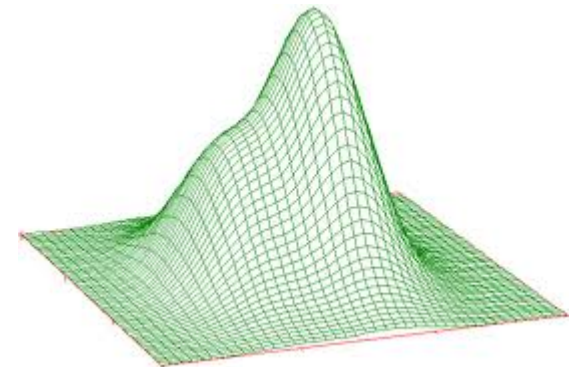


Eléments de pharmacocinétique

Cours présenté par: Segueni Narimane
Maître de conférences en pharmacochimie

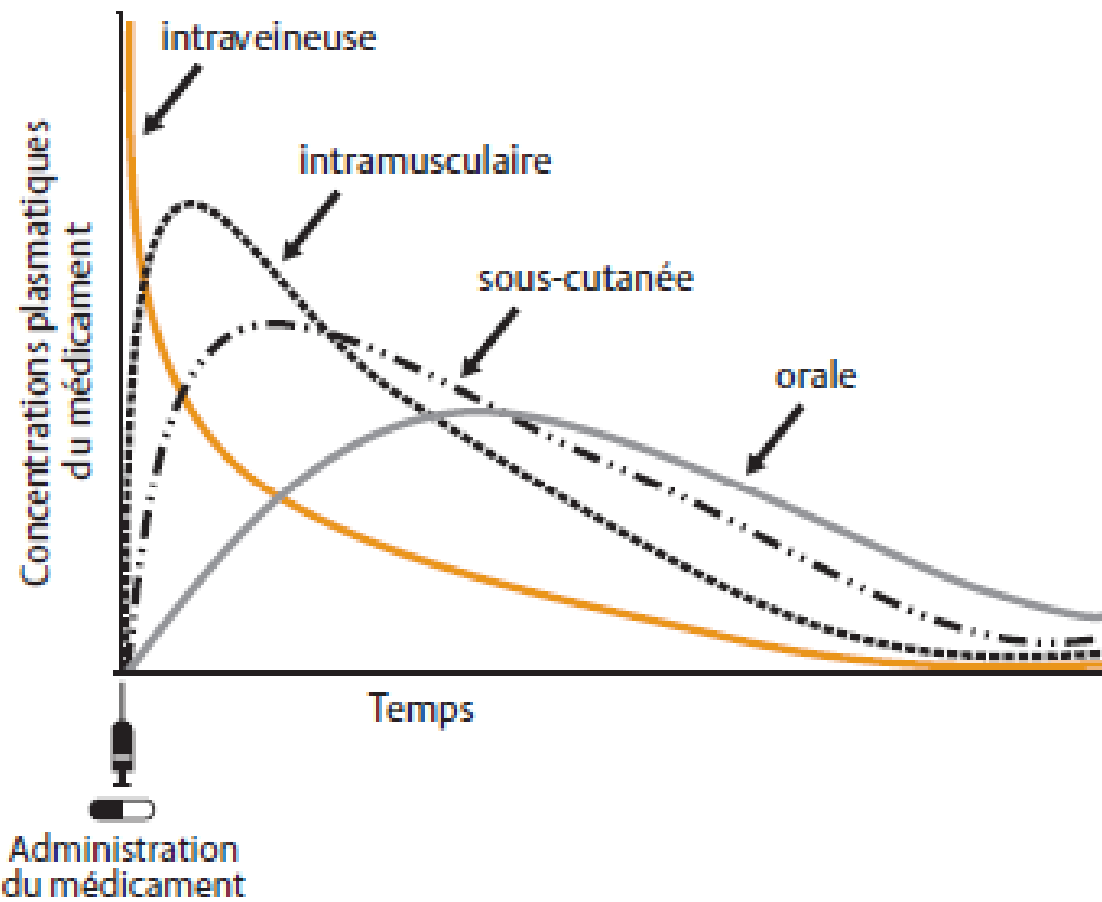


Notion de biodisponibilité:

○ *Aire sous la courbe ASC: (AUC = area under curve)*

- Correspond à l'intégral de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini.
- S'exprime en masse mg ou g x heure / litre.
- Cette surface est utilisée pour déterminer la biodisponibilité.





Représentation graphique de la cinétique plasmatique selon la voie d'administration du médicament.



○ Biodisponibilité:

-Notion en rapport avec la résorption du médicament

○ Définition:

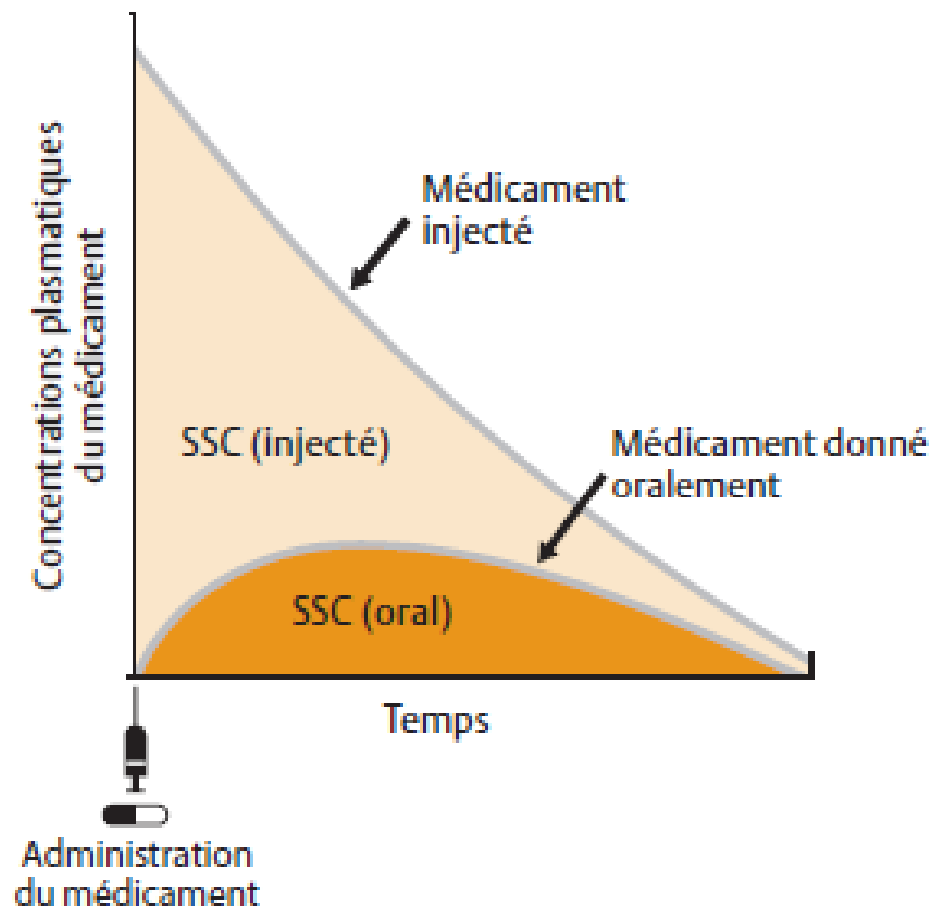
La biodisponibilité correspond à la fraction ou au pourcentage de la dose d'un médicament qui rejoint la circulation systémique.

○ Calcul de la biodisponibilité:

Ce paramètre est généralement mesuré en comparant l'ASC des concentrations plasmatiques en fonction du temps obtenue par la voie d'administration considérée par rapport à l'ASC obtenue après une administration IV.



$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{SSC (oral)}}{\text{SSC (injecté)}} \times 100$$



Concept de biodisponibilité d'un médicament. Concentrations plasmatiques d'un médicament en fonction du temps à la suite de son administration au temps 0 par voie orale ou intraveineuse. SSC: Surface sous la courbe.

-La biodisponibilité totale ou maximale (100%) est donc obtenue après administration intraveineuse.

-Il est possible de **comparer** de cette façon **plusieurs préparations commerciales** contenant des **quantités équivalentes** de la **même molécule**.

-la **biodisponibilité** permet **d'évaluer l'intérêt** d'une voie d'administration **par rapport à la voie IV**



Remarque:

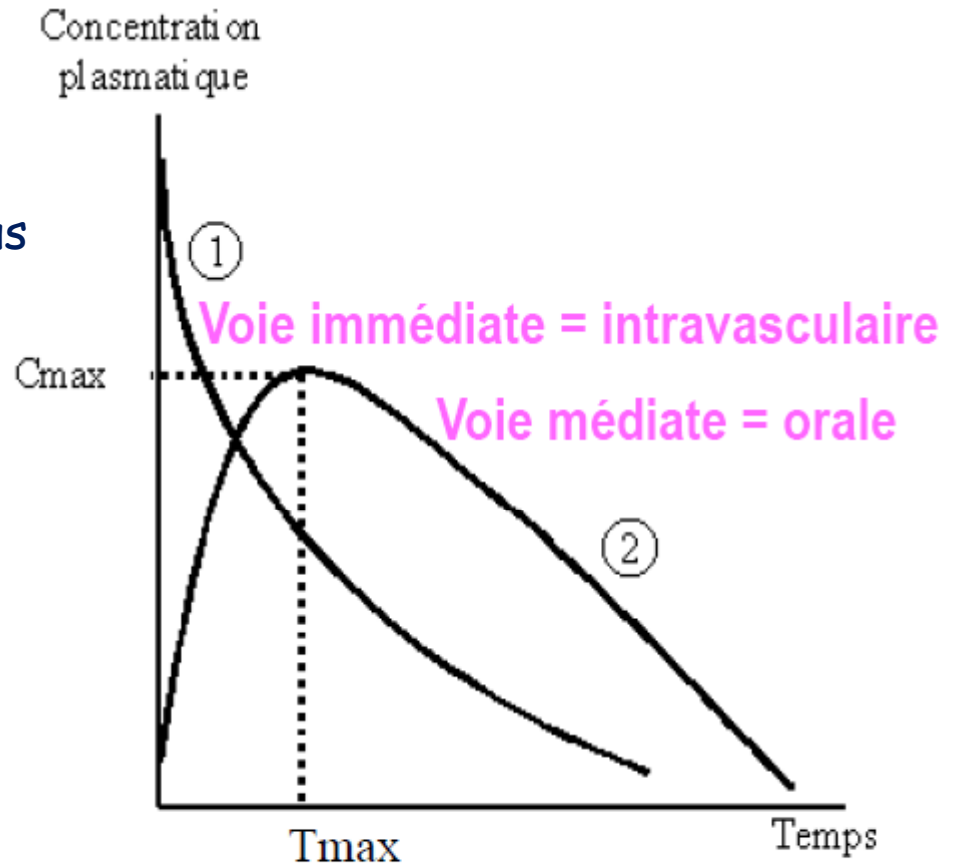
la courbe permet de déterminer en plus de l'ASC:

-*Temps maximal:*

Délais d'obtention de la concentration plasmatique maximale.

-*Concentration maximale:*

Concentration plasmatique maximale obtenue au temps T_{max} après administration du médicament.



○ *Notion de bioéquivalence:*

La bioéquivalence correspond à une cinétique plasmatique identique et à une même aire sous la courbe et de mêmes C_{max} et T_{max}



✓ *Facteurs de variation:*

La biodisponibilité varie en fonction de plusieurs paramètres:

- caractéristiques physico-chimiques du principe actif et de sa forme de présentation (phase biopharmaceutique)
- caractéristiques métaboliques (intestin, foie, enzymes salivaires) du malade qui reçoit le médicament.
- Facteurs physiologiques (âge, alimentation...)
- Facteurs pathologiques (insuffisance hépatique ou rénale.....)



Remarque:

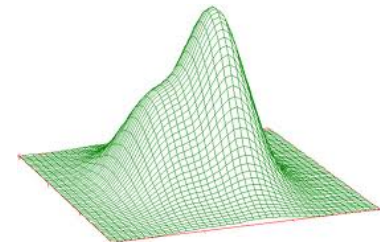
- La biodisponibilité est un élément très important pour la détermination de la posologie.



6-Volume de distribution (Vd):

- appelé volume **apparent** de distribution
- Volume fictif représentant la capacité de diffusion dans les tissus (pas de rapport avec les volumes physiologiques).
- **Définition:**
- Volume nécessaire pour que la concentration du médicament soit équivalente à la concentration plasmatique.

$$\text{Volume} = \frac{\text{Quantité dans l'organisme au temps } t}{\text{Concentration plasmatique au temps } t}$$

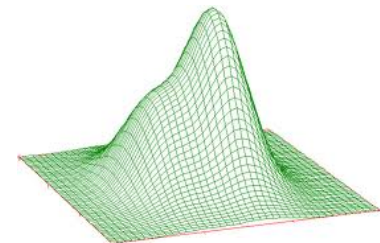


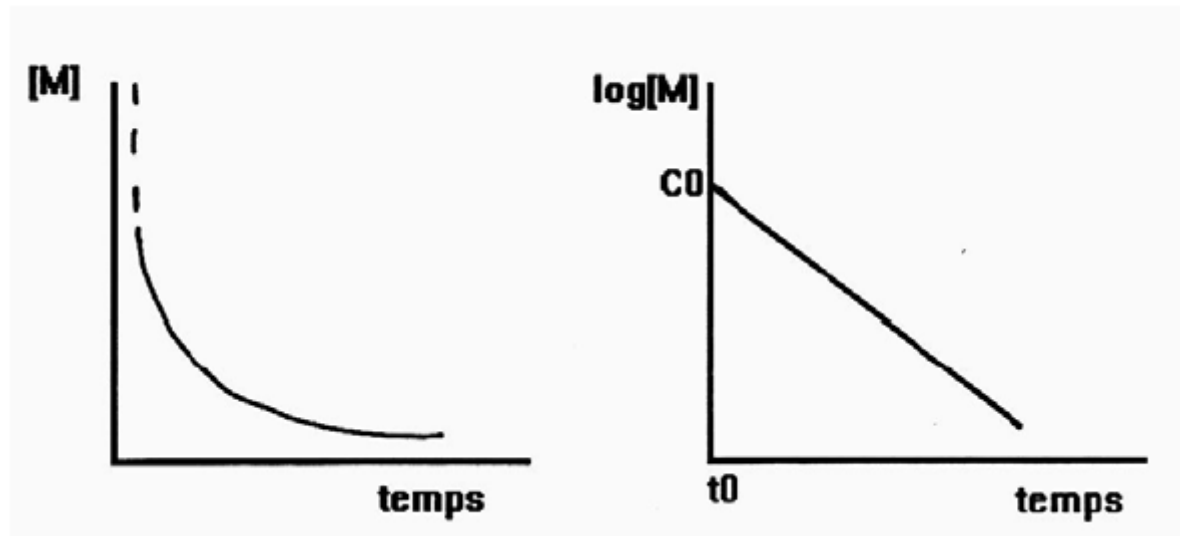
Calcul du Vd:

Le Vd se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

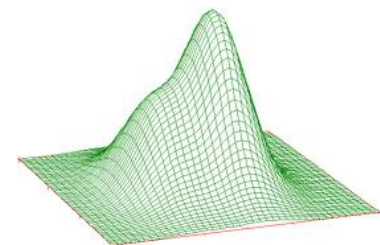
En pratique:

- La Concentration plasmatique à l'équilibre est estimée comme étant la concentration plasmatique théorique au temps 0.
- Cette concentration (C_0) est calculée par extrapolation à l'origine de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques mesurées après une injection IV d'une quantité connue du médicament.



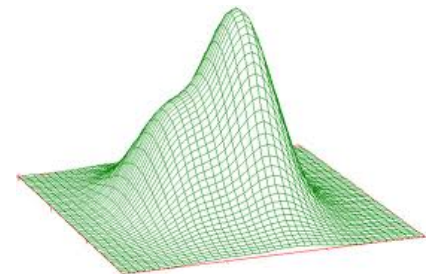


$$V_d = \frac{\text{Quantité injectée}}{C_0}$$

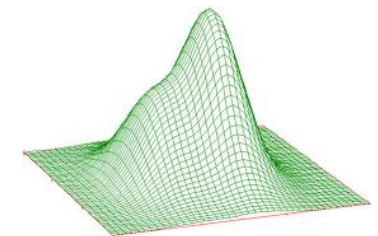
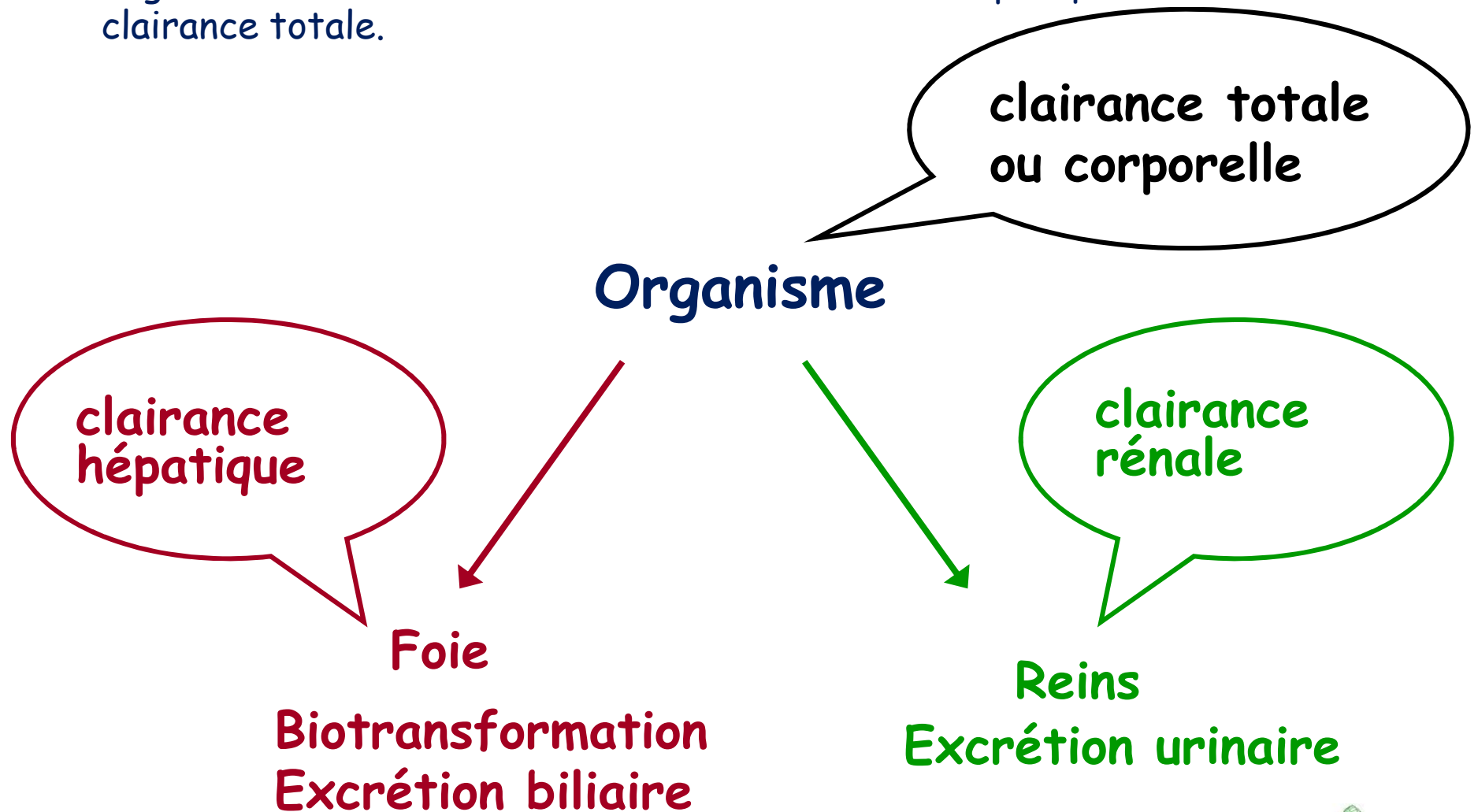


Quantification de l'élimination : clairance:

- La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance
- La clairance définit le volume théorique de plasma débarrassé du médicament par unité de temps.
- La **clairance** a la dimension d'un **débit**
- Elle s'exprime en : $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ou $\text{l}\cdot\text{h}^{-1}$
- Selon que la concentration plasmatique d'un médicament diminue à cause d'une **transformation métabolique** ou d'une **élimination**, on parlera de **clairance hépatique** ou **rénale**.



• Pour une molécule éliminée en partie intacte par les reins et en partie dégradée: on additionne les clairances rénale et hépatique en une clairance totale.



- La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale pulmonaire, etc.

✓ Calcul de la clairance:

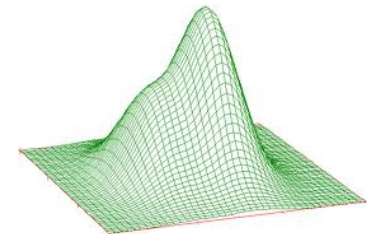
$$C_T = k_e V_d$$

$$C_T = \frac{0,693 V_d}{t_{1/2}}$$

$$Cl_{\text{totale}} = \text{Dose}_{\text{iv}} / AUC_{(\text{plasma, sang})}$$



une administration IV est requise

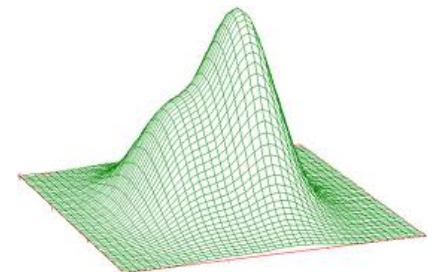


- Constante d'élimination:

- Indique la vitesse à laquelle le principe actif est éliminé de l'organisme
- La constante d'élimination dépend de la clairance et du volume de distribution :

$$K_e = \frac{\text{clairance}}{V_d}$$

- La clairance totale est la fraction du volume apparent de distribution (V_d) qui est totalement épurée par unité de temps.



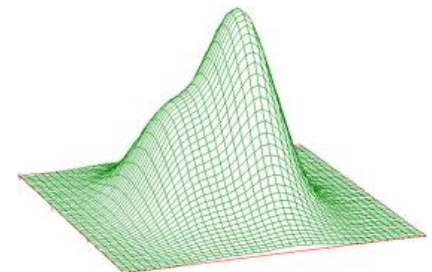
- La demi-vie plasmatique:

- C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique active d'un médicament diminue de moitié.
- La connaissance de ce paramètre permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0,693}{K_e}$$

$$\text{D'où } t_{1/2} = 0,693 \frac{V_d}{\text{clairance}}$$

K_e : constante d'élimination
 V_d : volume de distribution
 Cl_t : clairance totale



- Cas d'une décroissance mono-exponentielle

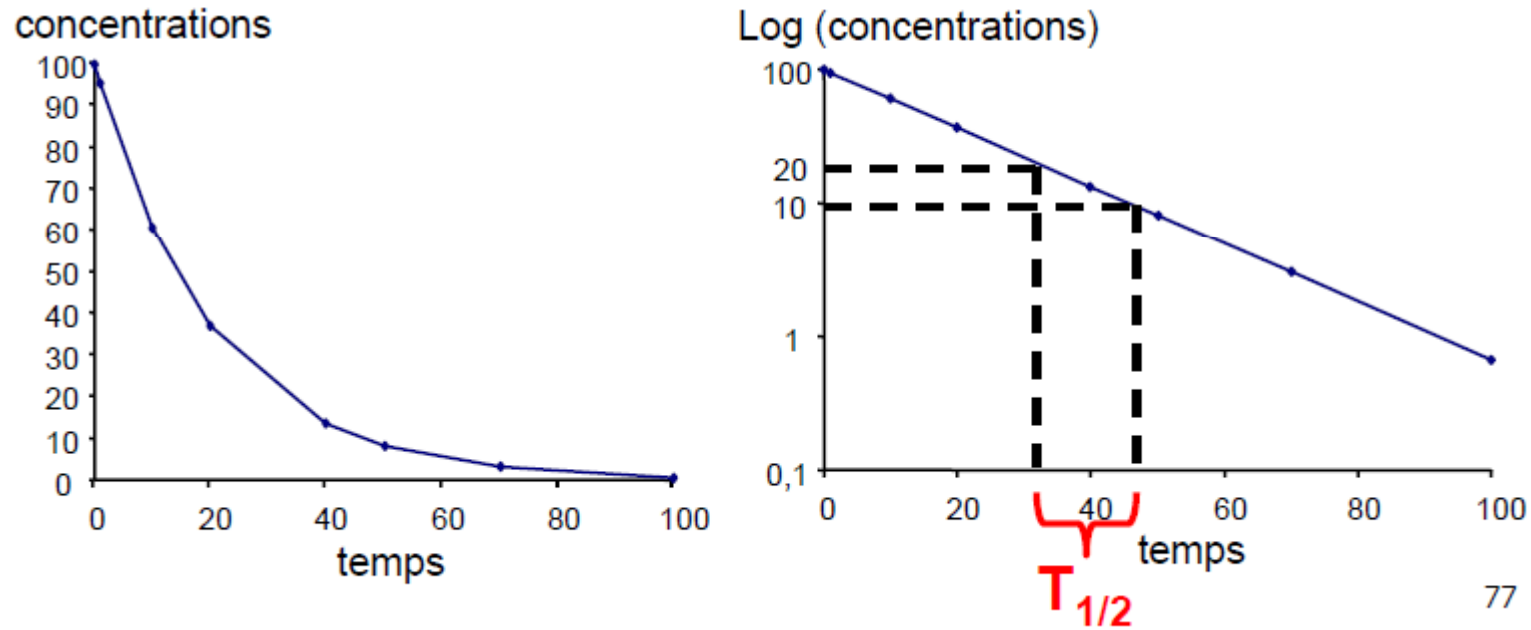
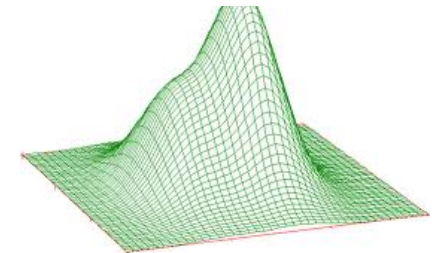


figure-3: détermination du $t_{1/2}$



- Règle des 7 $t_{1/2}$:

- C'est le temps nécessaire pour qu'un médicament soit complètement éliminé. C'est-à-dire à une concentration inférieure à 1%.

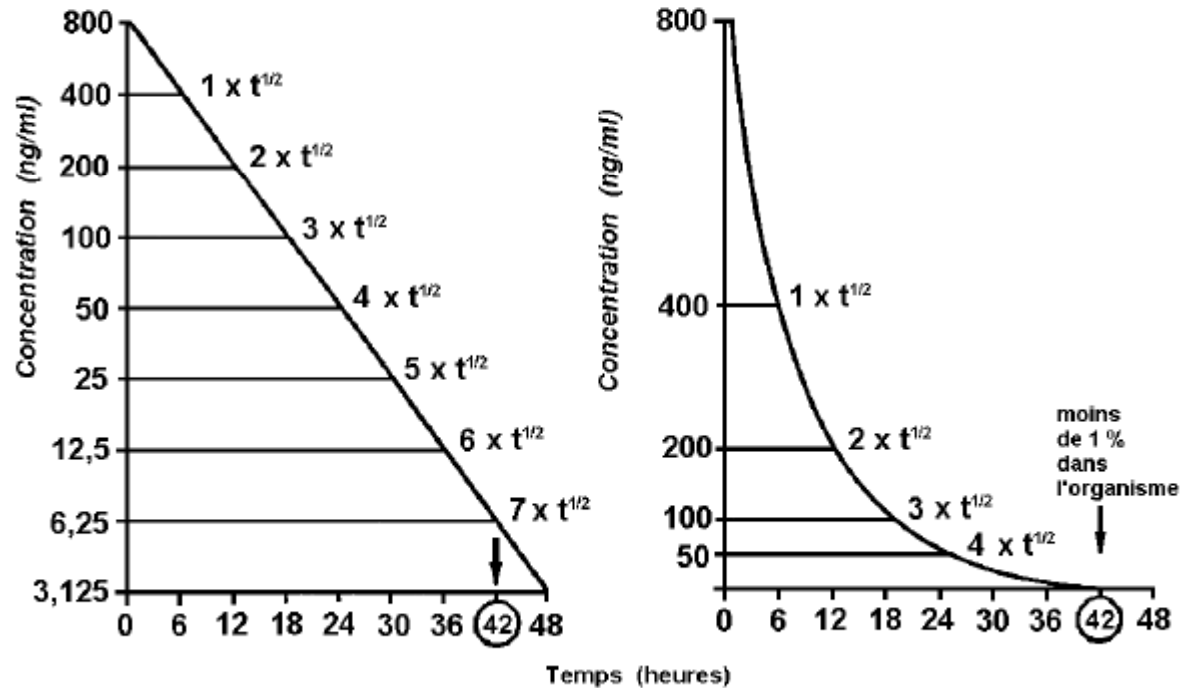
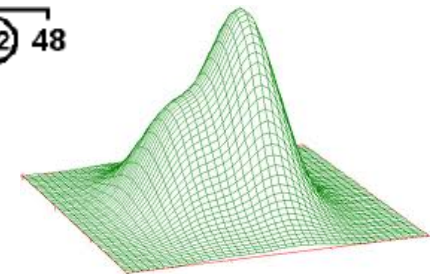


figure-4: règle des 7 $t_{1/2}$



Nombre de t1/2

% de médicament éliminé

1

50

2

75

3

87,5

4

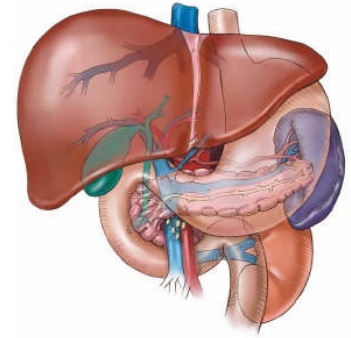
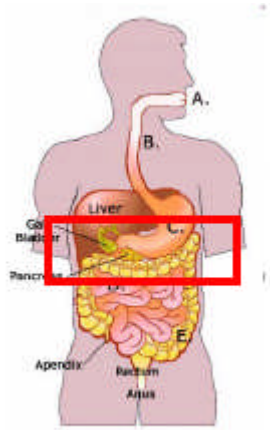
93,75

5

97

6

98,5



Merci pour votre attention

