



PHARMACOCINETIQUE

Etudiants IFSI 1^{ère} année

17/12/2019

Noémie PEGOUD

Pharmacien

Service Pharmacie – CHPM



Définitions

🌿 **Pharmacologie** : science qui étudie les médicaments

🌿 Comprend :

● **Pharmacocinétique** : qui étudie le devenir du médicament dans l'organisme

= Action de l'organisme sur le médicament

● **Pharmacodynamie** : qui étudie le mécanisme d'action des médicaments

= Action du médicament sur l'organisme

Pharmacocinétique : définition

- A pour but **d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme**
- Connaître les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament permet de :
 - Choisir les voies d'administration
 - Adapter les posologies

4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament

➤ **A**bsorption

➤ **D**istribution

➤ **M**étabolisme

➤ **E**limination



Absorption



Absorption

- Passage du médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration
- Etape influencée par la voie d'administration
 - Voie intra-veineuse : seule voie par laquelle toute la dose administrée atteint la circulation générale
 - Voie orale : l'absorption a lieu après la désagrégation et la dissolution de la forme galénique au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif

Les différentes voies d'administration d'un médicament

- Voie intra-veineuse : sur une veine périphérique ou centrale
- Voie orale ou *per os*
- Voie sub-linguale
- Voie rectale
- Voie sous-cutanée : généralement sur l'abdomen
- Voie cutanée ou trans-dermique
- Voie intra-musculaire : quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde
- Dans un organe ou in situ : intra-oculaire, intra-thécale, intra-tumoral...
- Voie nasale
- Voie oculaire
- Voie inhalée

Modalités d'absorption

- Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple)

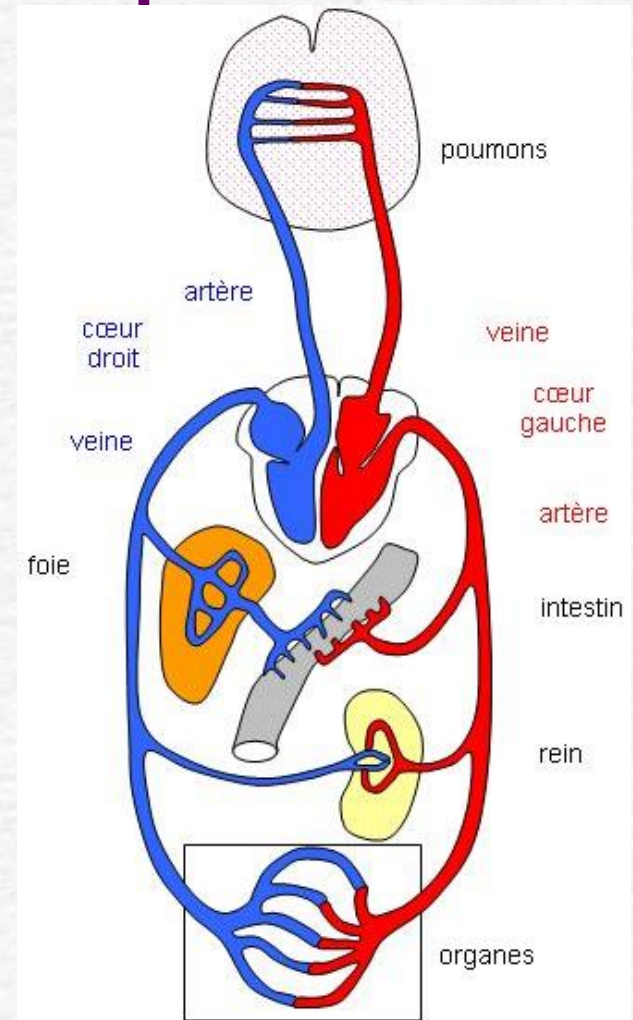
Evaluation de l'absorption : biodisponibilité

- **Fraction de la dose** de médicament administré qui atteint la circulation générale **et la vitesse** à laquelle elle l'atteint
 - La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) dépend de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée)
- mais aussi d'autres processus d'élimination pré-systémique :
- Dégradation au niveau digestif (enzymes digestives et acidité gastrique)
 - Effet de premier passage hépatique : lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors de son passage au niveau du système porte (premier passage), avant même d'atteindre la circulation générale

1^{er} passage hépatique

Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de 1^{er} passage hépatique

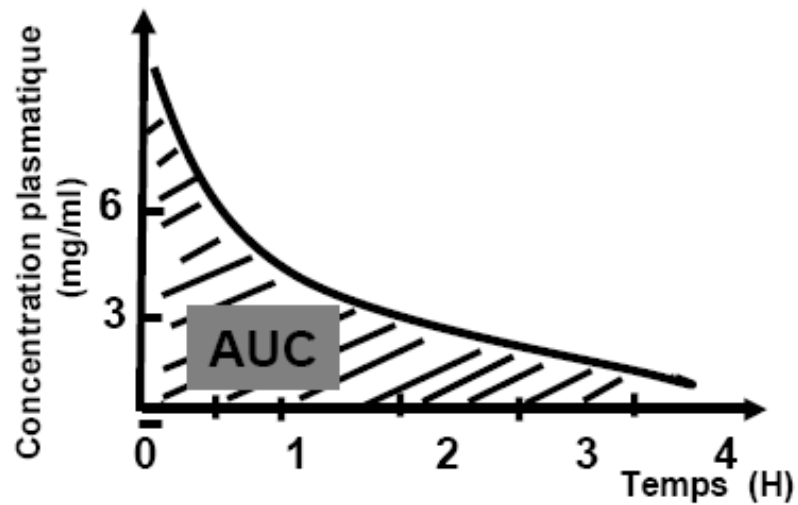
- Voie intra-veineuse
- Voie sub-linguale
- Voie cutanée ou transdermique
- Voie inhalée
- Voie nasale



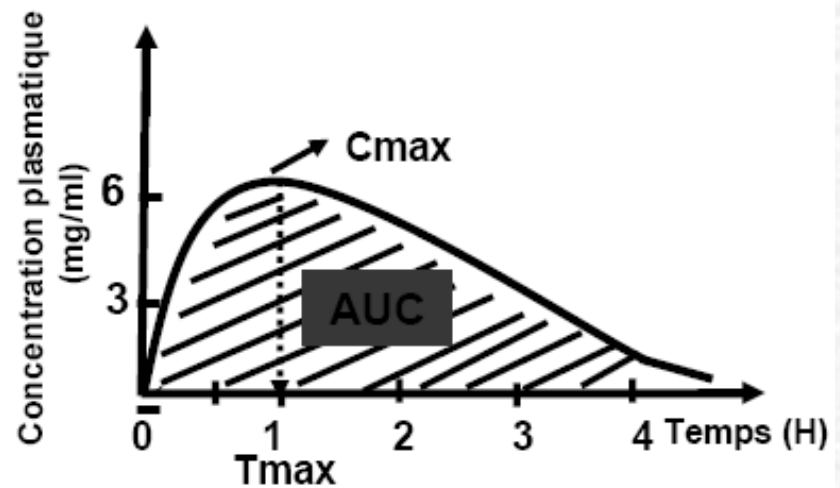
Mesure de la biodisponibilité

- Détermination de la fraction de médicament qui, après administration, atteint la circulation générale :
 - On compare l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration d'une même dose par voie intraveineuse (IV) et par une autre voie d'administration (orale en général).
 - A partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule les aires sous la courbe (Area under the curve = AUC) pour les deux formes d'administration.

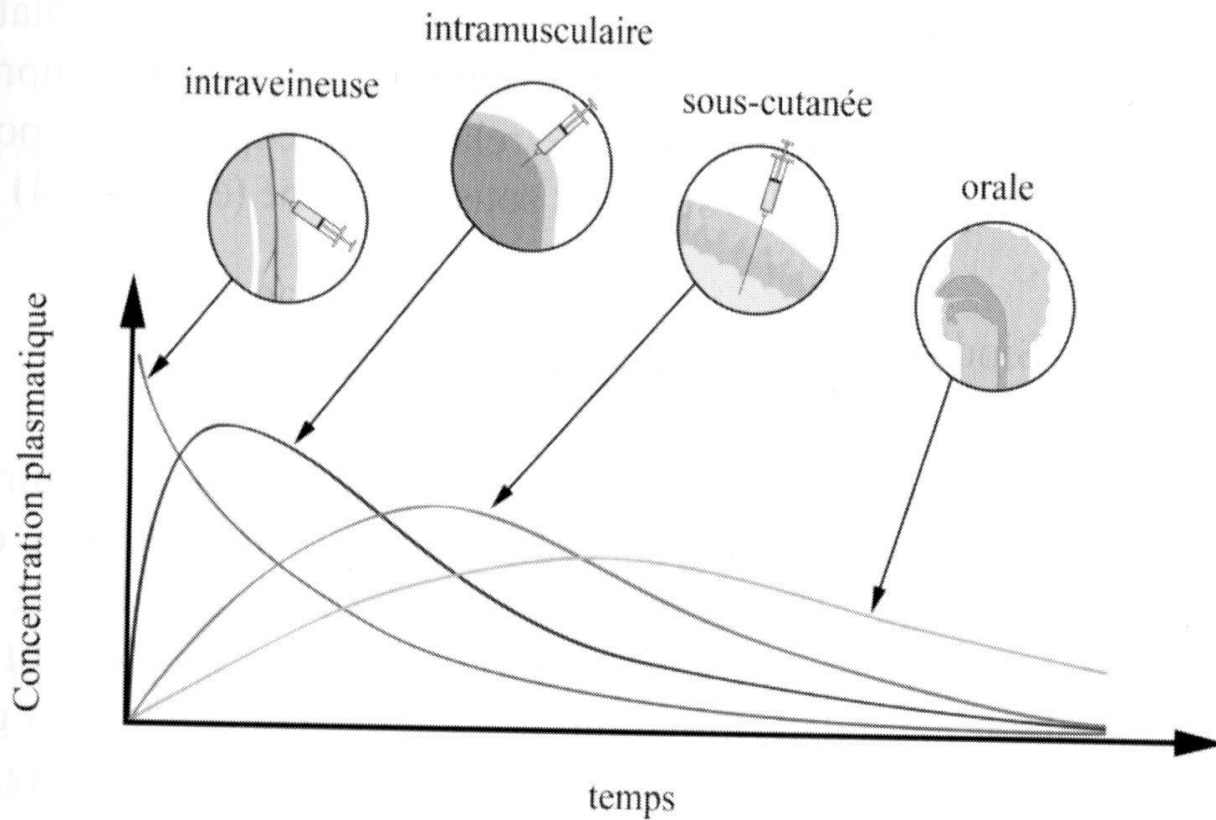
Administration par voie Intravasculaire



Administration par voie orale



Différences entre voies d'administration



Mesure de la biodisponibilité

Facteur quantitatif F :

- **Biodisponibilité absolue** : une forme autre que IV est comparée à la forme de référence = voie IV puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

$$F = \text{AUC voie autre que IV} / \text{AUC voie IV}$$

(pour une même dose administrée pour les 2 voies)

$$F = (\text{AUC voie autre que IV} / \text{AUC voie IV}) * (\text{dose IV} / \text{dose voie autre que IV})$$

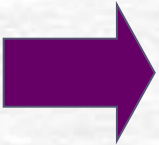
(si pas de possibilité de donner même dose par voie orale et par voie IV)

- **Biodisponibilité relative** : permet de comparer, entre elles, plusieurs présentations galéniques d'un même médicament. Elle est déterminée par le rapport des AUC des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la solution injectable IV) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence).

Biodisponibilité absolue

Exemples

- Si biodisponibilité absolue = 1
 - Toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux)
- Si biodisponibilité absolue = 0.5
 - La moitié de la quantité administrée arrive dans la circulation générale



La dose de médicament contenue dans un comprimé ou une gélule ne correspond pas toujours à la dose biodisponible

Connaître la biodisponibilité permet d'adapter les posologies lors d'un changement de voie d'administration (exemple : passage de la voie intra-veineuse à la voie orale)

- Un même principe actif présenté en gouttes, en comprimé ou en comprimé à libération prolongée ne présentera pas nécessairement la même biodisponibilité
- Si les quantités biodisponibles peuvent être identiques après administration de la même posologie, c'est le plus souvent la vitesse avec laquelle le principe actif atteint la circulation générale qui est différente

Mesure de la biodisponibilité

Facteur vitesse :

- Evalué par la concentration maximale et le temps nécessaire pour atteindre cette concentration
- Détermine le délai d'action d'un médicament
- Paramètre très important si action rapide du médicament nécessaire

Facteurs pouvant modifier l'absorption

Facteurs physiopathologiques :
Âge, grossesse, diarrhée ou constipation...

Facteurs exogènes :

- Alimentation : certains médicaments sont mieux absorbés lorsqu'ils sont pris en dehors des repas ou ce sera l'inverse pour d'autres
Le calcium contenu dans les laitages peut donner des complexes insolubles avec certains médicaments, ce qui empêche leur absorption au niveau intestinal
- Médicaments associés : des interactions médicamenteuses peuvent se produire lors de l'administration simultanée de plusieurs médicaments
Les antiacides (traitement de l'ulcère gastro-duodéal) peuvent empêcher le contact avec la muqueuse qu'ils tapissent ou modifier le pH gastro-intestinal
D'autres médicaments peuvent accélérer ou diminuer la vidange gastrique ou le transit digestif



Distribution



Distribution

- Après avoir atteint la circulation sanguine, le médicament va se distribuer dans l'organisme et pouvoir notamment atteindre le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée.

Fixation aux protéines plasmatiques

☞ Dans la circulation générale, le médicament peut se trouver sous 2 formes :

- Forme liée aux protéines plasmatiques, particulièrement l'albumine.
= forme inactive, non diffusible et qui constitue une réserve de principe actif qui est progressivement libérée
- Forme libre
= forme active, diffusible, pouvant exercer son action pharmacologique

Fixation aux protéines plasmatiques

- ☛ Phénomène réversible, variable en intensité en fonction de la nature du principe actif (jusqu'à 99% de fixation de la dose administrée)
- ☛ Dès qu'une fraction de médicament sous forme libre quitte la circulation générale (diffusion dans les tissus ou élimination), une fraction équivalente se libère du complexe protéine-médicament.

Facteurs pouvant modifier la fixation aux protéines plasmatiques

☛ Interactions médicamenteuses :

Il peut exister des phénomènes de compétition entre plusieurs médicaments se fixant habituellement sur les mêmes sites protéiques, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses

☛ Facteurs physiopathologiques :

Age (fixation souvent plus faible chez les jeunes enfants et les sujets âgés), insuffisance rénale ou hépatique, baisse du taux d'albumine plasmatique...

Diffusion tissulaire

- En général, le médicament se distribue
 - dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel)
 - et parfois dans le volume cellulaire
- La fraction libre du médicament passe de la circulation générale vers les tissus en traversant les membranes tissulaires
- La diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu:
 - Cœur, foie, rein... : tissus richement vascularisés
 - Os... : tissus moins vascularisés et difficilement atteints par les médicaments

Facteurs pouvant modifier la diffusion tissulaire

Facteurs physiopathologiques :

- Obésité
- Femme enceinte : le poids en eau augmente de 50%



Métabolisme



Métabolisme

- ☛ Un médicament est d'autant plus facilement éliminé par l'organisme qu'il sera plus hydrosoluble (élimination par le rein essentiellement)
- ☛ Les biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques
- ☛ Transformation possible par de nombreux tissus : peau, poumon, rein, intestin...
- ☛ Mais surtout au niveau hépatique

Métabolisme hépatique

- Flux sanguin très important au niveau du foie
- Les hépatocytes (cellules du foie) contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments
- Système enzymatique = cytochrome P450 avec de nombreuses isoenzymes

Métabolisme

- Les médicaments biotransformés par l'organisme sont appelés métabolites
- Cela correspond à des transformations chimiques des principes actifs (oxydation, réduction, hydrolyse...) ou à des réactions de conjugaison, aboutissant à des composés plus hydrosolubles
- Les métabolites sont souvent inactifs sur le plan pharmacologique
- Mais parfois, les métabolites sont actifs voire plus actifs que le produit absorbé, ou éventuellement des métabolites toxiques

Facteurs pouvant modifier le métabolisme

☞ Médicaments associés :

- Le métabolisme hépatique d'un médicament peut être modifié par d'autres médicaments administrés simultanément. Ce sont des interactions médicamenteuses qui peuvent entraîner une augmentation ou une diminution d'activité de l'un des médicaments associés

● Médicaments inducteurs enzymatiques :

- Ils stimulent l'activité des enzymes hépatiques
 - Ils augmentent le métabolisme des médicaments associés
- inefficacité → nécessité d'augmenter leur posologie

● Médicaments inhibiteurs enzymatiques :

- Ils réduisent l'activité des enzymes hépatiques
 - Ils diminuent le métabolisme des médicaments associés
- toxicité → nécessité de diminuer leur posologie

Facteurs pouvant modifier le métabolisme

Facteurs physiopathologiques :

- L'insuffisance hépatocellulaire entraîne une diminution du métabolisme des médicaments (cirrhose, hépatite chronique et virale). Il peut être nécessaire de diminuer la posologie de certains médicaments
- Variations individuelles, ethniques et génétiques : équipement enzymatique différent (métaboliseurs lents, métaboliseurs rapides...)

Facteurs exogènes :

- Alimentation :
Certains aliments peuvent augmenter la capacité métabolique du foie (= induction enzymatique) : choux, brocolis...
- Tabac : certains composants de la fumée de tabac sont des inducteurs enzymatiques
- Alcool : en prise occasionnelle, l'absorption aiguë d'alcool provoque un ralentissement (= inhibition enzymatique) ; pas contre, l'alcoolisme chronique est responsable d'une induction enzymatique et de l'accélération du métabolisme des médicaments



Elimination



Voies d'élimination

☞ Élimination hépatique par le système biliaire

Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale où il peut être éliminé dans les selles ou être réabsorbé

☞ Élimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation

☞ Autres voies (salivaire, pulmonaire...)

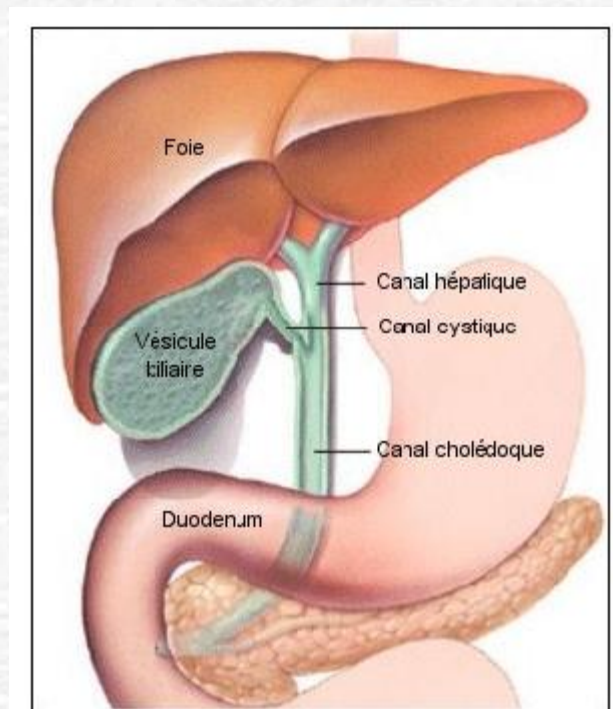
Sont négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique

Penser cependant à la voie lactée : excrétion de médicaments dans le lait maternel pouvant donner lieu à des intoxications du nourrisson

Élimination biliaire

- Après passage hépatique, le médicament peut retourner dans la circulation générale ou être excrété par la bile
- S'il est excrété dans la bile, il peut y avoir un cycle entéro-hépatique
Le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut à nouveau être absorbé, repasser dans le sang et revenir au foie
- La voie d'élimination biliaire est souvent une voie accessoire sauf pour quelques médicaments qui ont une élimination biliaire prédominante

Elimination biliaire



Élimination rénale

- ✓ L'élimination des médicaments par le rein a lieu au niveau du néphron
- ✓ Filtration glomérulaire : le glomérule se comporte comme un filtre laissant passer la plupart des médicaments, s'ils ne sont pas liés aux protéines plasmatiques. Seule la forme libre est filtrée.
- ✓ Sécrétion tubulaire active
- ✓ Réabsorption tubulaire

Facteurs pouvant modifier l'élimination

Facteurs physiopathologiques :

- L'insuffisance rénale entraîne une diminution de l'élimination des médicaments et en favorise l'accumulation
- La diminution d'élimination est proportionnelle au degré de l'insuffisance rénale qui peut être mesurée par certains examens biologiques.
- La posologie de certains médicaments ou la fréquence d'administration doivent être réduites, en tenant compte du degré d'insuffisance rénale
- Toute modification de fixation protéique des médicaments augmente la fraction libre des médicaments et accélère l'élimination

Facteurs pouvant modifier l'élimination

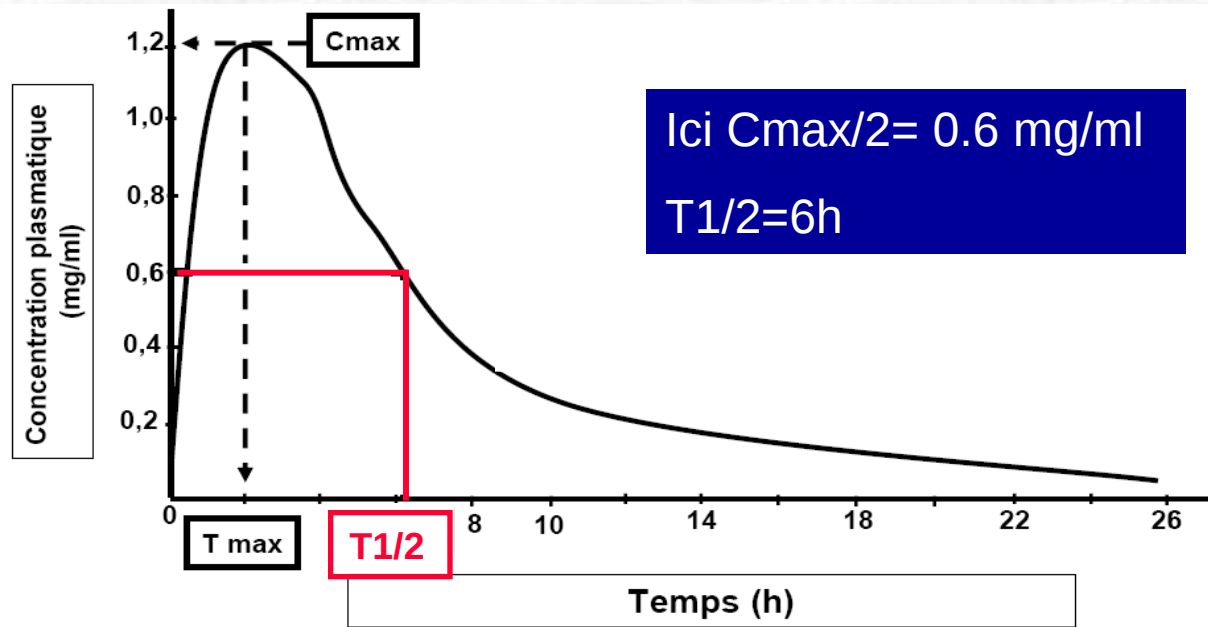
Facteurs exogènes :

- Compétition entre médicaments au niveau de l'élimination rénale

Demi-vie d'un médicament $t_{1/2}$

- Utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme
- Temps nécessaire pour réduire une concentration plasmatique de moitié
- Ou Temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose
- Dépend de la clairance et du volume de distribution
- Lié à la fois à la distribution et à l'élimination du médicament

Demi-vie d'un médicament $t_{1/2}$



% dose éliminée
Après 1 $t_{1/2}$: 50%
Après 2 $t_{1/2}$: 75%
Après 7 $t_{1/2}$: 99%

On considère qu'un médicament a été complètement éliminé de l'organisme au bout de 7 $t_{1/2}$

Demi-vie d'un médicament $t_{1/2}$

- Conditionne le nombre de prises.
- Plus la demi-vie est courte, plus le nombre de prises sera important et la fréquence d'administration rapprochée

Demi-vie d'un médicament $t_{1/2}$

- ❧ Lors de la mise en route d'un traitement, le médicament s'accumule dans l'organisme jusqu'au moment où la vitesse d'élimination égale la vitesse d'administration
- ❧ L'état d'équilibre est atteint au bout d'un temps égal à 4 fois la demi-vie
- ❧ Les dosages plasmatiques nécessaires au suivi thérapeutique doivent être pratiqués lorsque l'état d'équilibre est atteint pour qu'ils soient interprétables.
- ❧ Après tout changement de posologie, il faut attendre le nouvel état d'équilibre pour prélever

Facteurs pour déterminer le rythme posologique

- ☛ $t_{1/2}$
- ☛ Effet pic recherché ou non ?
- ☛ Facteurs physiopathologiques influençant les paramètres pharmacocinétiques
- ☛ Durée de traitement
- ☛ Observance du patient



Exemples des caractéristiques pharmacocinétiques de médicaments



Doliprane 500 mg comprimé

- Principe actif = paracétamol

- Antalgique

DOLIPRANE 500MG CPR

Propriétés pharmacocinétiques

* Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

* Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive, et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

* Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

* Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

* Variations physiopathologiques

- Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ces métabolites est retardée.

- Sujet âgé

La capacité de la conjugaison n'est pas modifiée.

DOLIPRANE 500MG CPR

Propriétés pharmacocinétiques

* Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

* Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive, et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

☞ Concentration plasmatique maximale atteinte en 30 à 60 min après l'ingestion

Cela correspond au délai d'action du médicament

☞ Distribution / Diffusion : liaison aux protéines plasmatiques faible.

Peu de risques d'interactions médicamenteuses à ce niveau, *a priori*, pas de variations de distribution selon les individus

DOLIPRANE 500MG CPR

Propriétés pharmacocinétiques

* Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

* Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 % et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

- Métabolisme hépatique : biotransformation du principe actif en métabolite toxique si saturation des enzymes hépatiques (en cas de surdosage en paracétamol)
- Elimination : 90% par le rein
- $T_{1/2} = 2$ heures, produit complètement éliminé de l'organisme au bout de $7 \times T_{1/2}$ soit $7 \times 2h = 14h$

DOLIPRANE 500MG CPR

Propriétés pharmacocinétiques

* Variations physiopathologiques

- Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ces métabolites est retardée.

- Sujet âgé

La capacité de la conjugaison n'est pas modifiée.

☞ Si insuffisance rénale sévère : diminution de l'élimination rénale du paracétamol, posologie à adapter

Gaviscon sachet

- Principe actif = sodium alginate, sodium bicarbonate
- Anti acide

GAVISCON SUSP BUV SACHET

GAVISCON, SUSPENSION BUVABLE EN SACHET

Fiche(s) d'identité interoperable
Historique des références officielles



unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

Son efficacité pharmacologique est confirmée par des études de pH-métrie oesophagienne qui montrent que ce médicament réduit de façon significative le pourcentage de temps global passé à pH acide dans l'oesophage ($\text{pH} < 4$), ainsi que le nombre et la durée moyenne des épisodes de reflux.

L'efficacité de ce médicament sur les symptômes de reflux a été notamment établie chez des patients ayant eu une oesophagite de grade I ou II préalablement cicatrisés.

RÉFÉRENCE(S) OFFICIELLE(S): Rectificatif AMM française 20/08/2012

Propriétés pharmacocinétiques



Ce médicament se transforme immédiatement dans l'estomac au contact du liquide acide en un gel mousseux léger (dégagement de bulles de gaz carbonique), visqueux (précipité d'alginates), de pH proche de la neutralité.

Ce gel persiste durablement (2 à 4 heures) à la partie supérieure de l'estomac et s'évacue au fur et à mesure de la vidange gastrique. Il ne modifie pas le transit.

Les alginates (polysaccharides non absorbables) sont complètement éliminés par voie digestive.

RÉFÉRENCE(S) OFFICIELLE(S): Rectificatif AMM française 20/08/2012

➤ Résorption nulle par voie orale

➤ Élimination par voie digestive

Previscan 20 mg comprimé

- Principe actif = Fluindione
- Anti-coagulant, antivitamine K

PREVISCAN 20MG CPR

Propriétés pharmacocinétiques

La fluindione est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (Cf. rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

La demi-vie de la fluindione est de l'ordre de 31 heures.

L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.

La fluindione traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel.

- ☞ Distribution : médicament fortement lié à l'albumine
Risque d'interactions médicamenteuses, variations individuelles
- ☞ Métabolisme hépatique : peut être modifié par certains médicaments inducteurs enzymatiques
- ☞ Élimination : urinaire principalement
- ☞ $t_{1/2} = 31 \text{ h}$,
atteinte de l'état d'équilibre au bout de 4 $t_{1/2}$ soit $4 \times 31 \text{ h} = 124 \text{ h}$
élimination complète par l'organisme au bout de 7 $t_{1/2}$

PREVISCAN 20MG CPR

Propriétés pharmacocinétiques

La fluindione est absorbée rapidement par le tube digestif. Dans le plasma, elle est fortement liée à l'albumine (à 97 %). Seule la fraction libre est active et métabolisée.

Le pourcentage de la forme libre peut être accru et le métabolisme hépatique peut être accéléré par induction enzymatique (Cf. rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions").

La demi-vie de la fluindione est de l'ordre de 31 heures.

L'élimination est urinaire sous forme de produit pur ou d'un métabolite dégradé.

La fluindione traverse le placenta. Il existe un passage dans le lait maternel.

⚠ Attention, médicament à risque

- Interactions médicamenteuses
- T $\frac{1}{2}$ importante, délai important pour équilibrer le traitement ou pour éliminer complètement le produit si surdosage par exemple

⚠ En pratique, médicament qui nécessite un suivi biologique régulier avec l'INR (reflet de la coagulation)

Amoxicilline : comparaison de formes galéniques différentes

- Amoxicilline 1g comprimé dispersible
- Amoxicilline 1g poudre injectable (administrable par voie intraveineuse ou intramusculaire)
- Principe actif = amoxicilline
- Antibiotique (famille des pénicillines)
- Générique de Clamoxyl®

AMOXICILLINE ALM 1G CPR DISP

Propriétés pharmacocinétiques

* Absorption

Prise par voie orale, l'amoxicilline est résorbée (absorbée) environ à 80 pour cent. Cette résorption n'est pas influencée par les aliments.

* Distribution

- Le pic sérique, 2 heures après la prise, atteint un taux de 7 à 10 microgrammes/ml pour une prise de 500 mg et de 13 à 15 microgrammes/ml pour une prise de 1 gramme.
- Les taux sériques augmentent avec la dose.
- Chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales, la demi-vie est de 1 heure en moyenne.
- Diffusion dans la plupart des tissus et milieux biologiques : présence d'antibiotique à taux thérapeutiques constatée dans les sécrétions bronchiques, les sinus, le liquide amniotique, la salive, l'humeur aqueuse, le LCR, les séreuses, l'oreille moyenne.
- L'amoxicilline a une bonne diffusion dans les amygdales, fonction des concentrations sériques : entre 1,5 et 3 heures après la prise de 1 gramme d'amoxicilline chez l'adulte, les concentrations amygdaliennes sont en moyenne de 3 à 4 microgrammes/gramme.
- L'amoxicilline traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.
- Taux de liaison aux protéines : de l'ordre de 17 %.

AMOXICILLINE PAN 1G PDR INJ IM IV FL

Propriétés pharmacocinétiques

* Distribution

Taux sériques après injection IV rapide : le pic sérique atteint en 1 minute, est de 187 microgrammes/ml avec 1 gramme d'amoxicilline et 111 microgrammes/ml avec 500 mg. A partir de 30 minutes, les taux sériques sont 2 fois plus élevés après injection de 1 gramme qu'après celle de 500 mg. Les taux décroissent ensuite rapidement jusqu'à devenir inférieurs à 1 microgramme/ml à partir de la 6ème heure.

Taux sériques après injection IM : le produit est bien résorbé. Le pic sérique, atteint en 45 à 60 minutes, est de 22 microgrammes/ml après injection IM de 1 gramme et de 11 microgrammes/ml après injection IM de 500 mg.

Différences pharmacocinétiques entre formes galéniques et entre voies d'administration

- Absorption uniquement pour la voie orale
- Biodisponibilité de 80% : le comprimé contient 1g d'amoxicilline, mais seulement 80% soit 0,8g atteint la circulation générale
- Absorption non influencée par la prise d'aliments, donc prise possible pendant ou en dehors des repas
- Concentration maximale sérique = plasmatique atteinte :
 - Comprimé par voie orale : 2 h après la prise du comprimé
 - Forme injectable par voie intramusculaire : 45 à 60 min après l'injection
 - Forme injectable par voie intraveineuse : 1 min après l'injection



Distribution / diffusion : identique pour les 2 spécialités
taux de liaison aux protéines : 17%, faible

Diffusion : notion très importante pour un médicament antibiotique
taux thérapeutiques atteints dans les sécrétions bronchiques, les sinus, le LCR (liquide céphalo-rachidien), les amygdales...

AMOXICILLINE ALM 1G CPR DISP

AMOXICILLINE PAN 1G PDR INJ IM IV FL

Propriétés pharmacocinétiques

Demi-vie plasmatique :

- chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales : 1 heure en moyenne,
- chez le sujet anurique : 16 heures,
- chez le sujet hémodialysé : 3,6 heures.

* Biotransformation

L'amoxicilline est en partie transformée dans l'organisme en acide pénicilloïque correspondant.

On retrouve environ 20 pour cent de la dose administrée sous cette forme dans les urines.

* Excrétion sous forme active

- dans les urines, en grande partie (en 6 heures environ, 70 à 80 % de la dose absorbée),
- dans la bile (5 à 10 %).

Elimination : rénale pour 70 à 80% et biliaire pour 5 à 10%
 $t_{1/2}$: 1 h, demi-vie courte, explique qu'il faut plusieurs prises par jour

VENTOLINE 100MCG SUSP INHAL

VENTOLINE 100 MICROGRAMMES PAR DOSE, SUSPENSION POUR INHALATION EN FLACON PRESSURISE



Fiche(s) d'identité interopérable
Historique des références officielles

Rapide, significative en quelques minutes, et persistant pendant 4 à 6 heures.

RÉFÉRENCE(S) OFFICIELLE(S): Rectificatif AMM française 31/07/2008

Propriétés pharmacocinétiques



* Salbutamol

Après inhalation, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont négligeables (10 à 50 fois inférieures à celles observées per os ou en injection).

Il n'y a pas de corrélation entre les taux sanguins et la courbe d'efficacité. Après résorption pulmonaire, l'élimination essentiellement urinaire se fait en partie sous forme active et en partie sous forme de métabolites inactifs.

* Norflurane (ou tétrafluoroéthane ou HFA 134a) : gaz propulseur

Après inhalation d'une bouffée, l'absorption du HFA 134a est très faible et rapide, la concentration maximale est atteinte en moins de 6 minutes.

Un très faible métabolisme hépatique avec formation d'acide trifluoroacétique et trifluorocétaldéhyde a été mis en évidence chez l'animal (souris et rats).

Néanmoins, les études cinétiques réalisées chez des patients après administration de HFA 134a en situation pathologique, n'ont pas mis en évidence la formation d'acide trichloroacétique.

Peu de passage dans la circulation générale
Élimination urinaire

Forme galénique

- Respecter la forme galénique du médicament
- Si problématique particulière, se poser les bonnes questions :
 - Existe-t-il une forme plus adaptée?
 - Possibilité d'écraser les comprimés ou pas?
 - Possibilité d'ouvrir les gélules ou pas?
 - Poser la question au pharmacien !
- Risque : modification de la forme pharmaceutique -> modification des paramètres pharmacocinétiques des médicaments :
 - Perturbation de la vitesse et de l'ampleur de l'absorption
 - Surdosages ou sous dosages
 - Attention aux médicaments à marge thérapeutique étroite

Exemples

- Broyage d'un comprimé de digoxine : troubles du rythme cardiaque
- Ouverture d'une gélule de Dabigatran (Pradaxa®) : augmentation de la biodisponibilité de 75% et risque hémorragique
- Broyage de comprimés de Prazosine (Alpress LP®) ou Alfuzosine (Xatral LP®) : hypotensions artérielles ou malaise
- Ecrasement des comprimés de Gliclazide (Diamicron®) à Libération Modifiée : hypoglycémies

Formes à libération prolongée ou modifiée

- Médicament dont la vitesse de libération du principe actif à partir de sa forme galénique est accélérée, ralentie ou prolongée grâce à des procédés technologiques ou une formulation particulière
- Libération prolongée (LP) : libération du principe actif sur une période de temps plus ou moins étendue. But : obtenir des taux plasmatiques constants ou de réduire la fréquence d'administration
- Exemple : cas patiente 70 ans avec problème de déglutition : broyage des comprimés d'Oxycodone LP qui a entraîné un coma et une dépression respiratoire

Autres risques

- Ulcérations par contact et amertume révélée :
 - Ex : Sulfate de fer : ulcérations buccales voire nécrose
 - Chlorure de potassium : (Diffu K®) : ulcérations et perforations intestinales
 - Enrobage permet masquer gout désagréable, amertume prononcée
- Doses incomplètes et altération de la substance active (par lumière ou humidité)
- Contamination croisée : dispositif d'écrasement commun à plusieurs patients et mal nettoyé
- Exposition de l'entourage et des soignants
 - Allergies de contact
 - Cytotoxiques : cancérogènes, tératogène

Quelques règles de base : ne pas écraser, ne pas ouvrir :

- Comprimés gastro résistants
- Formes à libération modifiée (retard, LP, LM, orodispersible), (les gélules LP peuvent être ouvertes mais leur contenu non écrasé)
- Contenant des principes actifs instables à l'air ou à la lumière
- A base de substances irritantes
- Contenant des principes actifs toxiques
- Contenant des substances à marge thérapeutique étroite (AVK, anticonvulsivants, digoxine)
- Contenant un excipient huileux (capsules)



Merci pour votre attention !