

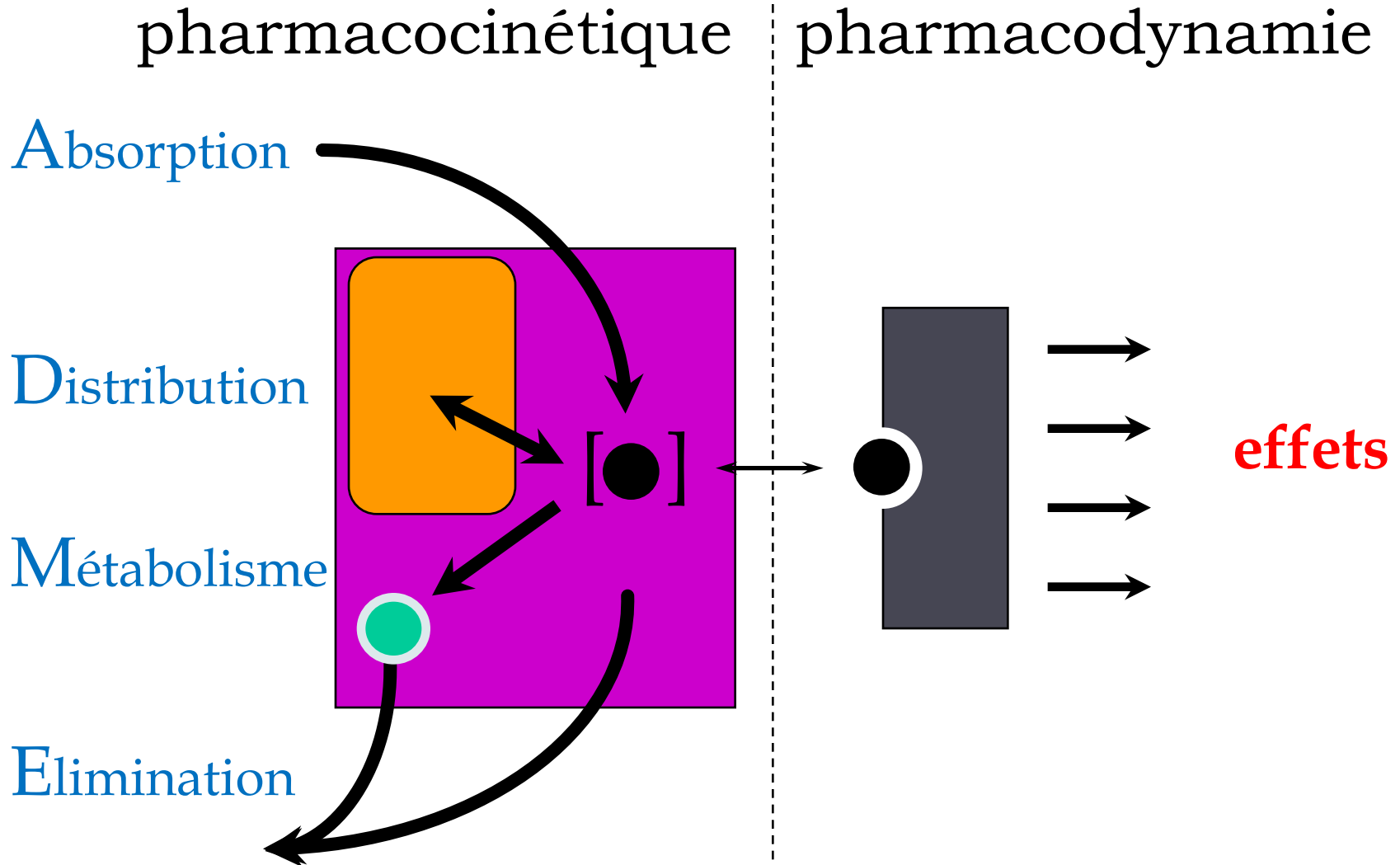
**Faculté de médecine  
Département de médecine  
pharmacologie**

# **Paramètres pharmacocinétiques**

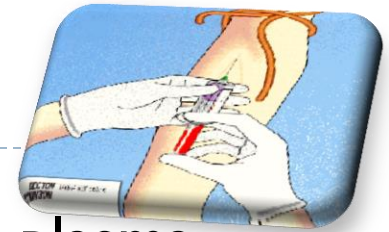
**Dr SALEH**

06/08/2016

# I. INTRODUCTION



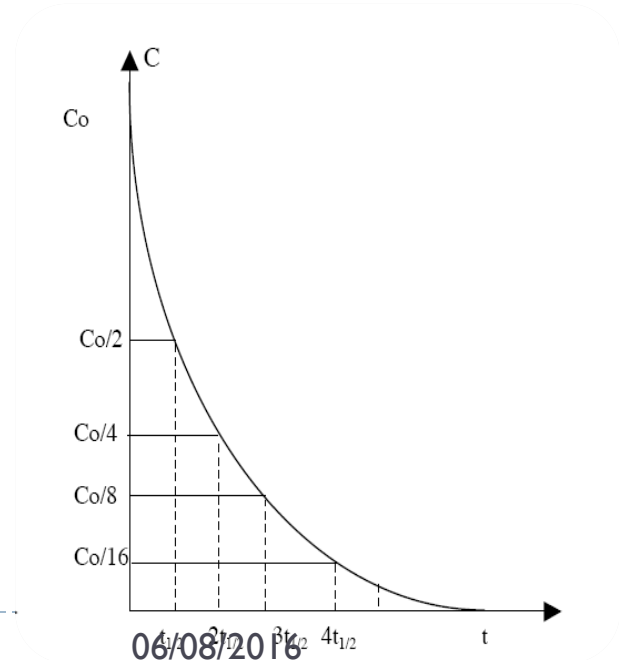
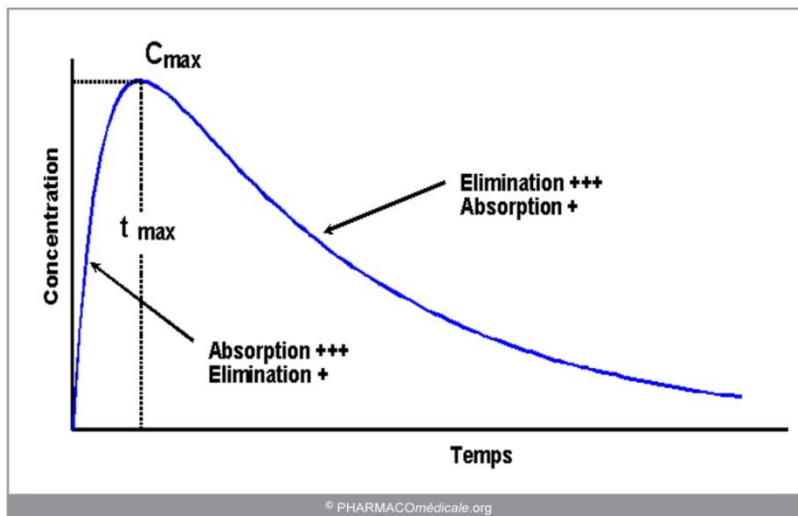
# I.INTRODUCTION



- ▶ Concentration de médicaments/ métabolites (sang, plasma, urine...)



Temps



## II. Intérêt de l'étude de la pharmacocinétique quantitative :

---

- ▶ Etablissement du schéma posologique.
- ▶ Suivi (monitoring) thérapeutique : adaptation posologies.
- ▶ Évaluation bioéquivalence (générique vs référence).



## II. Intérêt de l'étude de la pharmacocinétique quantitative :

---

### DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES « A-D-M-E »

- ▶ **Absorption**

Biodisponibilité.

- ▶ **Niveau d'exposition**

AUC, C<sub>max</sub>.

- ▶ **Distribution**

Volume de distribution (V<sub>d</sub>).

- ▶ **Elimination (métabolisme + excrétion)**

Clairance (Cl), demi-vie (t<sub>1/2</sub>).



# Principaux paramètres pharmacocinétiques :

---

## I. Biodisponibilité : facteur F

### A. Définition :

**Fraction** de la dose du mdt administré qui atteint la circulation générale suite à une administration extravasculaire et la **vitesse** avec laquelle elle l'atteint.

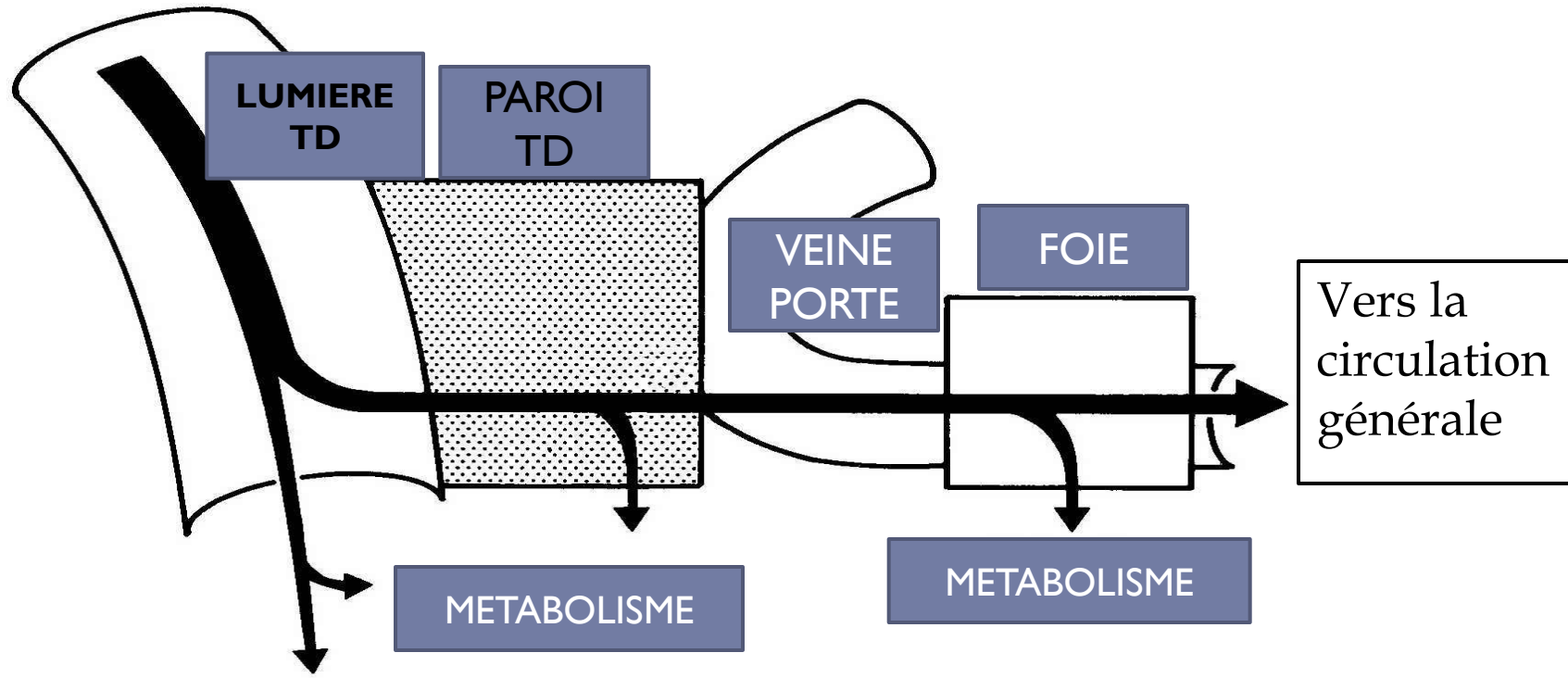
Exprimée par le facteur F: 0-100%

F voie IV ~ 100% (absorption totale)



# Principaux paramètres pharmacocinétiques :

## I. Biodisponibilité :



**SCHEMA DU SYSTEME PORTE HEPATIQUE**

# 1. Biodisponibilité :

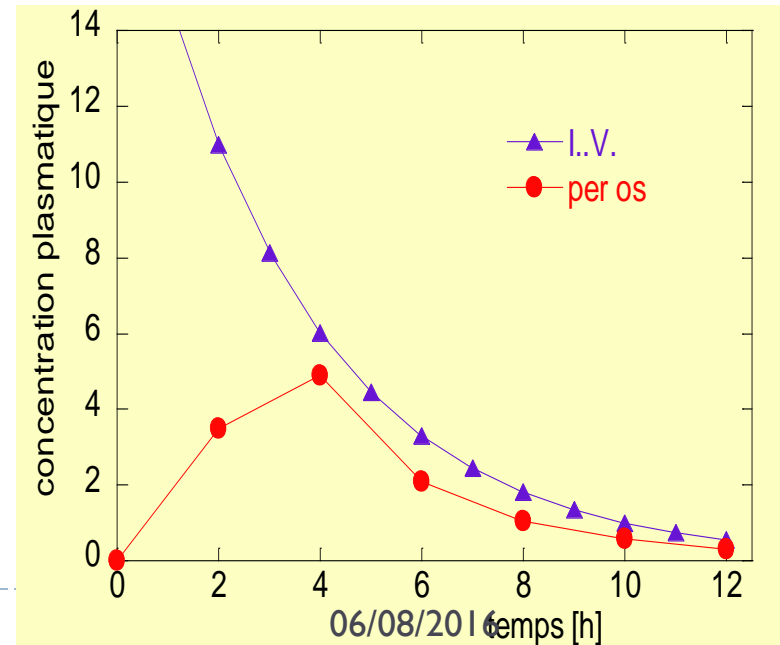
## Types de Biodisponibilité :

- A. Biodisponibilité absolue F :** rapport de la quantité absorbée par une voie d'administration donnée à celle obtenue par une voie de référence ( I.V ).

## Calcul :

## biodisponibilité absolue :

$$\text{Biodisponibilité absolue} = \frac{\text{AUC voie X}}{\text{AUC IV}} \times 100$$





# 1. Biodisponibilité :

**B .Biodisponibilité relative** : même voie d'administration.

Comparaison entre :

- ▶ **Deux formes galéniques différentes (ex. comprimé vs sirop).**
- ▶ **la même forme galénique fabriquée par deux laboratoires différents (générique vs référence).**

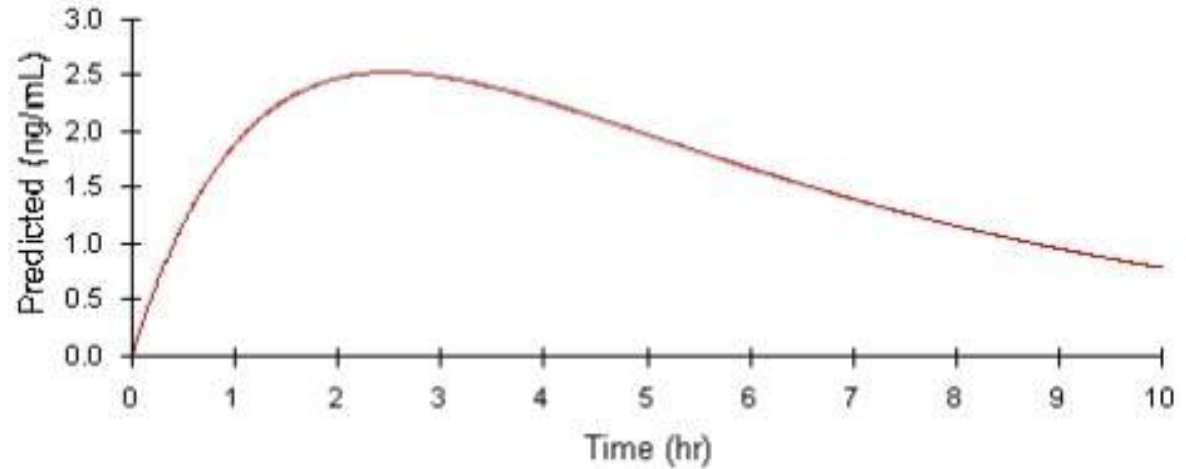
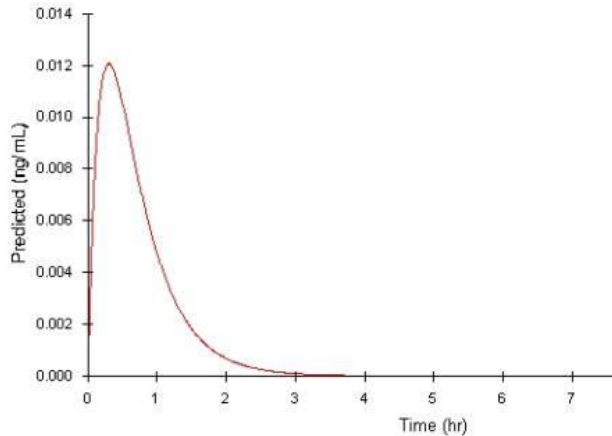
**Calcul:**

$$\text{Biodisponibilité relative} = \frac{\text{AUC}_{\text{forme étudiée}}}{\text{AUC}_{\text{forme référence}}} \times \frac{\text{DOSE}_{\text{forme référence}}}{\text{DOSE}_{\text{forme étudiée}}}$$

**AUC** :surface sous la courbe (**A**rea **U**nder the **C**urve)



# 1. Biodisponibilité :



**Biodisponibilité:**  
notion indépendante de l'efficacité!  
⇒ Métabolites actifs  
⇒ prodrogues



# 1. Biodisponibilité :

---

## Intérêt :

- Développement d'un nouveau mdt.
- Clinique: calcul du rapport des doses lors du relai IV- autre voie.



## 2. Surface sous la courbe (AUC ou SSC):

---

### **A. Définition :**

Surface comprise entre les axes des coordonnées et la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

### **B. Intérêt :**

- Reflète la quantité de médicament ayant atteint la circulation générale.
- Représente l'exposition de l'organisme au médicament.



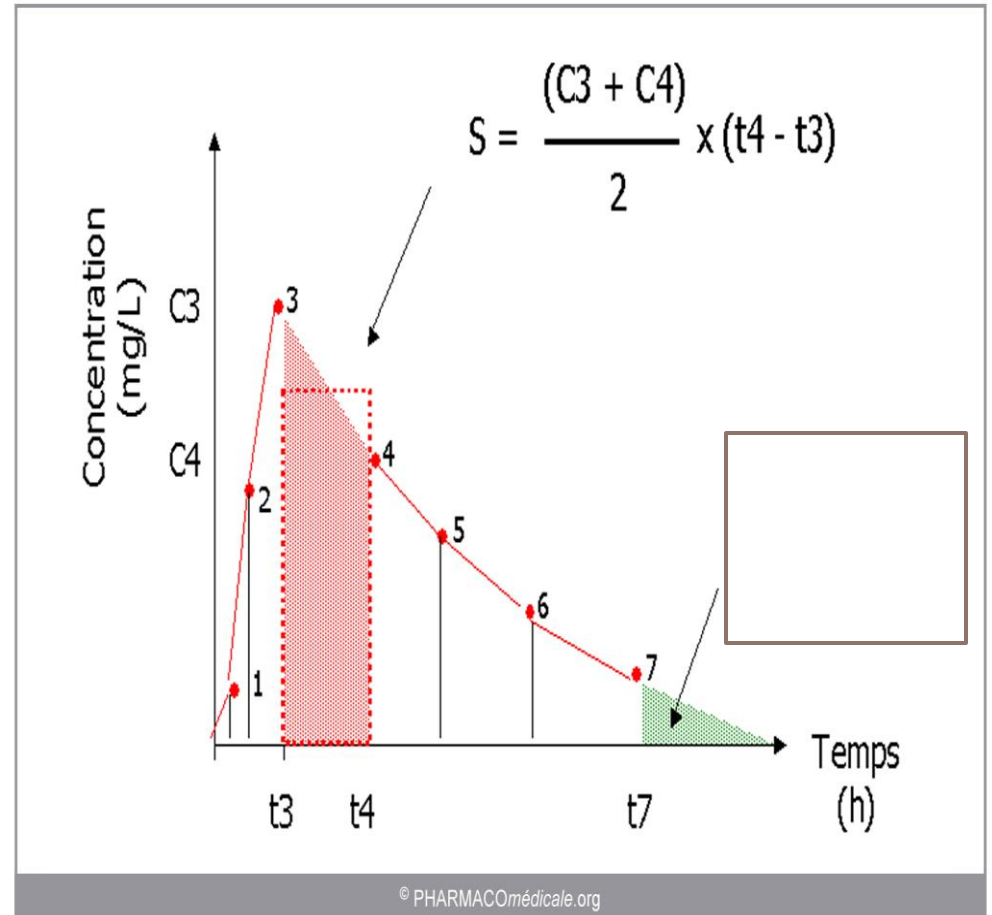
## 2.Surface sous la courbe :

### C. Calcul:

#### 1.Méthode graphique : méthode des trapèzes

Le mode de calcul le plus simple est la méthode graphique qui consiste à découper la courbe expérimentale en autant de trapèzes qu'il existe de points expérimentaux

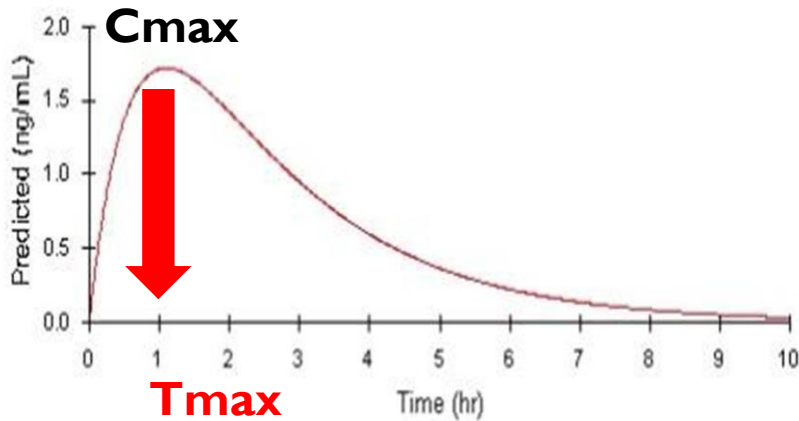
#### 2.Méthode mathématique: Modèles pharmacocinétiques.



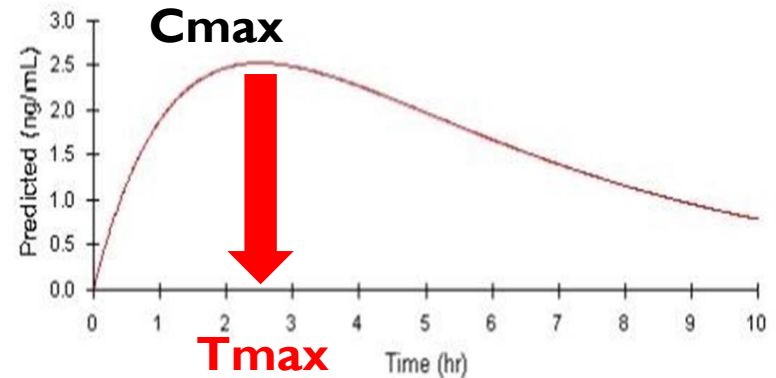
### 3. Le facteur vitesse d'absorption

Est apprécié par le **temps (Tmax)** nécessaire pour **atteindre la concentration maximale (Cmax)**

Médicament A

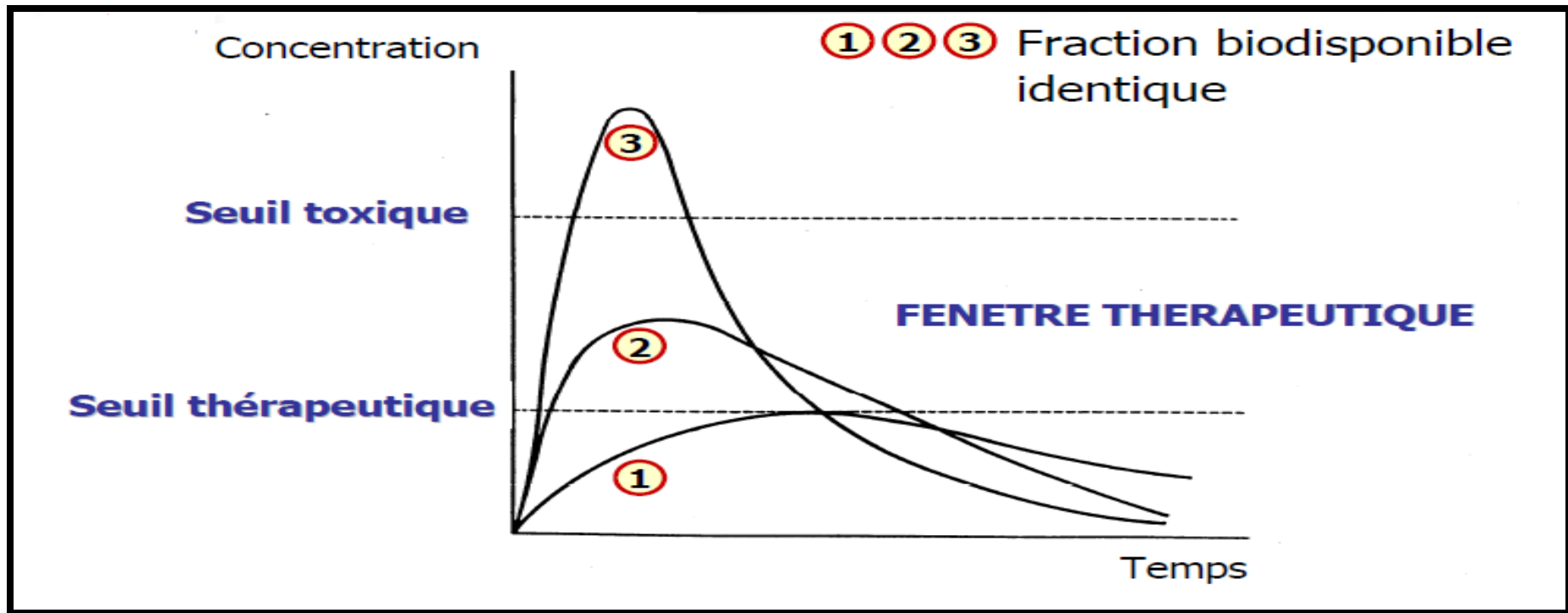


Médicament B



- ▶ T max : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)
- ▶ C max : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

# Notion de vitesse



Courbes obtenues après administration de 3 formes d'un même médicament ayant même quantité de mdt biodisponible mais des vitesses de dissolution différentes

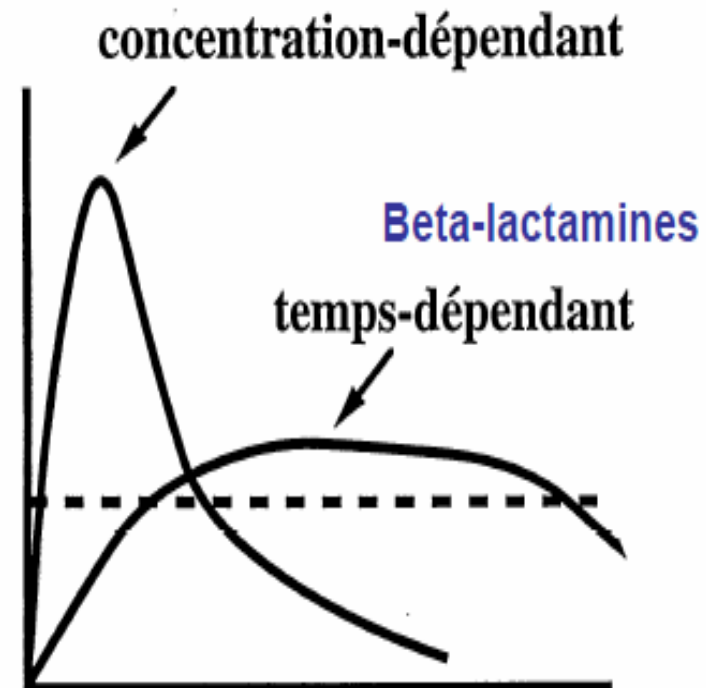
# Notion de vitesse

---

- Importance de la vitesse d'absorption

## ANTIBIOTIQUES

Fluoroquinolones  
Aminoglycosides





## 4. Volume apparent de distribution (Vd):

---

### A. Définition :

-Volume **fictif** dans lequel devrait se distribuer le mdt pour être à la même concentration que celle du plasma.

### B. Calcul :

$$C = Q / Vd \text{ d'où } Vd = Q / C$$

**Q**: dose de M, **C**: concentration du M.

### C. Intérêt :

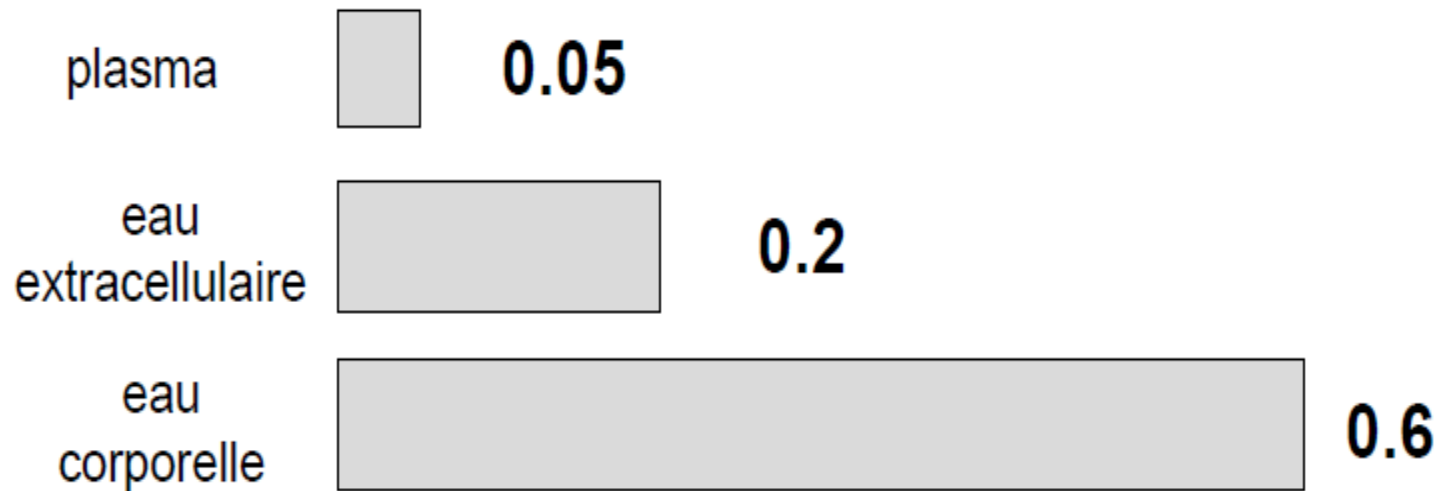
- Moyen de quantification de la distribution tissulaire : traduit l'intensité de diffusion du mdt dans l'organisme.
- Clinique : détermination des doses (Vd connu, Cp voulue)



## 4. Volume apparent de distribution (Vd):

---

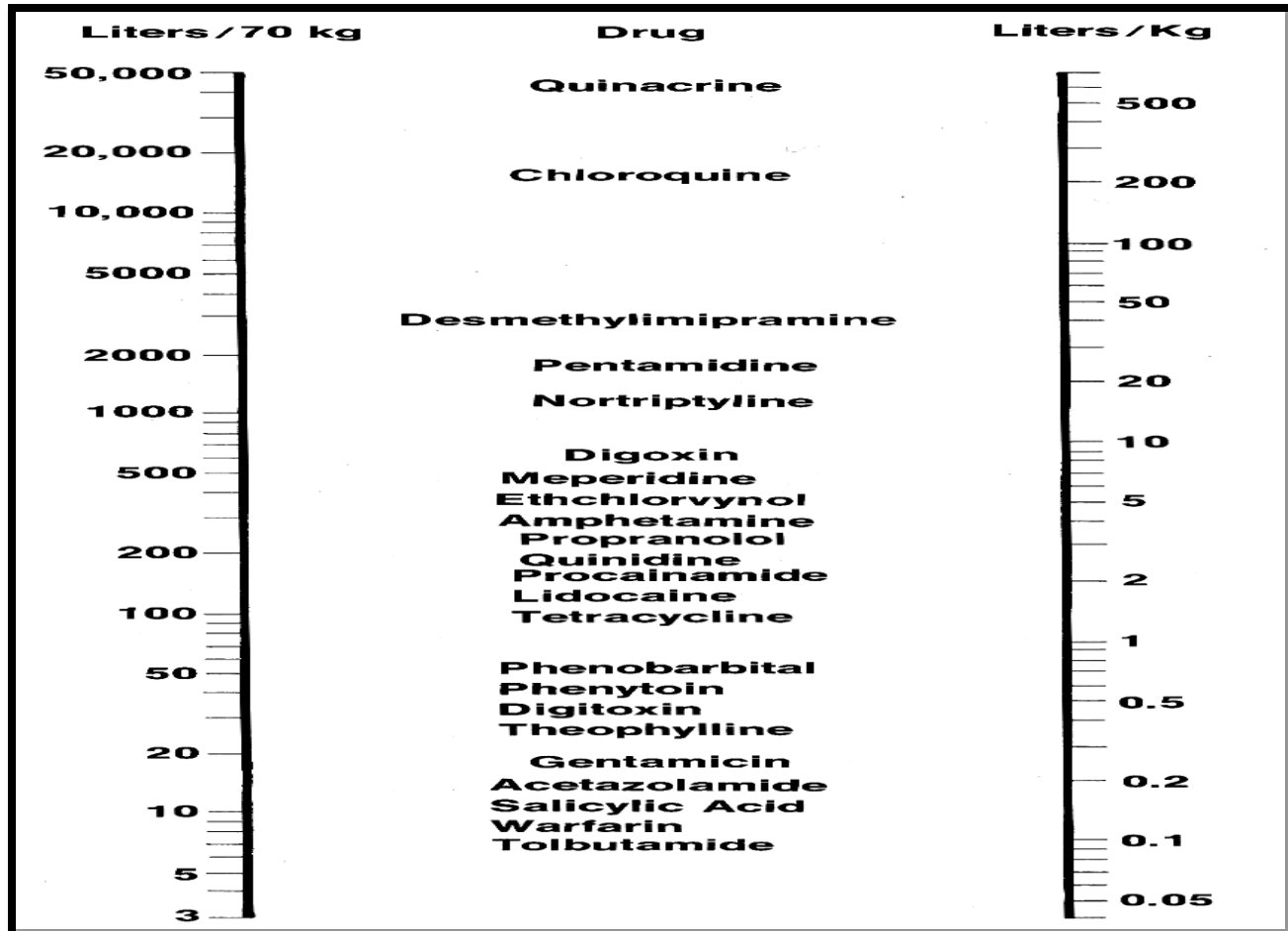
- ▶ Volumes des fluides corporels : L / kg



- ▶ Le volume de distribution est un volume virtuel

# 4. Volume apparent de distribution (Vd):

Exemple de Vd:



# 5. Temps de demi vie d'élimination: $T_{1/2}$

## A. Définition :

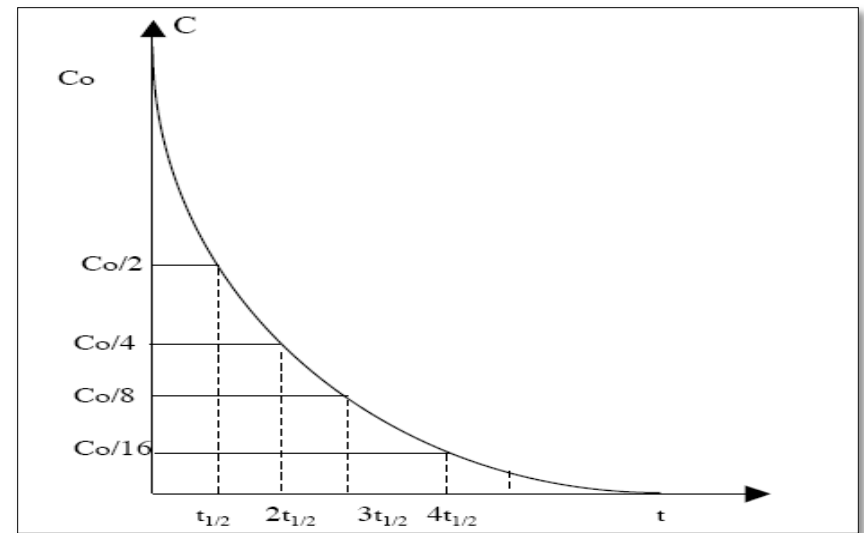
Temps au bout duquel la moitié du mdt est éliminée.

## B. Calcul :

Méthode graphique

Méthode mathématique:

$$t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{k_e}$$



$k_e$  : constante de vitesse d'élimination

$$\ln 2 = 0,693$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{C_{L\text{totale}}}$$

## 5. Temps de demi vie d'élimination: $T_{1/2}$

### Classification pharmacocinétique des médicaments

- ▶ **Ancienne classification** : basés sur le  $T_{1/2}$  d'élimination

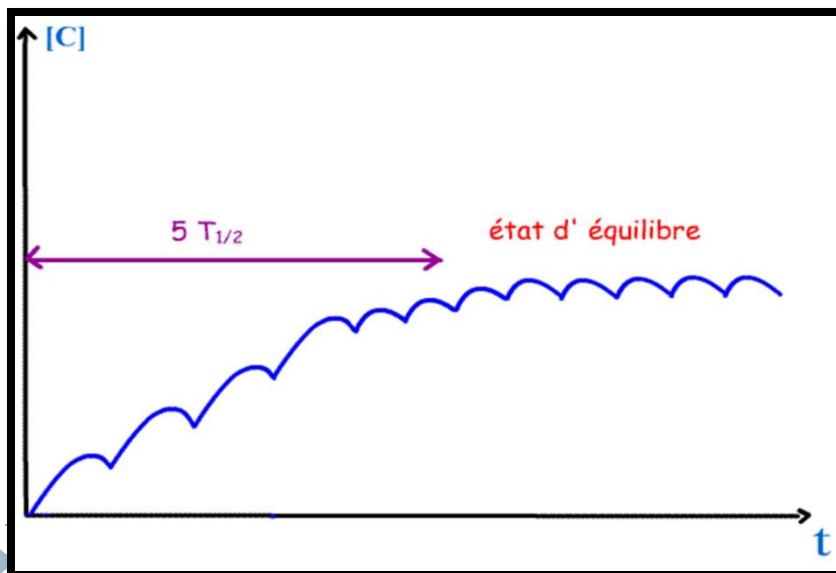
$T_{1/2}$ d'élimination (h)	Classification
$T_{1/2} < 2$	Médicaments à $T_{1/2}$ très courte
$2 < T_{1/2} \leq 6$	Médicaments à $T_{1/2}$ courte
$6 < T_{1/2} \leq 12$	Médicaments à $T_{1/2}$ intermédiaire
$12 < T_{1/2} \leq 30$	Médicaments à $T_{1/2}$ longue
$T_{1/2} > 30$	Médicaments à $T_{1/2}$ très longue

*Inconvénient* : ne reflète pas le comportement pharmacocinétique initial d'une drogue dans l'organisme.

# 5. Temps de demi vie d'élimination: $T_{1/2}$

## C. Intérêt :

- ▶ Indicateur de la durée de séjour du mdt:  $7 t_{1/2}$  : 99% mdt éliminé.
- ▶ Établissement du rythme posologique.
- ▶ Estimation du temps d'atteinte du plateau d'équilibre:  $5 t_{1/2}$



$t$	Fraction éliminée
$t = t_{1/2}$	0,5
$t = 2t_{1/2}$	0,75
$t = 3t_{1/2}$	0,87
$t = 4t_{1/2}$	0,94
<b><math>t = 5t_{1/2}</math></b>	<b>0,97</b>
$t = 6t_{1/2}$	0,98
$t = 7t_{1/2}$	0,99
$t = 8t_{1/2}$	0,996
$t = 9t_{1/2}$	0,998

06/08/2016

# 6. Clairance : Cl

---

## **A. Définition :**

capacité de l'organisme à épurer le mdt.

Volume de plasma totalement épuré du mdt par unité de temps.

## **B. Calcul :**

$$Cl = K_e \times V_d$$

## **C. Intérêt :**

Adaptation posologique (insuffisant rénal):



## 6. Clairance : Cl

---

- ▶ Après administration du PA par voie IV.

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{AUC IV}}$$

- ▶ Après administration du PA par voie orale

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{AUC orale}} \times F$$





---

**Merci pour votre attention**

