **l'apport et l'élimination s'équilibrent** (les vitesses d'entrées et d'élimination du produit sont égales).

Perfuser plus ou moins vite conditionne le niveau de l'équilibre, mais pas la vitesse où on l'atteint.

Quand on arrête la perfusion, la concentration en médicament diminue selon le même profil que celui du bolus.

## B. Voie extravasculaire



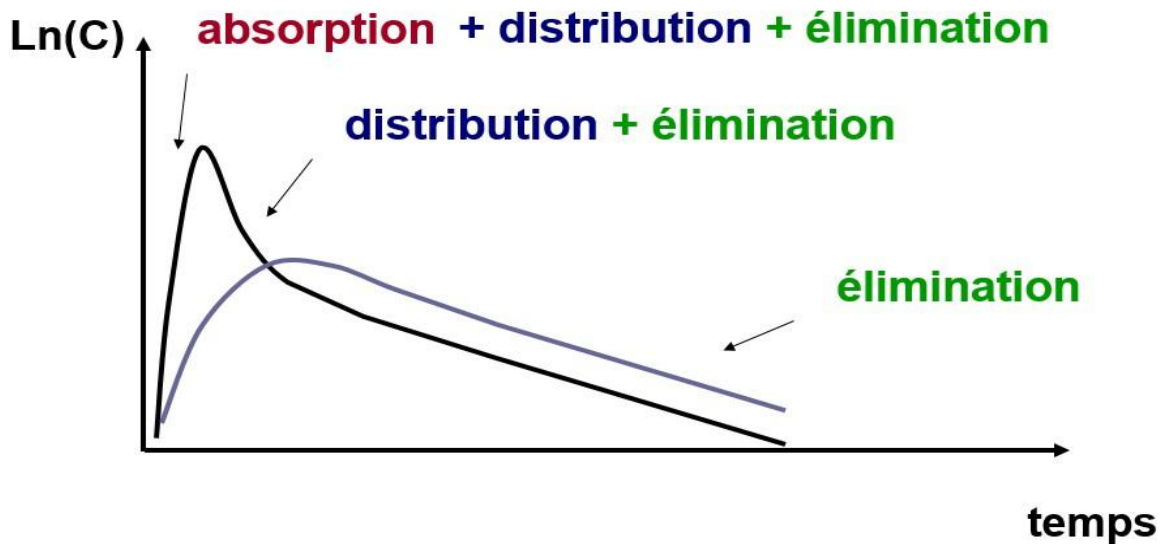
3 phases sont observées pour ce graphique :

- Absorption, élimination, distribution
- Distribution, élimination
- Élimination

Pour un même médicament, on peut avoir des profils de concentration différents (excipients différents, différence entre comprimé et gélule...).

Une fois dans le sang, la molécule est prise en charge de la même façon donc l'élimination et la distribution ne changent pas. C'est donc le **processus d'absorption uniquement qui modifie l'allure de la courbe**.

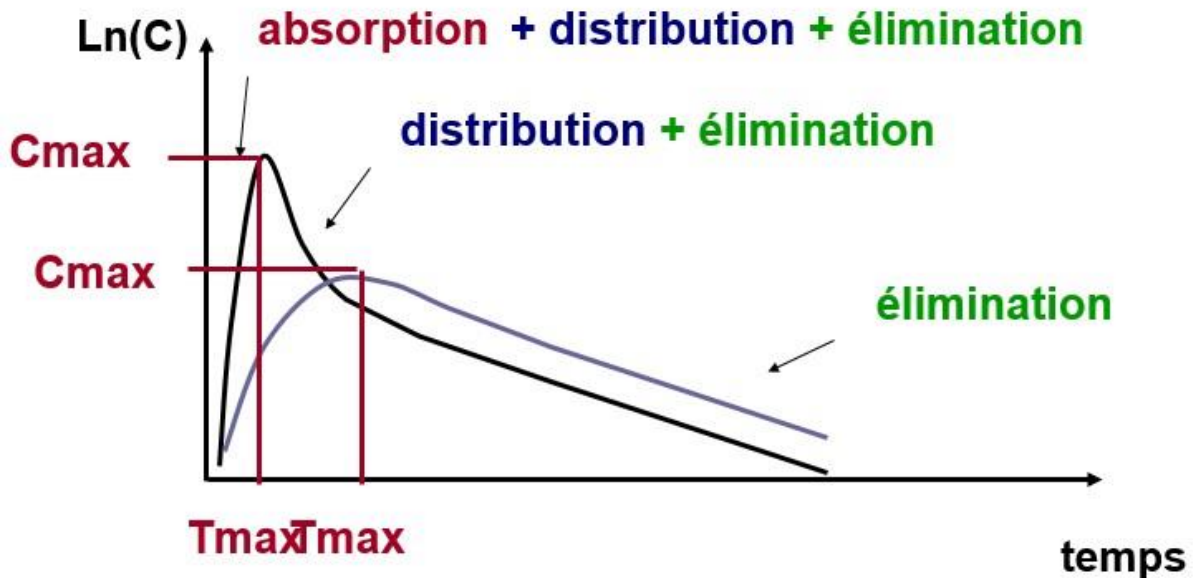
Exemple :



Dans ce cas, la vitesse d'absorption est modifiée entre les deux formulations du même médicament. La courbe noire présente des vitesses d'absorption plus rapide.

Pas de distribution visible pour la courbe bleue car la distribution trouve son équilibre avant que l'absorption ne soit finie (due à une absorption lente).

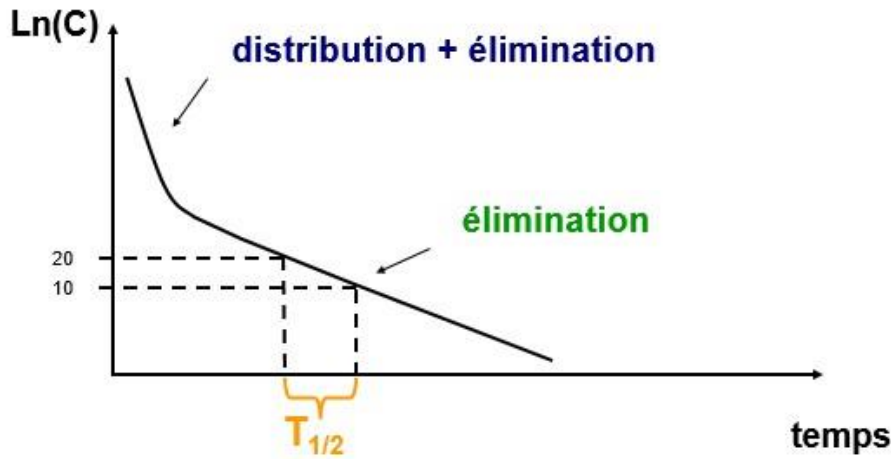
Lors d'administrations par voies extravasculaires, on décrit un pic de concentration de la molécule. La hauteur du pic correspond à  $C_{\text{max}}$ . Pour un processus plus lent, le pic de concentration est plus bas et retardé dans le temps.



## Décroissance des concentrations plasmatiques – Notion de temps et de demi-vie

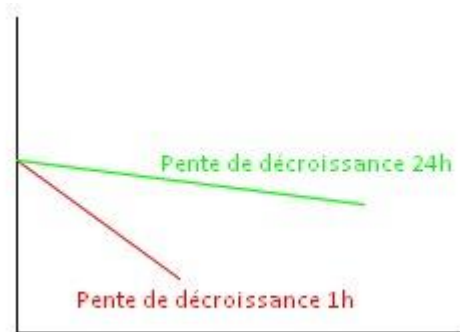
Pour un médicament le temps de demi-vie est le temps nécessaire pour **diviser par deux les concentrations plasmatiques** lorsque l'équilibre de distribution est atteint.

C'est parce que les profils de décroissances sont exponentielles qu'on peut définir **un temps de demi-vie unique et constant pour chaque médicament**.



Les vitesses de décroissances diminuent au cours du temps. On peut les obtenir graphiquement en traçant les tangentes en chaque point de la courbe de décroissance de la concentration du médicament.

Le temps de demi-vie est interprété pour donner une information sur la vitesse à laquelle le médicament est éliminé. Plus le temps de demi-vie est grand, moins la pente de décroissance est élevée et plus la molécule met du temps à être éliminée. Exemple sur le graphique avec un temps de demi-vie de 1h ou de 24h.



### Interprétation :

- Le temps de demi-vie renseigne sur la vitesse avec laquelle le médicament quitte l'organisme.
- C'est un paramètre hybride qui est influencé par la distribution et l'élimination.
- Il a une valeur descriptive (on peut en déduire plein de choses) mais non explicative (on ne peut pas savoir avec ce paramètre pourquoi le profil de concentration est tel qu'il est).

### Utilisation :

- Lors d'une administration multiple, cette valeur permet de renseigner sur l'importance de l'accumulation du médicament, sur l'importance des fluctuations des concentrations une fois qu'on est à l'équilibre (on peut prédire si les fluctuations entre le max et le min seront grandes ou pas) et sur la vitesse d'atteinte de l'état d'équilibre
- Conditionne la longueur de l'intervalle entre 2 prises du médicament



Franchement copromos essayez de chercher des noms que vous connaissez sur Google images ça peut donner des choses super intéressantes n'est-ce pas Braubrau ?