

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE



COURS DE PHARMACOCINETIQUE
INFLUENCES DES ETATS PHYSIO-PATHOLOGIQUES
SUR LE DEVENIR DU MEDICAMENT

Dr. H. BUN – Laboratoire de Toxicocinétique et Pharmacocinétique

INFLUENCES DES ETATS PHYSIO-PATHOLOGIQUES SUR LE DEVENIR DU MEDICAMENT



- ⌘ 1. PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS DURANT LA GROSSESSE

- ⌘ 2. PASSAGE DES MEDICAMENTS DANS LE LAIT

- ⌘ 3. PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS CHEZ LE NOUVEAU-NE ET ENFANT

- ⌘ 4. PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS CHEZ LA PERSONNE AGEE

- ⌘ 5. INFLUENCE DES PATHOLOGIES

PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS DURANT LA GROSSESSE

PLAN

GENERALITES

ABSORPTION

- Absorption gastro-intestinale
- Absorption pulmonaire
- Absorption intramusculaire
- Absorption cutanée

DISTRIBUTION

- Chez la mère
- Au niveau du fœtus

METABOLISME

- Chez la mère
- Au niveau du placenta et du fœtus

EXCRETION

- Excrétion rénale
- Excrétion biliaire

DISCUSSION ET CONCLUSION

GENERALITES

- ⌘ - Risques thérapeutiques et règles de prudence ⇒
consommation reste importante
- ⌘ - Médicaments les plus utilisés : **analgésiques, laxatifs, psychotropes, antibiotiques, antiémétiques, hormones** ⇒ répercussions immédiates ou lointaines sur le fœtus et le nouveau-né
- ⌘ - Modifications des fonctions physiologiques au cours de la grossesse : changements dans le **métabolisme** et la **pharmacocinétique des médicaments**

RAPPEL

Diffusion passive selon l'équation :

$$V = \frac{\Delta q}{\Delta t} = \frac{K \times S (C_{mère} - C_{foetus})}{a}$$

Facteurs très évolutifs conditionnant le passage à travers le placenta

S = surface de la membrane

a = épaisseur de la membrane

Constante dépendante de la molécule :

K = constante de la diffusion

ABSORPTION

a/ Absorption gastro - intestinale

PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES	MODIFICATIONS		ABSORPTION
	AUGM.	DIMIN.	
SECRETION GASTRIQUE		X	ac. faible - - -
ACTIVITE PROTEOLYTIQUE		X	bases faibles +++
SECRETION DE MUCUS	X		
pH	X		
MOTILITE INTESTINALE		X	bases faibles +++
TEMPS DE TRANSIT INTESTINAL	X		
DEBIT SANGUIN CARDIAQUE	X		++
DEBIT SANGUIN INTESTINAL	X		++

b/ Absorption pulmonaire

PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES	MODIFICATIONS		ABSORPTION
	AUG.	DIMI.	
HYPER VENTILLATION ⇒ ALCALOSE	X		Gaz, vapeur+++
DEBIT SANGUIN CARDIAQUE	X		Particules +++
DEBIT SANGUIN PULMONAIRE	X		

EXEMPLES :

ANESTHESIQUES, MEDICAMENTS (NEBULISATS)

POLLUTION ATMOSPHERIQUE, TABAC, GAZ

c/ Absorption intramusculaire

d/ Absorption cutanée

DISTRIBUTION CHEZ LA MERE

PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES	MODIFICATIONS		
	AUG.	DIM.	
VOLUME PLASMATIQUE	40-50%		Augmentation de la fraction libre pour les médicaments liés aux albumines
ALBUMINE		X	
ALPHA GLYCOPROTE- INES MATERNELLES	X		Diminution de la fraction libre pour les médicaments liés aux α GP
ALPHA GLYCOPROTE- INES FŒTALES		(X)	
DEBIT SANGUIN CARDIAQUE	X		Augmentation de la distribution

AU NIVEAU DU FŒTUS :
MULTIFACTORIEL - LA DISTRIBUTION
DEPEND :



CARACTERISTIQUES PHYSICOCHEMIQUES DES
MEDICAMENTS (XENOBIOTIQUES)

1. **POIDS MOLECULAIRE** : PM > 500 D présente un transfert incomplet (faible ou nul)

Exemple : HEPARINE

2. **LIAISON PROTEIQUE** : 2 antibiotiques du même groupe des pénicillines, la **dicloxacilline**, plus liée aux protéines (95%) que la **méthicilline** (40%), passe beaucoup moins chez le fœtus.

3. **LIPOSOLUBILITE**

4. **DEGRE D'IONISATION**

5. **DEBIT SANGUIN UTERIN**

6. **ÂGE DU PLACENTA**

METABOLISME

CHEZ LA MERE

PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES	MODIFICATIONS		
	AUG.	DIM.	
LIAISON AUX PROTEINES		X	AUGMENTA- TION DU METABOLI- SME
DEBIT SANGUIN HEPATIQ.	=	=	
CLAIRANCE INTRINSEQUE ENZYMES	X Induction		

AU NIVEAU DU PLACENTA ET DU FOETUS

Les biotransformations des médicaments sont faibles

EXCRETION

ELIMINATION RENALE

CLAIRANCE RENALE			
	AUG.	DIM.	INCHANGE
DEBIT SANGUIN RENAL	X		
FILTRATION GLOMERULAIRE	50 %		
REABSORPTION TUBULAIRE			X

ELIMINATION BILIAIRE

PARAMETRES PHYSIOLOGIQUES	MODIFICATIONS	
	AUG.	DIM.
ELIMINATION BILIAIRE		X

EXEMPLES

de médicaments présentant un transport complet



ANTIVIRAUX - ANTIBIOTIQUES

ACYCLOVIR

AMOXICILLINE

CEFRADINE

FOSFOMYCINE

METHICILLINE

AZT

FAIBLEMENT LIES

AUX PROTEINES

PM < 500 D

EXEMPLES

de médicaments présentant un transfert complet



BENZODIAZEPINES

DIAZEPAM

CLORAZEPATE

CHLORDIAZEPOXIDE

MIDAZOLAM

NITRAZEPAM

OXAZEPAM

CONCLUSION, DISCUSSION



LA FEMME ENCEINTE CONSOMME
DES MEDICAMENTS



RISQUE FŒTAL

- Tératogénèse (anticancéreux, antiépileptiques, rétinoïdes,...)
- Surdosage (effet pharmacologique indésirable)

PASSAGE DES MEDICAMENTS DANS LE LAIT



PLAN

INTRODUCTION

MECANISMES

1. Liposolubilité
2. Liaisons aux protéines

INTRODUCTION



- CINÉTIQUE DU MÉDICAMENT

Cinétique du médicament dans le lait est évolutive

- COMPOSITION

le colostrum, le lait de transition, le lait dit « mature »

- RISQUE DE TOXICITÉ POUR LE NOURRISSON

* QUANTITÉ INGERÉE

$C_{\max}(\text{lait}) = C_{\max}(\text{plasma})$

* ÂGE : LE NOURRISSON EST EN ÉVOLUTION

EXCRETION DES MEDICAMENTS

DANS LE LAIT



Les mécanismes de transfert

Transport passif ou Filtration, exemple : alcool

Transport actif ?

Les propriétés physico-chimiques

Passage placentaire

MECANISMES



LIPOSOLUBILITE :

les médicaments liposolubles peuvent se concentrer dans les lipides du lait*

LIAISON AUX PROTEINES

teneur dans le plasma > celle du lait*

75 gr/l

8 - 11 gr/l

** variable en fonction de l'évolution de la constitution du lait maternel*

Exemple les β bloquants

Influence du **pKa**, de la **liposolubilité**
et de la **fixation protéique**

(Basique)	FIX. PROT. PLASMA	LIPOS.	$\frac{[\text{LAIT}]}{[\text{PLASMA}]}$
PROPANOLOL pKa 9.6	93 % (+)	20 +++	0,4 (-)
ATENOLOL pKa 9.6	5 % (-)	0,015 (-)	4,5 ++
METOPROLOL pKa 9,7	12 % (-)	0,95 ++	3,5 ++
SOTALOL pKa 9,8	0 % (-)	0,039 (-)	5,4 ++

a/ principaux médicaments nécessitant l'arrêt temporaire de l'allaitement

PHENOBARBITAL

+++++

AMIODARONE

++++

ETHOSUXIMIDE

ISONIAZIDE

METRONIDAZOLE

THEOPHYLLINE

ATENOLOL

+++

METOCLOPRAMIDE

THEOBROMINE

TOLBUTAMIDE

c/ Principaux xénobiotiques retrouvés dans le lait



NICOTINE

SOLVANTS ORGANIQUES

ALCOOL

DELTA 9 TETRAHYDROCANNABINOL

DERIVES XANTIQUES (caféine, théobromine)

PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE NOUVEAU NE, LE NOURRISSON ET L 'ENFANT

PLAN

GENERALITES

ABSORPTION

1. Absorption gastro-intestinale
2. Absorption intramusculaire
3. Absorption cutanée
4. Absorption rectale

DISTRIBUTION

1. Modification de la répartition de l'eau
2. Liaisons protéiques

METABOLISME

1. Monooxygénases à cytochromes P450
2. Autres systèmes

ELIMINATION

1. Elimination rénale
2. Elimination tubulaire

GENERALITES



⇒ Le nouveau né # un adulte miniature

⇒ L'organisme s'adapte très rapidement à son nouvel environnement ⇒ changement très rapide :

/ ANATOMIQUE

/ PHYSIOLOGIQUE

⇒ Immaturité de certains organes impliqués dans la :

- Absorption

- Distribution

- Métabolisme

- Elimination

réponse

pharmacologique

ABSORPTION

1. ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE

α / pH

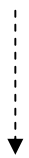
NAISSANCE

ACIDE



PREMIERS JOURS

NEUTRALITE



10^{ème} JOUR

DECROISSANCE LENTE



2 - 3 ANS

VALEURS ADULTES

ABSORPTION



* temps de vidange gastrique

Nouveau-né : 6 - 8 heures

6 - 8 mois : valeurs adultes qq heures

* immaturité relative de la muqueuse gastrique

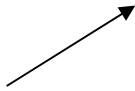
* flore microbienne et son évolution (variabilité dans la vitesse de formation de la flore)

ABSORPTION

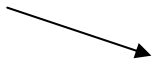


- * activité de la β glucuronidase intestinale
- * syndromes de malabsorption : absorption des médicaments associés à la nourriture
- * peristaltisme irrégulier, gastro enterite

EXEMPLES DE MEDICAMENTS DONT L'ABSORPTION EST MODIFIEE



PENICILLINES, AMPICILLINE, ERYTHROMYCINE



PHENOBARBITAL, RIFAMPICINE,
ACIDE NALIDIXIQUE, PARACETAMOL
CARBAMAZEPINE, CHLORAMPHENICOL

0

PHENYL BUTAZONE, DIAZEPAM,
COTRIMOXAZOLE, SULFONAMIDES,
THEOPHYLLINE

ABSORPTION



2/ ABSORPTION INTRAMUSCULAIRE

DEPEND :

- * FLUX SANGUIN LOCAL
- * DIFFUSION A TRAVERS TISSUS ET CAPILAIRES
- * MANQUE D'ACTIVITE MUSCULAIRE

EXEMPLES :

ABSORPTION **INCHANGE**E : DIAZEPAM, PHENYTOINE

ABSORPTION **DIMINUE**E : GENTAMYCINE, DIGOXINE

ABSORPTION



c/ ABSORPTION CUTANEE

ACCRUE : Epaisseur de la peau

Ex : l'hexachlorophène

d/ ABSORPTION RECTALE

Très efficace chez le nouveau-né

DIAZEPAM

en solution

THEOPHYLINE

en suspension

} # I.V.

DISTRIBUTION

A/ Modification de la répartition de « l'eau »

	Eau totale	Eau extra cellulaire	Eau intra cellulaire
Naissance	80 %	45 %	30 %
3-4 mois			40 %
1 an	60 %	25 %	35 %
adulte	# 50 %	# 18-20 %	45 %

DISTRIBUTION

B/ LIAISONS PROTEIQUES

A LA NAISSANCE

* DIMINUTION QUANTITATIVE

* DIMINUTION QUALITATIVE

ALBUMINE FŒTALE AFFINITE (- -)

} diminution
de la liaison
protéique

Prématurés, la liaison aux protéines ↓↓↓

* ACIDE GRAS LIBRE ET DE BILIRUBINE NON CONJUGUÉE



DISTRIBUTION



Exemples : fraction libre ↗ ↗

THEOPHYLINE

ACIDE SALICYLIQUE

DIGOXINE

PHENYL BUTAZONE

PHENYTOINE

PHENOBARBITAL

CLONAZEPAM

CARBAMAZEPINE

METABOLISME

1. Monooxygénases à cytochromes P450

Certains isoformes : faible activité

2. Autres systèmes

Systèmes enzymatiques	Naissance ⇒	Adulte
Glucuronotransférases	Faible activité	
Estérases	25% prématuré ⇒	100%
	33% terme ⇒	100%
Acétyltransférases	Faible activité	

Méthyltransférase	Forte activité	Faible activité
-------------------	-----------------------	-----------------

Ex : la théophylline

METABOLISME



Exemples de médicaments dont le métabolisme varie en fonction de l'âge :

+++ HYDROXYLATION

PHENYTOINE

PHENOBARBITAL

DIAZEPAM

PHENYLBUTAZONE

SALICYLATE

AC. VALPROIQUE

* DESALKYLATION

CLONAZEPAM

METRONIDAZOLE

ELIMINATION



ELIMINATION RENALE

Les néphrons se développent dans un **sens centrifuge** :

- les plus vieux sont localisés dans la région juxtamedulaire,
- les plus jeunes, dans le cortex superficiel

ainsi chez le nouveau né il existe **une hétérogénéité importante** dans la maturation des néphrons.

Le **débit sanguin rénal est plus faible** que celui de l'adulte (pondéré par le poids de l'organe)

ELIMINATION

1/ FILTRATION GLOMERULAIRE

adulte 120 ml/min.

	NAISSANCE	72 H	2 à 5 mois
A TERME	2-4 ml/mn	8-20 ml/mn	≠
PREMATURE	0,6-0,8 ml/mn	2-4 ml/mn	adultes

MEDICAMENTS ESSENTIELLEMENT ELIMINES PAR FILTRATION GLOMERULAIRE

Ex : **GENTAMICINE**

T1/2 d 'élimination

2 H ADULTE

12 H NOUVEAU NE

ELIMINATION

2. SECRETION TUBULAIRE

Les capacités sécrétoires augmentent de la naissance \Rightarrow valeurs adultes vers 7-9 mois

Exemples de médicaments essentiellement éliminés par sécrétion tubulaire

PENICILLINES : sont éliminées plus lentement chez le nouveau né

		PM	T
ADULTE	< 2 kg	4,9	2,6
$T_{1/2} = 0,5 \text{ H}$	> 2 kg	2,6	2,1

ELIMINATION



3. REABSORPTION TUBULAIRE

pH urinaire est plus bas chez le nouveau né que chez l'enfant

- * Substances **basiques** pourraient être **mieux éliminées**
(contrebalancés par la faible clairance glomérulaire)
- * Substances **acides** pourraient être préférentiellement réabsorbées \Rightarrow **moins bien éliminées**

PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS

CHEZ LA PERSONNE ÂGEE



PLAN

GENERALITES

ABSORPTION

Absorption gastro-intestinale

DISTRIBUTION

- Répartition de l'eau totale corporelle et des masses grasses
- Liaisons protéiques
- Débits sanguins

METABOLISME

EXCRETION

GENERALITES

CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES SURVENANT AVEC L'ÂGE

Général	Réduction du poids corporel Réduction du métabolisme de base Réduction de l'eau corporelle totale Augmentation des masses grasses
Niveau circulation	Diminution du débit cardiaque Diminution des albumines plasmatiques

ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE

Facteurs physiologiques

ABSORPTION GASTRO-INTESTINALE	MODIFICATIONS		ABSORPTION
	AUG.	DIMIN	
VIDANGE GASTRIQUE		X	.Acides faibles +++
ACIDITE GASTRIQUE		X	Acides faibles ---
MOTILITE INTESTINALE		X	Bases faibles +++
FLUX SANGUIN GASTRO-INTESTINAL		X	- - -
SURFACE ACTIVE DU TUBE DIGESTIF		X	- - -

DISTRIBUTION

Répartition de l'eau totale corporelle et des masses grasses

	25 ans	75 ans	CONSEQUENCES
Graisses	15 %	30 %	Accumulation des médicaments liposolubles dans les graisses, concentrations plasmatiques plus faibles Vd+++
Masses maigres (tissus)	17 %	12 %	Concentrations plasmatiques plus
Eau intra-cellulaire	42 %	33 %	élevées des médicaments
Eau extra-cellulaire	20 %	20 %	hydrophiles Vd- - -

DISTRIBUTION

LIAISONS AUX PROTEINES

Protéines plasmatiques

Albumines : diminuées Taux sanguins plus élevés
fraction libre augmentée

α_1 Glycoprotéines : augmentées

FIXATION AUX ERYTHROCYTES : diminuée

DEBITS SANGUINS

Débit cardiaque : - 40 %

Débit sanguin hépatique : - 40 %

Débit sanguin rénal : - 50 %

Irrigation sanguine réduite,

distribution diminuée

extraction diminuée en

particulier au niveau

hépatique

DISTRIBUTION

EXEMPLES DE MODIFICATIONS DE VOLUME DE DISTRIBUTION EN FONCTION DE L'ÂGE

Volume de distribution : **augmenté** ou diminué ou **inchangé** = variations suivant le médicament considéré

Exemple 1 : DIGOXINE

Vd ↘ lié à la diminution du volume d'eau

Exemple 2 : DIAZEPAM et OXAZEPAM

++++

LIPOSOLUBILITE

+/-

DIAZEPAM

OXAZEPAM

(VALIUM*)

(SERESTA*)

CHLORDIAZEPOXYDE

LORAZEPAM

(LIBRIUM*)

(TEMESTA*)

Vd ↗ avec l'âge

Vd # avec l'âge

METABOLISME



- **diminution** de la clairance hépatique intrinsèque (+)
(activité métabolique)
- **réduction** du débit sanguin hépatique (+++)
(40 à 50 %)
- **réduction** de la masse du foie (+++)

**MEDICAMENTS
FORTEMENT
METABOLISES**

L'effet premier passage métabolique est réduit, il en résulte une augmentation des concentrations plasmatiques circulantes et une diminution de la clairance systémique, une augmentation de T1/2

EXCRETION

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES	AUG	DIMINU	CONSEQUENCES	
Filtration glomérulaire		40% de 20 à 90 ans	T1/2 +++ ex. Digoxine	RISQUE D'ACCUMU- LATION -----> TOXICITE
Excrétion tubulaire		45%	T1/2 +++ ex. Pénicillines	
Réabsorption tubulaire			Variable en fonction du pH urinaire en général. pH alcalin : bases faibles réabsorbées	
Débit sanguin rénal (Débit sanguin cardiaque)		X X	Elimination (- -)	



**INCIDENCE DES PATHOLOGIES
SUR LA PHARMACOCINETIQUE
DES MEDICAMENTS**

ABSORPTION

ABSORPTION



Maladie du système digestif
et des organes de sécrétions adjacents

Insuffisance cardiaque



- pH
- Débit sanguin
- Vidange gastrique
- Motilité intestinale
- Surface d'absorption

ABSORPTION

1. pH

Affection gastrique → pH alcalin

(retard de l'absorption du paracétamol)

2. Modification du débit sanguin gastro-intestinal

Insuffisance cardiaque → débit ↘

→ Ralentissement de l'absorption

ex : PROCAÏNAMIDE 50 %

ABSORPTION

3. Vidange gastrique :

VIDANGE GASTRIQUE



CHOLECYSTITE

ULCERE DUODENAL

GASTRECTOMIE

COMA HEPATIQUE

DIABETE

MALNUTRITION

OEDEME

INFARCTUS DU MYOCARDE

OCCLUSION INTESTINALE

MALADIE DE PARKINSON
(Ex. LEVODOPA)

ABSORPTION



4. Motilité intestinale

Ralentie

- Insuffisance cardiaque
- Etat post opératoire
- (comédication)

Accélérée (diarrhées) → diminution de l'absorption

ABSORPTION

5. Surface d'absorption

- Insuffisance cardiaque→ oedèmes
- Inflammation de l'épithélium
- Ulcération

augmentation de la
perméabilité

↗ Taux plasmatique

ex : Bactrim, Keforal, Propranolol

DISTRIBUTION



Poids

Taille

[graisse]

[masse non grasseuse]

Débit sanguin

Variation des

liaisons aux protéines



DISTRIBUTION

DISTRIBUTION

Poids et surface corporelle : **OBESE**

[Médicament peu liposoluble, pas d'incidence]

ex : DIGOXINE, PARACETAMOL

[Médicament liposoluble]

BARBITURIQUE 

DISTRIBUTION

Débit sanguin

Insuffisance cardiaque→ redistribution
des débits

LIGNOCAÏNE Vd ↘ 38 %

PROCAÏNAMIDE Vd ↘ 25 %

DISTRIBUTION

Liaisons aux protéines

Incidence des maladies sur la concentration des **albumines**

ALBUMINES



FORTE VARIATION

BRÛLURES

INSUFFISANCE HEPATIQUE

INSUFFISANCE RENALE

FAIBLE VARIATION

INFARCTUS DU MYOCARDE

ARTHRITE RHUMATOÏDE

PANCREATITE AÏGUE

MALADIES DU SYSTEME DIGESTIF

TUBERCULOSE

INFECTIONS BACTERIENNES

MALADIES INFLAMMATOIRES

METABOLISME

Altération des fonctions hépatiques
Altération des fonctions biliaires
Altération des fonctions rénales
Modification de la flore intestinale

METABOLISME

FOIE

POUMON

REIN

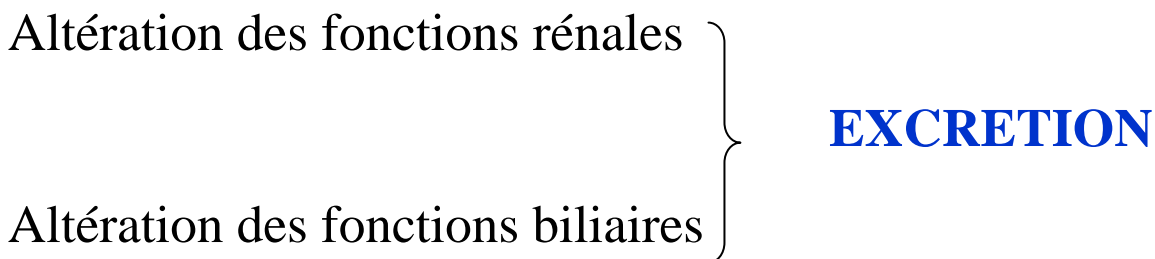
INTESTIN

FLORE BACTERIENNE

Pathologies

- Insuffisance hépatique (cirrhose)
- Maladie du tractus G.I. avec destruction de la flore
- Insuffisance hormonale (thyroïde)
- Insuffisance rénale
- Insuffisance cardiaque
- Affections pulmonaires

EXCRETION



Excrétion urinaire modifiée

Insuffisance rénale → incapacité d'épurer correctement le sang

- Insuffisance rénale aiguë ← Infarctus du myocarde,
CHOC, NECROSE

- Insuffisance rénale chronique

- NEPHRECTOMIE

Excrétion biliaire

Insuffisance hépatique (ictère, cholestase) → élimination ↘

EXCRETION

Demi-vie d'élimination chez l' insuffisant rénal (heure)	Normal	Filtration glomérulaire < 5 ml/min
CEFOTAXIME	0,8	1,6
VANCOMYCINE	6	200 otot. Néphrot.
KANAMYCINE	3	80

EXCRETION

MEDICAMENT ELIMINATION RENALE PREPONDERANTE



FILTRATION GLOMERULAIRE EXCLUSIVE (PREPONDERANTE)

.....► CORRELATION ± ETROITE AVEC LA CLAIRANCE DE LA CREATININE

CLAIRANCE CREATININE = PREDICTIVE

= ADAPTATION DE POSOLOGIE

EXCRETION

SECRETION TUBULAIRE

→ (pas de bons traceurs biologiques de l'insuffisance tubulaire)

PENICILLINE

METHOTREXATE

T1/2 ↗

REABSORPTION TUBULAIRE ?

**FACTEURS INFLUENCANT
LA CLAIRANCE HEPATIQUE**



BIOTRANSFORMATION ET SECRETION BILIAIRE

- DEBIT SANGUIN HEPATIQUE
- LIAISONS AUX PROTEINES
- TRANSPORT INTRA-CELLULAIRE (POLE SANGUIN
et POLE BILIAIRE)
- ACTIVITE ENZYMATIQUE
- TAILLE DU FOIE