

## LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

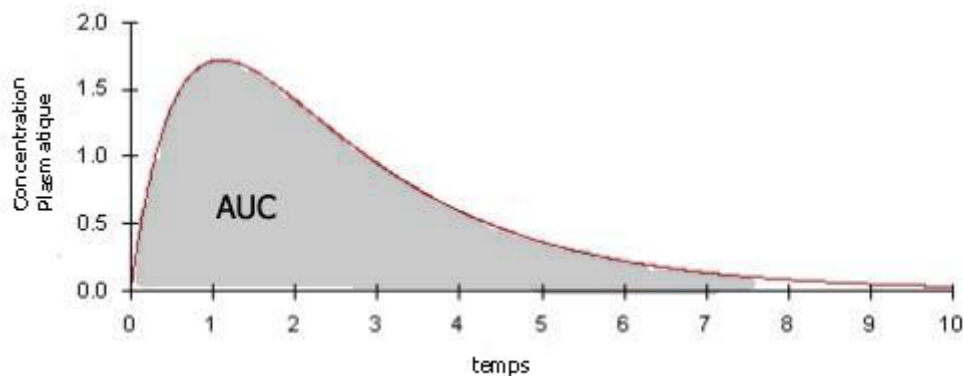
### DEFINITION :

C'est la mesure quantifiable d'un phénomène pharmacocinétique qui peut concerner les différentes phases de la vie d'un médicament, à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (système ADME).

### 1/- ABSORPTION :

**a/- Biodisponibilité :** La quantité relative d'un médicament qui passe dans la circulation sanguine.

Elle est appréciée par le **facteur de biodisponibilité absolu (F)** : le pourcentage de la dose administrée qui passe dans la circulation sanguine. Il est calculé grâce à l'AUC (surface sous la courbe : Area Under Curve).



Mathématiquement, l'AUC représente *l'intégrale de la courbe*, donc **la somme des concentrations plasmatiques dans un intervalle de temps**.

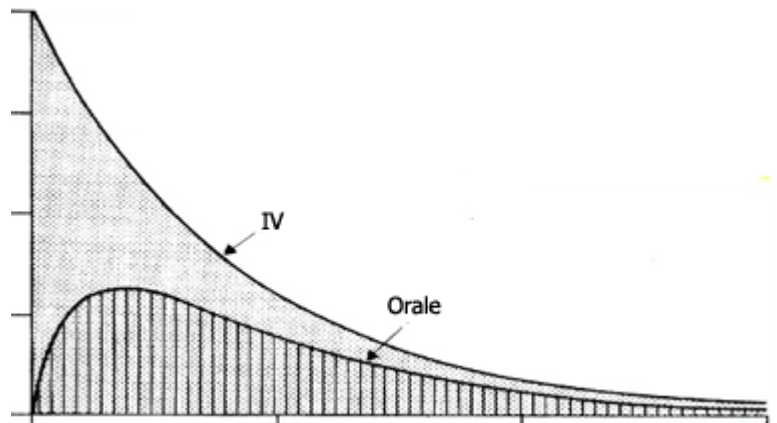
L'AUC reflète la quantité du médicament qui a séjourné dans le sang.

$$F = \frac{AUC_{orale}}{AUC_{Intra Veineuse}}$$

**F** : le facteur de la biodisponibilité absolu de la voie orale.

Si : Dose orale = Dose IV.

**\* Explication :** Supposant qu'on administre la même dose par 2 voies différentes : voie orale et voie intraveineuse. On observe les concentrations plasmatiques des deux voies (schéma) : les AUC ne sont pas les mêmes à cause de la biodisponibilité différente des deux voies d'administration (celle de la voie IV est totale).



**Ex :** Si  $AUC_{Orale} = \frac{1}{2} AUC_{IV} \rightarrow 50\%$  du médicament a été absorbée.

Du moment où l'AUC intraveineuse représente l'absorption totale, donc le rapport  $\frac{AUC_{Orale}}{AUC_{Intra Veineuse}}$  représente le facteur de la biodisponibilité, à condition qu'on utilise la même dose.

La formule générale en utilisant des doses différentes :

$$F = \frac{AUC_{orale}}{AUC_{IV}} \times \frac{D_{IV}}{D_{orale}}$$

**D :** Dose.

**Remarque :** en tant que médecin, on doit toujours choisir les médicaments avec des facteurs de biodisponibilités *le plus élevé*, donc le médicament le plus absorbé.

## 2/- DISTRIBUTION :

**a/- Distribution Plasmatique :** Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques.

A partir de 90% de pourcentage de liaison, le médicament est *fortement lié aux protéines plasmatiques*.

**b/- Distribution Tissulaire : Volume de distribution :** C'est un volume théorique ou virtuel qui reflète de manière proportionnelle la diffusion tissulaire d'un médicament ( $\uparrow Vd \rightarrow \uparrow$  Diffusion Tissulaire). Donné par la relation :

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$

**Q :** quantité du médicament.

**C<sub>p</sub> :** Concentration plasmatique du médicament.

**Explication :** Le volume de distribution est un volume purement virtuel, c-à-d qu'il n'a - à la base - aucune relation avec un volume physiologique :

**Ex :** Dans l'organisme, Il ya 2 compartiments principales : Le plasma et les tissus :

Supposant que :

- Le volume du plasma est de 5L.
- On a  $Q = 10g$  du médicament qui est répartie entre le sang et les tissus :  
a/- supposant qu'on a 5g du médicament dans le sang, et 5g dans les tissus,

$$C_p = 1 \frac{g}{L}$$

$$V_d = \frac{5}{1} = 10L$$

- b/- supposant qu'on a  $C_p = 0.1 \frac{g}{L}$  : donc 0.5g du médicament dans le sang, et 9.5g dans les tissus : le  $V_d = 100L$

On obtient ces valeurs, parce que le  $V_d$  est proportionnel à la diffusion tissulaire, plus le médicament est diffus dans les tissus, plus la concentration plasmatique est faible, et donc plus le  $V_d$  est important. ***Le  $V_d$  est un paramètre théorique qui sert à apprécier la diffusion tissulaire !***

**Remarque :**

- ***L'importance de connaître les  $V_d$  des médicaments pour un médecin :*** En cas d'une infection localisée d'une manière profonde dans les tissus, et la présence de 2 antibiotiques qui sont efficaces sur la bactérie causant cette infection, avec de différents  $V_d$  : on choisit celui avec le  $V_d$  le plus élevé.
- Le  $V_d$  est exprimé en L/Kg généralement.
- A partir de  $V_d = 50L$ , on estime que la diffusion tissulaire est importante.

### 3/- METABOLISME ET ELIMINATION :

**a/- Clairance :** Le volume de plasma épuré d'une substance par unité de temps.

**Clairance par organe :** Le volume de plasma épuré d'une substance par un organe (rein, foie...), par unité de temps.

**Clairance totale :** C'est la somme des clairances par organe.

$$Cl = Q \times E$$

**Q :** Débit sanguin : le volume sanguin qui passe par l'organe par unité de temps.

**E :** Facteur d'extraction : Capacité de l'organe à éliminer le médicament :  $E = \frac{C_A - C_B}{C_A}$

$C_A$  : Concentration du médicament à l'entrée de l'organe.

$C_B$  : Concentration du médicament à la sortie de l'organe.

**Explication :** Supposant que :

- $C_A = C_B \rightarrow E = 0$  : pas d'élimination du médicament par l'organe.
- $C_B = 0 \rightarrow E = 1$  : Elimination totale du médicament par l'organe.

Donc, l'augmentation de la clairance est à 2 conditions :

- De l'augmentation du débit sanguin, par augmentation de la perfusion de l'organe.
- De l'augmentation du Facteur d'extraction, par augmentation de la capacité de l'organe à éliminer le médicament.

**Remarque :**

1/- En cas d'insuffisance rénale, on choisit des médicaments à élimination extra-rénale.

2/- En cas d'insuffisance rénale, la dose peut être changée lorsque le médicament est à élimination rénale : diminuer et adapter la dose en fonction de la clairance de la créatinine.

**b/-Temps de demi-vie d'élimination  $T_{1/2}$  :** Le temps nécessaire pour que la Concentration plasmatique du médicament diminue de 50%.

On considère l'élimination est complète à partir de **7 fois le  $t_{1/2}$** .

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{Ke}$$

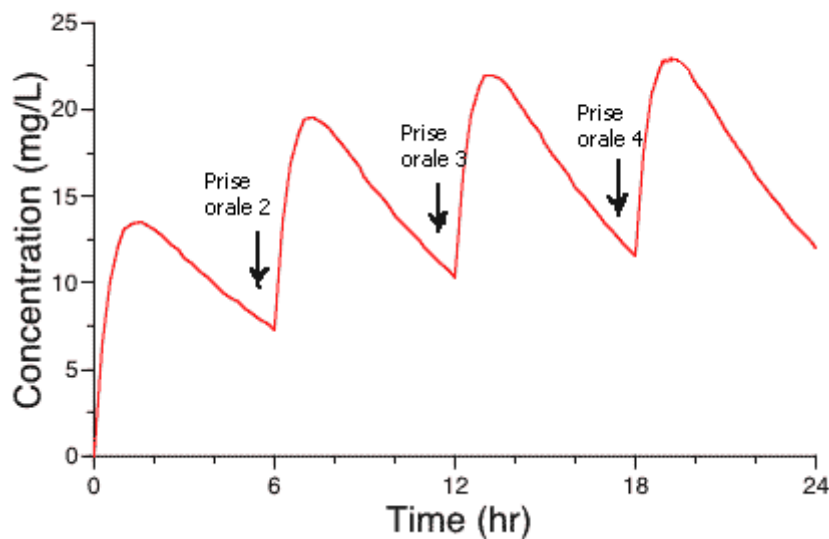
**Ke :** Constante des vitesses d'élimination.

**L'ETAT D'EQUILIBRE « STEADY STATE » :**

**Cas d'une administration multiple :**

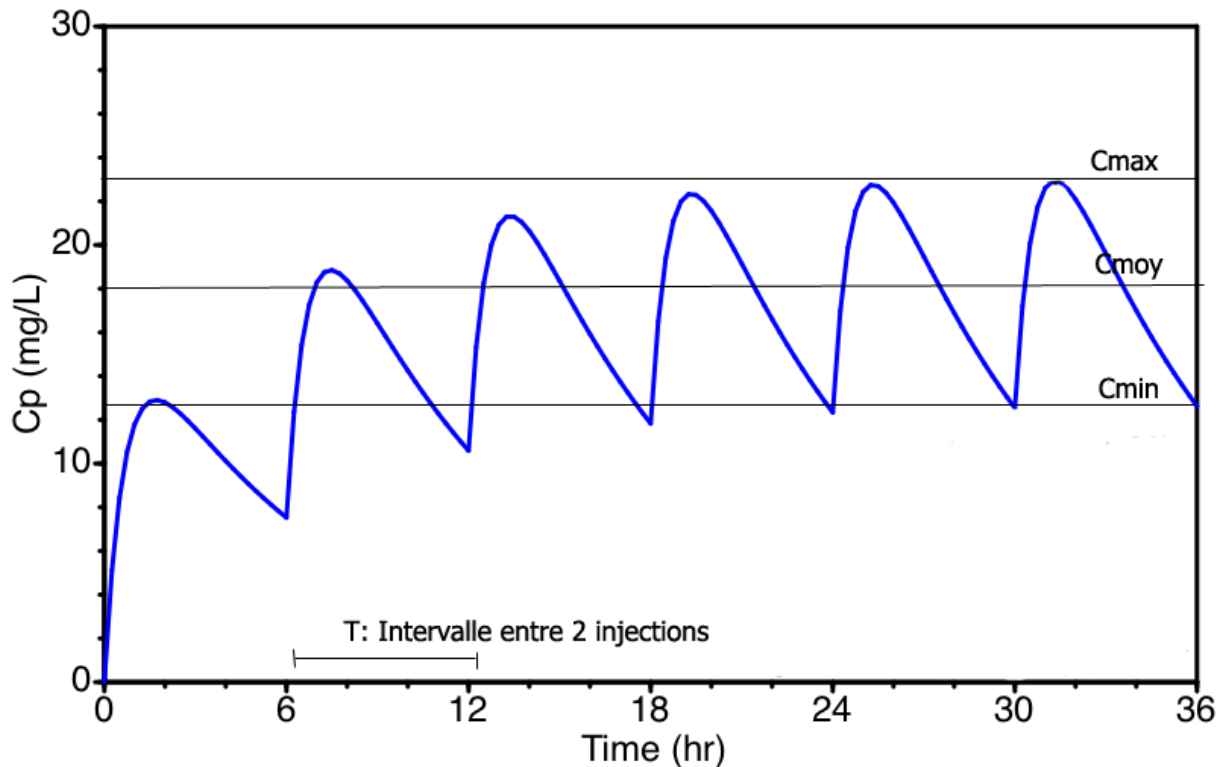
1/- **1<sup>er</sup> cas :** On donne une première administration, la concentration plasmatique du médicament augmente (absorption) et puis diminue (élimination). *On attend jusqu'à l'élimination totale de la première dose* pour qu'on donne une deuxième dose similaire à la première. On obtient le même graphe. Ceci n'est pas le cas général !

2/- **2<sup>ème</sup> cas : Cas Général :** Les doses sont toujours similaires et successives, à condition qu'on administre la dose suivante avant que la précédente soit éliminée.



\* Si on continue les administrations, les concentrations plasmatiques ne vont pas s'augmenter d'une manière infinie. On aura une évolution de ce type (schéma suivant), après généralement la 5<sup>ème</sup> dose : Augmentation de la Concentration, puis l'atteint de l'équilibre au bout de la 5<sup>ème</sup> administration. C'est *l'état d'équilibre !*

La concentration plasmatique varie dans l'intervalle compris entre une concentration maximale et une concentration minimale est appelé : *d'équilibre.*



A partir de la 5<sup>ème</sup> administration, on atteint l'état d'équilibre, en injectant la même dose dans le même intervalle.

**Explication de l'état d'équilibre :**

**Explication cinétique :** L'atteint de l'état d'équilibre est lié au caractère cinétique de  $t_{1/2}$ , qui dit qu'en réalité la quantité éliminée augmente : c-à-d plus les concentrations augmentent, la quantité du médicament éliminée augmente jusqu'à la quantité éliminée soit égale à la quantité absorbée.

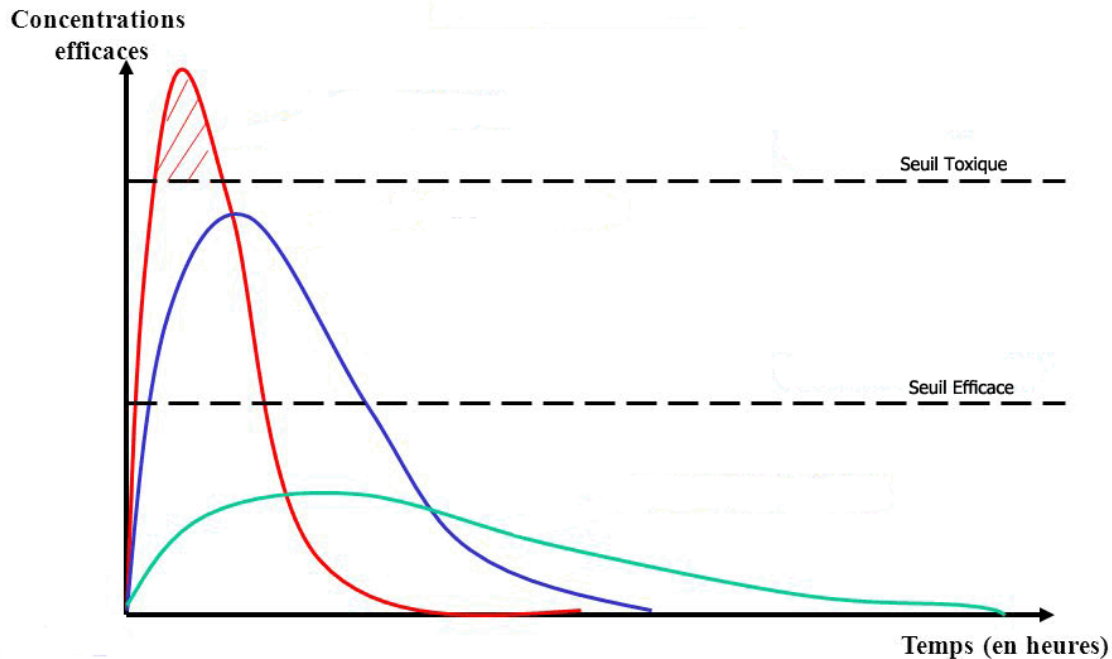
**Explication mathématique : (simple)**

- On administre une dose qui atteint une concentration maximale de :  $C_{1(max)} = 1g/L$ .
- On attend un temps de demi-vie et la concentration sera égale à  $C_{1(1/2)} = 0.5g/L$ .
- On administre une autre dose :  $C_{2(max)} = 1.5g/L$ .
- On attend un temps de demi-vie :  $C_{2(1/2)} = 0.75g/L$ .
- $C_{3(max)} = 1.75g/L \rightarrow C_{3(1/2)} = 0.875g/L \rightarrow$
- $C_{4(max)} = 1.875g/L \rightarrow C_{4(1/2)} = 0.9375g/L \rightarrow$
- $C_{5(max)} = 1.9375g/L \rightarrow C_{5(1/2)} = 0.968g/L \rightarrow$

$$C_{6(max)} = 1.96 \approx 2 \text{ g/L} \rightarrow C_{6(1/2)} = 1 \text{ g/L} \rightarrow$$

$$C_{7(max)} = 2 \text{ g/L}$$

### LE SCHEMA THERAPEUTIQUE :



L'objectif de la posologie médicamenteuse est de maintenir le maximum de temps une concentration du médicament entre le seuil efficace et le seuil toxique : **L'intervalles thérapeutique**.

**Dose d'attaque (dose de charge)** : Dans les situations d'urgence, l'état d'équilibre doit être atteint rapidement par une dose importante du médicament appelée : **dose de charge**.

### RELATIONS FONDAMENTALES :

Il existe des relations mathématiques qui relient plusieurs paramètres touchant différentes phases. Ces relations ne sont pas cliniques mais plutôt universitaires :

- $C_l = \frac{F \cdot D}{AUC}$  : Cette relation relie la clairance qui est le paramètre de l'élimination avec le facteur de la disponibilité qui est le paramètre de l'absorption.

**La clairance dépend du facteur de biodisponibilité** : Cette proposition est fautive, parce que avant de voir la relation mathématique, il faut connaître les significations des paramètres :

Clairance : le volume du plasma épuré des substances, donc c'est un paramètre qui exprime purement l'élimination.

Facteur de biodisponibilité : exprime la quantité qui passe dans le sang.

*Si la quantité qui passe dans le sang se modifie, est-ce-que la clairance se perturbe ? - Non !  
La clairance reste toujours constante. Donc en réalité, **La clairance ne dépend pas du facteur de biodisponibilité.***

*Mathématiquement* : la relation mathématique est juste : supposant que l'absorption d'un médicament augmente, donc F augmente, AUC augmente d'une manière proportionnelle avec F, mais la clairance reste constante !

- $C_l = V_d \cdot K_e$  : Cette relation relie la clairance qui est le paramètre de l'élimination avec le volume de diffusion qui est le paramètre de distribution.

**La clairance dépend du volume de distribution** : Cette proposition est juste, d'abord il faut connaître les significations des paramètres :

Clairance : le volume du plasma épuré des substances, donc c'est un paramètre qui exprime purement l'élimination.

Clairance : c'est un paramètre qui apprécie la disparition du médicament du plasma (épuration).

Volume de distribution : un paramètre qui apprécie la diffusion tissulaire.

*Si un médicament quitte le sang pour passer vers les tissus, est-ce qu'il disparaîtra du plasma ? – Oui, parce que s'il quitte le plasma, il y'aura moins de médicament pour être épuré. Donc **le volume épuré sera perturbé par l'augmentation du Vd.***

*(on parle de la clairance totale.)*