

INTRODUCTION

L'administration d'un mdc (avec ses PA) en dose unique ou en doses répétées, sous une forme pharmaceutique adaptée à la **situation du patient et aux propriétés du médicament**, a pour but d'obtenir un effet **pharmacothérapeutique**.

Entre le moment de l'administration du PA et celui de l'obtention de l'effet, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées **en 3 phases** :

- ❖ Phase Biopharmaceutique
- ❖ Phase Pharmacocinétique
- ❖ Phase Pharmacodynamique

PHASE BIOPHARMACEUTIQUE

- ❖ **Libération (1^{er})** : 1^{ère} étape de la **mise à disposition du PA** après l'administration **extravasculaire** d'une forme pharmaceutique solide
 - libération rapide
 - libération prolongée
- ❖ **Dissolution (2^e)** :
 - Pour pouvoir **traverser les membranes**, le PA doit être dispersé à l'état de **molécules**
 - **Vitesse** de dissolution dépend des **caractéristiques du PA** et aussi **du site de l'absorption**

PHARMACOCINETIQUE (PK)

A) DEFINITION

On étudie :

- ❖ Le **devenir du mdc dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination**
 - L'évolution des **concentrations sanguines** du mdc dans l'organisme au cours du temps
 - Les **processus physiologiques impliqués**
- ❖ Les **situations (physio, patho, ou environnementales)** pouvant modifier les concentrations en mdc.
- ❖ Définir la **relation DOSE-CONCENTRATION**
- ❖ **OBJECTIF ULTIME** : détermination des modalités d'administration du mdc chez le sujet traité = **posologie**

\neq PD : étudie les effets des mdc sur leur cible et en fonction des concentrations obtenues et précise dc la relation dose-concentration-effet !

❖ Qu'est-ce qu'on étudie vraiment ?

Le médicament est une substance **exogène** (xénobiotique) qui lorsqu'il pénètre, a pour but ultime d'être éliminé par l'organisme.

Exception : certains mdc ne sont pas des xénobiotiques comme l'insuline qui est faite par génie génétique, et ce qui donne donc une copie conforme à l'insuline humaine

Son devenir comprend **4 ETAPES CONCOMITANTES +++** :

- ❖ **Absorption** (pénétration) dans l'organisme : mesure le passage des mdc dans le sang
- ❖ **Distribution** (diffusion) dans l'organisme : mesure le passage des mdc dans les tissus
- ❖ **Métabolisme** (biotransformations) : ensemble des mécanismes visant à rendre + **hydrosoluble** le mdc. Ses sites principaux sont l'intestin, le foie et le rein
- ❖ **Elimination** : rénale ou hépatique

Les étapes d'ADME **coexistent dans le temps** mais ne sont pas systématiquement toutes impliquées pour un mdc donné.

L'absorption concerne toutes les voies **d'administration à l'exception de la voie IV**.

Les étapes **A, D et E** nécessitent le **franchissement des barrières physiologiques** (**passage de la molécule d'un site de l'organisme à l'autre, transfert à travers les membranes biologiques = transferts transmembranaires**)

B) PRINCIPAUX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

- ❖ La **Biodisponibilité** (F)
- ❖ **Le Volume de distribution** (Vd)
- ❖ **La Clairance (ClT)**
- ❖ **La demi-vie (t_{1/2})**

C) LES PRINCIPALES VOIES D'ADMINISTRATION

Voie générale	Voie locale ou in situ
- intra-veineuse / intra-artérielle	- inhalée
- sous-cutanée et intramusculaire	- voie oculaire / intra-oculaire
- nasale, sublinguale, orale (ou per os), rectale	- voie cutanée ou transdermique
	- intra-articulaire et intra-thécale

- Passage des barrières physiques de protection de l'organisme. La barrière digestive comporte des **microvillosités**. Les capillaires sanguins des villosités absorbent les molécules nutritives et les envoient dans le sang
- Un médicament doit être à la fois un peu hydrophile et beaucoup hydrophobe++

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) MODALITES DE PASSAGE

La principale caractéristique d'une membrane biologique est sa **grande lipophilie** malgré des couches **hydrophiles aux extrémités**: cette propriété favorise le passage des **molécules liposolubles**++

Notions préalables

- ➔ **Les endothéliums fenêtrés (=lâches)** : retrouvés dans la plupart des sites de l'organisme, le médicament pour passer du sang au milieu extravasculaire passe dans la cellule, ou en dehors
- ➔ **Les endothéliums à jonctions étroites** : soit le médicament ne pénètre pas dans les tissus ou dans l'organe, soit il utilisera des transporteurs (→ sites protégés comme le SNC ou administration par voie thécale,

La diffusion à travers les membranes biologiques dépend des propriétés intrinsèques du PA :

- ➔ **Passive** : ses propriétés lui permettent de passer à travers les cellules épithéliales qui tapissent le TD et de passer dans le sang sans énergie
- ➔ **En utilisant des transporteurs** : ce sont des protéines qui prennent en charge le PA, l'emmèneront d'un site de l'organisme à un autre

✚ Le franchissement des membranes biologiques dépend de :

- ❖ **Modalités de transfert transmembranaire** (actif, passif)
- ❖ **Irrigation des tissus** (afflux du mdc)
- ❖ Propriétés **physico-chimiques** (PM, lipophilie, degré d'ionisation)
- ❖ **Surface d'échange**

B) DIFFUSION PASSIVE (SANS BESOIN D'ENERGIE)

- ✚ Majoritaire dans l'organisme
- ✚ Selon le gradient de concentration
- ✚ Echanges libres bidirectionnels, non saturable, non soumis à compétition

Echanges libres **bidirectionnels, non saturable, non soumis à compétition**.

Plusieurs modalités possibles :

- ❖ Passage **transcellulaire pour les jonctions serrées** (=tight junction) (obligé pr sites protégés tel que le cerveau)
- ❖ Passage **paracellulaire / cellules disjointes** (=gap junctions)
- ❖ Utilisation des **filtres poreux** (pores) présents dans **certains épithéliums = passif**
 - Glomérule Rénal +++
 - Molécule PM < 60 kDa
 - Permissif aux médicaments NON LIES
 - Dépend **que** de la taille des molécules

Processus suivant la loi de Fick :

- ❖ Dépend du poids moléculaire
- ❖ Selon le sens du gradient de C° (du + concentré vers le - concentré)
- ❖ Pas besoin d'énergie = Passive
- ❖ Non spécifique, non saturable
- ❖ Pas de compétition

C) ROLE DU pH ET DU pKa

Importance du pH :

Un principe actif :

- ❖ **TOUJOURS ionisé** quelque soit le pH ne diffusera **JAMAIS**
- ❖ **JAMAIS ionisé** quelque soit le pH diffusera **TOUJOURS**
- ❖ **Ionisé en fonction du pH** diffusera selon l'acidité/basicité de l'environnement

En fonction du pH du milieu, selon si le médicament est A faible ou B faible, on aura plusieurs possibilités :

POUR LES ACIDES FAIBLES AVEC	POUR LES BASES FAIBLES AVEC :
PKA < 2.5 : résorption nulle quel que soit le pH du milieu car le médicament n'est pas résorbé car est sous forme ionisée	PKA < 6.5 : seront très résorbées, car le médicament est sous forme non ionisée et qu'importe le PH

2.5 < PKA < 7.5 : influence forte du pH, dépend du pKa du médicament car c'est le rapport pKa/pH qui déterminera sur le médicament est peu ou beaucoup ionisé

PKA > 7.5 : médicaments très résorbés car sous **forme non ionisée** qu'importe le pH du milieu.

6.5 < PKA < 11.5 : influence forte du pH et cela dépendra du pKa du médicament.

PKA > 11.5 : pas de résorption car le médicament sera ionisé qu'importe le pH

→ Un acide faible s'accumule dans un compartiment basique

→ Une base faible s'accumule dans un compartiment acide

Exemple (important):

❖ **L'aspirine**, un acide, a un pKa faible (=4,5) = **acide faible** dont le pKa est compris dans la zone d'influence de pH. Quand l'aspirine est dans **l'estomac** (pH ~ 2) → essentiellement sous forme **non ionisée** dite forme moléculaire (AH) (99.9%) → **diffuse, est résorbé dès l'estomac** et passera beaucoup dans le sang ! → **ACTION RAPIDE DU MDC**

❖ La **strychnine** qui est une **base faible** (pKa = 9,5) dont le pKa est compris dans la zone d'influence du pH → grande majorité de la strychnine sera résorbée dans la **partie basse de l'intestin grêle, du colon car sous forme NON ionisée !** → **ACTION DIFFEREE DU MDC**

NB : Il faut savoir que de l'estomac à l'anus, le pH ne cesse de changer, on passera donc d'un pH de l'estomac très acide (2) à un pH à 8/9 dans le colon.

D) TRANSPORT ACTIF

❖ **Rôles des transporteurs de médicaments dans les étapes ADME :** *je savais pas trop où le mettre alors je le mets là*

- ✓ Barrière à l'absorption
- ✓ Déterminants de la distribution tissulaire
- ✓ Modulateurs du métabolisme
- ✓ Rôle dans l'élimination

Présence d'un transporteur membranaire :

- **ATP dépendant**
- **Indépendant du gradient** de concentration = même si défavorable
- **Spécifique, saturable** et soumis à **compétition**
- Cinétique de type **Michaelienne**

- **Limitent l'absorption** digestive des médicaments, **favorisent leur élimination** et celle des toxiques (foie, reins)
- **Protègent certains tissus** ou organes (cerveau, placenta...).

- La **localisation** des **transporteurs** sur la cellule va influencer leur fonction :
- Pôle **basolatéral** = rôle **d'influx = extraction du sang vers les C**
 - Pôle **apical** = rôle **d'efflux = sortie du mdc de la cellule**

Les transporteurs sont généralement localisés au niveau : des **entérocytes**, des **tubules rénaux**, des **canalicules biliaires**, du **placenta** et de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)**.

SLC	ABC (c'est moins cool)
Pôle basolatéral	Pôle apical
OAT & OAT	P-gp, MRP
	Certains sont impliqués dans la résistance (MDR) à certains traitements (anticancéreux, anti-infectieux).

Point P-gp : Le gène MDR-1 est le gène codant pour la P-gp. Certains gènes sont impliqués dans la résistance (MDR) à certains trts (anticancéreux, anti-infectieux) !

La **P-glycoprotéine transmembranaire** fonctionne comme une pompe nécessitant de **l'énergie (ATP-dépendante)**.

Localisation : **intestin**, tubules rénaux, le **SNC**, les GB, les testicules → ubiquitaire

P-gp **inhibiteurs** : Verapamil, jus de pamplemousse, amiodarone, Ritonavir...

P-gp **inducteurs** : rifampicine, millepertuis+++, phénobarbital...

E) DIFFUSION FACILITEE = TRANSPORT ACTIF INDIRECT (peu fréquent)

- Suit le **gradient** de concentration mais nécessite des **transporteurs** spécifiques saturables +++
- Energie apportée par les gradients ioniques de part et d'autre de la mb
- S'effectue à travers les structures protéiques

F) EXOCYTOSE/ENDOCYTOSE (encore + rare)

Exocytose = sortie d'une molécule de la cellule par des vésicules. Mode de libération des médiateurs

Endocytose = entrée d'une molécule extra~~ç~~ dans une cellule (acollement du mdc sur la membrane biologique, elle s'invagine, entoure le mdc et intègre le cytoplasme) → parfois au niveau des hépatocytes (lipoprotéines, transferrine) mais rare !

G) BARRIERE HEMATO ENCEPHALIQUE ou BHE (BHMéningée)

- ❖ Site **protégé** des mdcs, présence de transporteurs **d'efflux** dans la BHE
- ❖ Jonctions cellulaires **serrées**
- ❖ Seules les molécules de **petite taille et/ou très liposolubles**
- ❖ **Protection efficace du SNC** mais déficit de pénétration de nbx médicaments
- ❖ Passage possible des médicaments lors **d'altérations pathologiques** de la BHE (méningite inflammatoire ++, cancer) ou **physiologiques** (chez le nouveau né)

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

A) VOIE ORALE = VOIE ENTERALE = VOIE DIGESTIVE (on la revoit après)

1) Plus importante de ces voies = VOIE ORALE = VOIE DIGESTIVE = PER OS

- ❖ **Principale** voie d'administration de médicaments.
- ❖ Emprunte le **tractus digestif**
- ❖ Principe actif **solubilisé** dans l'estomac ou l'intestin selon son degré d'ionisation et ses caractères chimiques
 - Base faible plutôt résorbée dans le **duodénum** / intestin
 - Acide faible plutôt résorbée dans l'estomac (action rapide)

AVANTAGES

INCONVENIENTS

Facilité d'emploi	Irritation du tractus digestif
Bonne observance du trt	Contre indiquée si syndrome de malabsorption intestinale
Voie généralement préférée	Impossible si patient dans le coma
Effet systémique ou local	Non adaptée pour l'urgence
Coûts amoindris	Formule organoleptique parfois

désagréable

B) ADMINISTRATION PAR VOIES PARENTERALES :

- ✓ Obligatoire pour les médicaments non absorbés, **inactivés dans le TD** (insuline, héparine)
- ✓ Situation où l'administration orale n'est pas possible ou pas fiable (*vomissements, diarrhées, patient inconscient...*)
- ✓ **Inconvénients: *risque septique, intolérance locale, douleur***
- ✓ Problème des personnes alitées, des petits enfants et des sujets âgés (IV, IM)

Parentérale signifie que l'administration se fait en dehors du tractus digestif

Voie veineuse	<ul style="list-style-type: none"> ❖ La voie IV permet d'administrer de <u>manière précise l'ensemble du médicament</u> directement dans le compartiment central. Ça permet à cette voie IV d'être considérée comme une voie d'urgence prioritaire
Voie musculaire ou voie sous-cutanée (auto-injections possibles)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Injection d'un petit volume de solution concentrée ❖ La vitesse d'absorption dépend de la solubilité et du débit sanguin dans le tissu concerné (muscle > tissus sous-cutané) ❖ IM contre-indiquée aux personnes alitées

Voie intra-artérielle	<i>concentration plus élevée dans un territoire pendant la durée de la perfusion (cancérologie), explorations (artériographie)</i>
Voie sous arachnoïdienne	Dans le SNC, pour éviter la barrière hémato-méningée (BHE) qui s'oppose à la diffusion de nombreux xénobiotiques. Rachianesthésie, antibiothérapie, anticancéreux (administration /effets loco-régionaux)
Voie intrapéritonéale	Injection de médicament dans le péritoine
Voie périurale	<i>concerne essentiellement le bassin jusqu'aux membres inférieurs</i>
Voie rectale	Avantage : shunte l'effet de premier passage hépatique et le TD (environ 30%) (Passage d'une partie rapide mais erratique du PA par les voies hémorroïdaires inférieures #UE9) → Utile pour les médicaments sensibles aux sucs digestifs → Emploi fréquent en pédiatrie (convulsions, fièvre élevée)

Voie nasale	topique pour la muqueuse nasale action locale (vasoconstricteurs) ou systémique (peptides, migraine)
Voie pulmonaire	Effets locaux, mais passage systémique toujours possible (anesthésiologie, asthme, mucoviscidose)

ADMINISTRATION A TRAVERS LA PEAU = VOIE TRANSDERMIQUE OU (PER)CUTANEE

Tout à l'heure, quand on a parlé des injections, on a parlé de **transdermique** ou **sous-cutané** où l'on fait une effraction de la peau : on passe à travers le derme pour délivrer le médicament.

Là il s'agit simplement de **placer sur la peau** soit de la pommade soit un patch

Pommade	❖ Permet une surface importante de contact entre le PA et la peau Attention chez l'enfant car la peau est beaucoup plus perméable et le PA passe en plus grande quantité. ++++
Patch	❖ Utilisation pour divers mdcs ou avec les hormones : apport contrôlé et continu dans le sang, libération progressive
	Utilisable pour la vaccination

C) AUTRES VOIES

Voie conjonctivale	❖ Administration par collyre au niveau des yeux <i>Ex : médicaments bétabloquants lorsque les malade ont un glaucome (hypertension) au niveau des yeux</i> <i>Possibilité de passage systémique</i>
Voie vaginale	❖ Administration du PA avec des ovules ou comprimés vaginaux

PHARMACOCINETIQUE

I. ABSORPTION

L'absorption correspond au **passage du médicament (principe actif) de son site d'administration à la circulation générale** :

- ✓ Mesure le passage du médicament dans le sang
- ✓ Concerne **toutes les voies** SAUF LA VOIE IV +++
- ✓ Peut s'accompagner d'une perte de mdc
- ✓ Peut être limitante
- ✓ Etude indispensable et obligatoire pour chaque voie d'administration envisagée
- ✓ Passive ou active... (dépend de la membrane)

VOIES ENTERALES

Les principales voies d'administration entérales sont :

- ❖ **Voie perlinguale** (entérale seulement si déglutition donc peu). Voie d'urgence (trinitrine) → ce n'est pas une voie à proprement parlé !
- ❖ **Voie orale ou voie digestive** +++
- ❖ **Voie rectale** (entérale seulement partiellement)

Avantages des voies entérales :

- ✚ Voies d'administration **naturelles**
- ✚ Administration sans besoin d'assistance...
- ✚ Possibilité administration **des quantités importantes de PA**
- ✚ Trt possibles en **ambulatorio**
- ✚ **Pas de risques infectieux** liés à l'administration

A) ABSORPTION DIGESTIVE (= ENTERALE)

- ❖ Pénétration du médicament dans l'organisme (circulation sanguine) après administration orale
- ❖ A tous les niveaux du TD

Phénomènes intraluminaux

- **Solubilisation du mdc. Pour être résorbé**
- **Dégradation du PA** (Insuline, pénicilline G du coup formes galéniques gastro-résistantes. *Il doit résister à la dégradation*)
- **Propriétés physico-chimiques** (pH, pKa...) : mdc non absorbés, (effet local). *Mdc doit être sous forme moléculaire (non ionisé, certains mdc sont gardés avec un gros PM pour ne pas être absorbé mais pour nettoyer l'intestin, colon...*
- ✓ Généralement par un **processus passif**, alimenté par un **gradient de concentration** transportant les médicaments du tractus digestif vers la circulation portale
- ✓ Administration orale = per os
- ✓ Avant d'arriver dans la CS, le mdc peut être **dégradé dans la lumière du TD**, doit **franchir la barrière entérocytaire**, doit **traverser le foie** (hépatocytes et sécrétion biliaire)

L'absorption entérale est un processus complexe impliquant :

- **Franchissement des membranes**
- **Dégradation éventuelle par les enz extra/intra**
- **Possible activation par les enzymes**
- ✓ Caractérisée par la **biodisponibilité orale**
- ✓ Peut avoir lieu à **tous les niveaux** du TD
- ✓ Est influencée par les **propriétés** :
 - **Du médicament** : physico-chimiques (PM, degré d'ionisation/pH), hydro/liposolubilité, taille.
 - **De la membrane biologique** : surface, perméabilité, vascularisation (grêle > duodénum > estomac)
 - **Galéniques** : dégradation des polypeptides (insuline), formes gastro résistantes, substrat de transporteurs du tractus dgestif
 - **Du patient** : pH digestif, vitesse de vidange gastrique, motilité intestinale, prise associée de mdc (pansements digestifs), pathologies avec diarrhées, vomissements...

Différentes processus physio **peuvent s'opposer** à la résorption par cette voie :

- **Métabolisme intestinal et hépatique** (via CYP450)
- **Efflux par la P-gp** (fait sortir les mdc de la cellules ou ne passe pas du tout dans le sang)

○ EPPH

B) EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE +++

- ➔ Perte de médicament disponible dans le sang avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile)
- ➔ L'EPPH va dépendre de l'activité enzymatique du foie, il est variable car il est déterminé génétiquement et il est sensible aux facteurs environnementaux.
- ➔ L'EPPH est :
 - ✓ **Maximal pour la voie orale** /autres voies non orales
 - ✓ **Réduit par voie sublinguale** => Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPH
 - ✓ **Prodrogues en médicaments actifs (codéine, azathioprine...)**
 - ✓ **Passage généralement d'un mdc actif à des métabolites inactifs ou toxiques**

Conséquences :

- ✓ **Baisse de la biodisponibilité (quantité de PA dans la circulation générale)**
- ✓ **Si EPPH trop important → passage par une voie autre que orale**
- ✓ **Nécessaire à l'activation des pro-drug ++++**

C) CYCLE ENTERO-HEPATIQUE

C'est la **boucle de réabsorption** du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile = Recirculation du médicament !

Trajet : Le médicament est résorbé au niveau du duodénum → franchissement // épithéliales → système porte → foie → **bile** (vers intestin) ou **circulation sanguine**

Avantage → prolongation de la durée du mdc dans le sang

D) AVANTAGES DE LA VOIE ORALE

AVANTAGES	
Supprime les risques des voies IV (infections, phlébites)	Contribue à une sortie plus rapide des unités des soins intensifs
Réduction significative du coût des traitements par rapport aux voies parentérales	Surtout si résorption correcte, assez rapide
Voie la plus facile en générale	

INCONVENIENTS	
Effet de 1er passage hépatique	Latence à la résorption du traitement
Il faut avoir des formes adaptées pour éviter la destruction par les sucs digestifs	Irritation du tube digestif due au médicament lui-même
Impossible à utiliser si coma, difficilement si vomissements	Goût désagréable, manque de formulations pédiatriques
Interférences possibles avec l'alimentation, les boissons	

Attention ! De nombreux états pathologiques modifient la biodisponibilité

E) CONTRE INDICATIONS (ABSOLUES OU RELATIVES) DE LA VOIE ORALE**D'ordre pathologique :**

- ❖ Certaines pathologies intestinales (*ileus, ischémie intestinale*)
- ❖ Résidus gastriques
- ❖ Nausées et vomissements
- ❖ Syndrome de malabsorption
- ❖ Nutrition entérale (*réduction de la résorption jusqu'à 80%*)

D'ordre pharmacologique :

- ❖ Interactions avec certains médicaments : *pansements gastriques, modifications du pH gastrique*
- ❖ Cations bi ou trivalents (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec quinolones, tétracyclines

F) BIODISPONIBILITES & BIOEQUIVALENCE

Afin d'apprécier la véritable quantité de PA atteignant la circulation sanguine, on calcule la biodisponibilité du médicament.

Biodisponibilité absolue

- ❖ C'est la **fraction de la dose de médicament** qui atteint la **circulation générale** et la **vitesse** avec laquelle elle l'atteint.
- ❖ Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnée) : 0 à 100% (IV)
- ♥ **FRACTION + VITESSE** ♥
- ❖ La voie IV est la seule façon **d'administrer le médicament à 100%** dans le sang.
IV = Voie de **référence**

On fait une administration par voie IV et on administre la même dose par voie orale. On mesure ensuite la **surface sous la courbe des concentrations** dans le sang et on fait le **rapport**.

- ❖ La **biodisponibilité absolue** c'est celle qui est calculée en faisant la comparaison d'une **voie d'administration** par rapport à la **voie IV**.

$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC per os}}{\text{AUC IV}}$$

♥ **F = biodisponibilité absolue** ♥

Ou bien : si les doses ne sont pas les mêmes, on va appliquer un facteur correctif

→ Ceci permet de **rééquilibrer et d'éviter les erreurs** dans le calcul.

$$F = \frac{\text{AUC}_{po} \times D_{iv}}{\text{AUC}_{iv} \times D_{po}}$$

Biodisponibilité relative

- ❖ Ici, la référence **n'est pas la voie IV** car elle n'existe pas ou n'est pas disponible : on compare à la voie **d'administration la plus ancienne** (ex : le princeps) on va l'appeler F'

Bioéquivalence

- ❖ Paramètre utilisé pour attribuer le **titre de générique à une molécule**.
- ❖ Veut dire que **AUC, Tmax et Cmax** du PA sont très similaires pour les deux formes pharmaceutiques (avec un intervalle de confiance compris entre 0,8 à 1,25)
- ❖ Le médicament générique est un médicament qui a le **même PA** que le princeps : on doit prouver que le générique donne la **même exposition** au PA que le princeps en termes **d'efficacité** et **de tolérance**. On compare :

BIODISPONIBILITE AUC

BIOEQUIVALENCE : AUC

Tolérance, toxicité et efficacité identiques Tmax : temps pour atteindre Cmax
Cmax : concentration maximale en médicament
pour une même dose

Deux médicaments sont **bioéquivalents** si leurs **biodisponibilités**, après une même dose molaire, soient à ce point semblable qu'ils produisent en réalité les mêmes **effets**, en termes **d'efficacité** et de **tolérance**.

BIOEQUIVALENCE = SUR 3 CRITERES ≠ BIODISPONIBILITE = 1 CRITERE

I. DISTRIBUTION (non obligatoire)

La distribution est le processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes. Elle mesure le passage du médicaments dans le sang. Elle se décompose en 2 phases (vues en dessous).

- ❖ Paramètre pharmacocinétique principal de la distribution : **Le volume apparent de distribution (Vd)**. pourra être modifié par l'**obésité** ou l'état **d'hydratation** du patient.

A) DEFINITION

Elle correspond à la **répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes**, à partir du compartiment vasculaire (donc mesure par injection IV+++)
donnant lieu à 2 phases :

- 1) **Distribution sanguine ou plasmatique** = Liaison ou non aux protéines plasmatiques
 - 2) **Diffusion dans les tissus** (vers les différents organes)
- ❖ Mais on décrit quoi ? La **vitesse et l'importance de la distribution** d'un médicament vers un tissu
 - ❖ Déterminée essentiellement par quoi ? **Dissolution du mdc dans les graisses et sa liaison aux protéines +++**
 - ❖ Les 3 choses facteurs qui vont jouer sur la distribution :

Passage transmembranaire	❖ Lipophilie (<u>diffusion passive</u>)
	❖ Usage de transporteurs
Perfusion tissulaire	
Fixation réversible au du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires	

- Les intérêts d'étudier la distribution d'un médicament :
- Influence la **demi vie d'élimination**
 - Explique la **rémanence** (et la toxicité de certains mdc)
 - Comprendre les différences **dans la rapidité d'action ++**
 - Oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique

B) DISTRIBUTION SANGUINE

Le mdc peut exister sous **2 formes** dans le sang :

- ✚ **Liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques (vues après)
- ✚ **LIBRE**, non liée = forme hydrosoluble dans le sang = seule qui peut exercer son **activité pharmacologique !**

La liaison aux protéines plasmatiques **ne concerne pas tous les mdc**. Lorsqu'elle existe, elle est **réversible (sauf exceptions)** : repose sur l'équilibre dynamique & loi d'action des masses +++

- ➔ La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée.

- ➔ Pour les mdc ayant une affinité très élevée avec une protéine, **il va falloir attendre que la protéine soit catabolisée pour qu'il puisse y avoir l'effet pharmacologique.**

FORME LIEE	FORME NON LIEE = FRACTION LIBRE
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Non diffusible ✚ Saturable ✚ Non éliminable (le rein bloque les prot) ✚ Pas d'activité pharmacologique +++ ✚ Libération progressive du PA. <p>➔ <i>Liaisons covalentes = les + fortes ➔ beaucoup de mal à quitter la protéine</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Diffusible (pas la forme liée+++) ✚ Non saturable ✚ Biotransformable (par foie) ✚ Éliminable ✚ Activité pharmacologique +++

1) FORCES IMPLIQUEES DANS LA LIAISON LIGAN-RC

- ✚ Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliquées dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son rc.
- ✚ Par exemple : forces de Van der Waals et ioniques, liaisons hydrogènes, liaisons covalentes... (irréversibles en général)

2) LIAISON AUX PROTEINES ET PASSAGE TRANSMEMBRANAIRE

- ✓ Un mdc qui est fixé à une protéine **ne peut PAS traverser la membrane**, ni avoir d'activité pharmacologique, ni être éliminée (uniquement la fraction LIBRE).

Rappel : Un rein qui fonctionne bien ne laisse pas passer les protéines

- ➔ DONC Seule la fraction libre va pouvoir **DIFFUSER, AVOIR UN EFFET PHARMACOLOGIQUE ET ÊTRE ELIMINEE**

3) CINETIQUE D'ASSOCIATION ET DE DISSOCIATION

- ✚ Rend compte des **forces de fixation en présence**
- ✚ Cinétique d'association définie par une **constante d'association**. + elle est forte, + le mdc va se fixer **rapidement** et avec une **forte affinité** sur sa cible
- ✚ Cinétique de **dissociation** définie par une **constante de dissociation** pour redonner un substrat libre.

Si constant d'association > celle de dissociation → mdc reste longtemps sur sa protéine et qui **sera libéré tardivement** ou dans le pire des cas, lié irréversiblement (exceptionnel)

4) K, rapport entre la constante d'association et de dissociation & fu, fraction libre

❖ + K est important, + la liaison est stable (car $k_a > k_d$)

$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{k_a}{k_d}$$

- ❖ Exprime l'**affinité d'un PA donné** pour un **récepteur**
- ❖ Calcul de la fraction libre **fu** par rapport à la fraction liée **f**

Fraction liée = concentration de médicament fixée par rapport à la concentration

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]}$$

de mdc totale

❖ **Médicament total** = fraction libre (fu) + fraction liée (f) → $1 - f = fu$

Cette liaison aux protéines influence largement le **passage transmembranaire**.

5) Protéines présentes dans la diffusion sanguine

Albumine +++ (plus fréquente, différente chez le fœtus et l'adulte), l'alpha-1-glycoprotéine acide = orosomucoïde (en quantité < albumine), Gammaglobulines (osef), lipoprotéines (osef)

PATHOLOGIE : Syndrome néphrotique. Albumine éliminée en grande partie par le rein, l'alpha-1-glycoprotéine acide va compenser en modifiant la PK des PA.

6) Caractéristiques des liaisons

- ✚ **Rapides** (en général)
- ✚ **Réversible** (majoritairement)
- ✚ **Spécificité** variable
- ✚ Possiblement **saturables** (induisant des **compétitions** donc interactions+++)

C) DISTRIBUTION TISSULAIRE

Le mdc doit atteindre son site d'action pour produire l'effet pharmacologique. L'atteindra tous les tissus dans lequel il est capable de diffuser (stockage ou effets latéraux voire toxicité). La fraction libre peut diffuser dans les tissus et :

- ✚ Se **fixe de manière spécifique**
- ✚ Se **fixe de manière non spécifique** → éventuelle toxicité (car accumulation du mdc dans l'organisme)

Les facteurs influençant la diffusion de la fraction libre sont :

- ✓ **L'affinité respective** (tissus-protéines plasmatiques) ou **particulière** (accumulation tissulaire)
- ✓ **L'irrigation** des organes
- ✓ **Les caractéristiques** du PA
- ✓ **La structure** des barrières tissulaires

Certains tissus sont plus « protégés » que d'autres. On a une **protection efficace** des organes et tissus (SNC, testicules...), protection **relative** (placenta) qui présentent des **difficultés d'accès des mdc** nécessitant une **administration « in situ »**.

1) Distribution et élimination Restrictive ou Non Restrictive & Liaison aux protéines

DISTRIBUTION/ELIMINATION RESTRICTIVE	DISTRIBU/ELIMINATION NON RESTRICTIVE
Fixation entre médicament/protéine plasmatique > celle entre PA/protéines tissulaires	Fixation entre médicament/protéine plasmatique < celle entre PA/protéines tissulaires

Important dans la concurrence pharmaceutique. La **liaison aux protéines** est à corréluer avec **l'affinité**.

Attention ! Si un médicament a une fixation importante aux protéines, cela correspond à une sorte de stockage. Cela conduit à une prolongation de la présence du PA dans le sang, qui auront souvent une demi-vie + longue. Donc potentielle toxicité+++

2) SNC & VOLUME DE DISTRIBUTION

Le SNC est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux mdc est **réduite voire impossible**.

La pénétration et la sortie d'une drogue dans le SNC est liée à **sa lipophilie** et à **son affinité** pour certains **transporteurs**.

Ex : les différences dans le début et la durée de l'action de la morphine et du fentanyl peuvent s'expliquer par le fait que le fentanyl est 100x + liposoluble que la morphine.

D) VOLUME DE DISTRIBUTION (Vd) (paramètre quantitatif)

Volume hypothétique dans lequel devrait être dissous le mdc pour être partout à la même concentration que **dans le plasma**

- + Calculé en injectant une dose connue de mdc directement dans le sang (= compartiment central) = **en IV +++**
- + Volume exprimé **en L** ou **en L/kg**

On peut trouver des volumes **apparents** de distribution très différents pour une **même dose** de mdc, équivalents à **des volumes physiques** (VEC, VIC, V total...) ou **immenses** (500 L...).

Pourquoi ? Dans le cas où la **dose** se distribue dans 5L, on a une répartition du médicament dans le sang diffuse, partout dans le sang. Dans le cas où la **dose** se distribue dans 500L, le médicament s'est « caché » dans un tissu pour lequel il a beaucoup d'affinité ; il en reste donc très peu dans le sang ! +++

Ce volume apparent traduit simplement le volume dans lequel le mdc devrait être dissous pour être partout à la même concentration.

$$\Rightarrow \boxed{Vd = \text{Dose} / \text{Concentration} = Q/C} \quad \& \quad C = \text{Dose}/Vd = (n/V)$$

➤ **Vd & Biodisponibilité.** Quand on mesure la C° sanguine, on a la partie du mdc qui atteint le sang et celle qui ne l'atteint jamais. On a donc un Vd par excès, que l'on va corriger en divisant le volume de distribution par la **biodisponibilité** :

➤ $Vd/F \rightarrow Vd = Q \times F / C$

❖ **Calcul du volume de distribution.** On obtient le volume de distribution :

- ✓ **Par analyse graphique** (système mono-compartmental) et après administration par voie IV, c'est la voie qui nous permet d'avoir le Vd le + exact avec $Vd = \text{Dose}/C_0$

- ✓ **Par résolution d'équation**, selon la formule $Vd = Cl / ke$: **Cl = la clairance** et **ke = pente d'élimination**

- ✓ Le Volume de distribution apparent peut être **considérablement plus grand que les volumes physiques** à cause de la distribution de la substance en dehors du compartiment central ! (on parle de tissu réservoir)

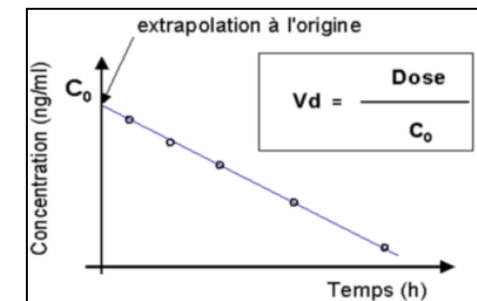
Le volume de distribution a un impact sur l'élimination des médicaments.
(+ il est grand, + la durée d'élimination est longue)

II. METABOLISME

A) DEFINITION

- ❖ Ensemble des **biotransformations** que le mdc va subir dans l'organisme
- ❖ Organe le plus + impliqué = **le foie+++** (intestin, poumons, reins... aussi)
- ❖ **NON OBLIGATOIRE**
- ❖ Modifications de la structure chimique (phase I +++)
- ❖ Donnent des métabolites de + en + **hydrosoluble** pour être **+ facilement éliminables dans les urines**
- ❖ Réactions enzymatiques
- ❖ Concours à l'élimination car le mdc en tant que tel disparaît de la circulation
- ❖ **Objectif : rendre moins toxique et + hydrosoluble** le mdc ET **permettre son élimination rapide**

IMPORTANCE DU FOIE.
Biotransformations les + importantes. Existe déjà pour les substrats endogène (Cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires) mais s'adresse aussi aux médicaments par les **Cytochromes P450, principales enzymes du métabolisme surtout 3A4 ET 3A5 (phase I ++)**



Hydro solubilité ↑ ↓	PHASE I : FONCTIONNALISATION (changement de formule) ✓ Réaction d'oxydo/réduction, d'hydrolyse ✓ Modifie, fixe, enlève et change un groupement fonctionnel de la molécule médicamenteuse initiale <i>Exemple : oxydation par un cytochrome P450, autres oxydations, réduction, hydrolyse d'ester, d'amide, de liaison peptidique</i>
	PHASE II : REAC° DE CONJUGAISON (appel à des molécules endogènes) ✓ Conjugaison et fixation d'une substance endogène de l'organisme sur un PA ou un ou plusieurs métabolites <i>Exemple : UDP-glucoronyl (orosomucoïde), des transférases qui se fixent sur la molécule mère</i>

Ces réactions peuvent être **indépendantes ou couplées**

Si elles sont **couplées**, la phase de fonctionnalisation est **la 1ère phase de métabolisme**

Les métabolites obtenus pourront, dans un 2ème temps, subir une réaction de conjugaison

Caractéristiques des métabolites

Les métabolites peuvent être :

- ❖ **Nombreux** (réactions enzymatiques en cascade)
- ❖ **Inactifs** ou **moins actifs** que le médicament initial
- ❖ **Aussi actifs** ou **+ actifs** que le mdc initial
- ❖ **Toxiques** (ex. du paracétamol...)

Le métabolisme **modifie l'activité des médicaments**, **facilite leur élimination** et permet la **neutralisation de substances toxiques**

➔ **MAIS** peut **produire des substances toxiques**, peut être modifié par divers **facteurs**, avec des **conséquences sur les effets du médicament**

❖ INTENSITE DU METABOLISME

- ✓ **Chaque métabolisme peut avoir un profil pharmacocinétique spécifique**

+++

❖ NATURE DES METABOLITES FORMES

Substrat (PA)		Métabolite	
Actif	ENZYME 	Inactif	Détoxification
Toxique		Non toxique	
Inactif		Actif	Prodrug = Activation
Non toxique		Toxique	Métabolite réactif = Activa° (de la toxicité)

❖ VOIE ENZYMATIQUES IMPLIQUEES

- ✓ Permet d'anticiper les modifications du métabolisme par : les **facteurs génétiques (pharmacogénétique)** et/ou les **interactions médicamenteuses**.

B) MODIFICATION DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE : INDUCTION & INHIBITION

L'activité enzymatique peut être modifiée par la prise de certains médicaments qui provoquent soit une induction, soit une inhibition des cytochromes P450.

1) INDUCTION : interaction avec un autre mdc qui augmente la quantité d'enzyme

- ✚ Administration d'un mdc A et d'un mdc B inducteur (augmente la capacité de l'organisme à métaboliser A)
- ✚ B active la fabrication des CYP450
- ✚ La **concentration en mdc A** ↓ tandis que celle de son **métabolite** ↑ !
- ✚ L'↑ de l'élimination (clairance orale) du mdc et donc la ↓ des concentrations de A **DIMINUE l'efficacité clinique** du mdc ++++

Sauf dans quel cas ? Si le médicament A est un **pro-drug** ++++

2) INHIBITION : interaction avec un autre mdc qui entre en compétition avec, ou inactive, la même isoenzyme

- ✚ Ici, Médicament B inhibe l'activité des enzymes responsables du métabolisme du médicament A
- ✚ ↑ des concentrations de A ➔ son activité et/ou sa toxicité potentielle ↑ aussi
- ✚ La ↓ de l'élimination du mdc et donc la ↑ de la concentration en B AUGMENTE l'efficacité clinique du mdc et le risque d'EI +++

- ⇒ Augmentation de la concentration en molécule mère active dans le sang = risque de toxicité

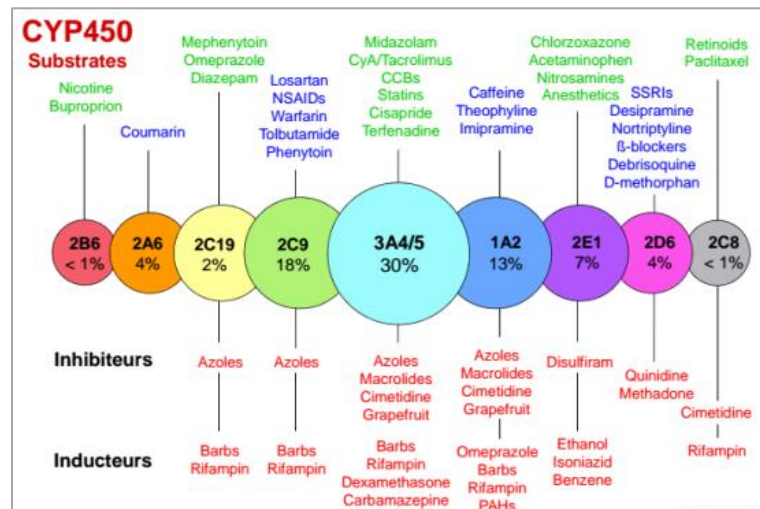
C) POLYMORPHISME GENETIQUE (PHARMACOGENETIQUE)

Il existe de nombreux cytochromes p450 différents répartis différemment selon les individus et les patrimoines génétiques : Le 3A4 est le cytochrome qui métabolise le plus de mdc : 50% (30% dans la ronéo, on attend la bonne version) → bien + que le 2D6, 2C19...

- ✓ Les sujets déficients en CYP2D6 ne bénéficient pas des effets antalgiques de la codéine transformée en morphine
- ✓ Ex de l'oméprazole, on peut passer d'une réponse de : 100% (métaboliseurs lents, homozygotes lents) à 60% (intermédiaire, hétérozygote) et à 40% (rapide, homozygotes rapides)
- ✓ Exemple de l'azathioprine

On a des pharmacodynamies différentes selon les patients, on va avoir différentes vitesses de métabolisations : rapides, intermédiaires et lentes.

- ❖ **Lents** : faible pouvoir de métabolisation, nécessité de diminuer la posologie car **réponse beaucoup + longue** → risque de toxicité !
- ❖ **Intermédiaires** : baisse de posologie un peu moindre
- ❖ **Rapides** : **Dose + importante** de médicament nécessaire



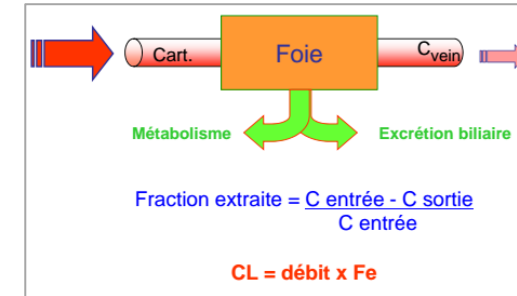
III. ELIMINATION (= EXCRETION)

C'est la **disparition du mdc de l'organisme**.

On a différentes voies d'élimination :

- ❖ **Rénale : élimination urinaire +++**
- ❖ **Hépatique : excrétion biliaire ++**
- ❖ Poumons : air exhalé
- ❖ Peau : sudation
- ❖ Tube digestif : sécrétions digestives
- ❖ Salivaires, lactée...

Deux grands paramètres pour quantifier les capacités d'élimination pour aider à choisir la posologie : **CLAIRANCE & DEMI-VIE D'ELIMINATION**. Les deux sont liées.



A) CLAIRANCE, AIDE A CHOISIR LA DOSE

C'est la capacité de l'organisme à **épurer le médicament**, pouvant être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du mdc.

1) Clairance systémique /totale

C'est le volume de sang totalement épuré d'une substance (mdc) par unité de temps.

Elle représente la clairance globale par tous les organes.

- ❖ Exprimée en **mL/min (L/h)**
- ❖ Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du mdc par l'organisme sont importantes
- ❖ Paramètre représentant la capacité d'épuration **du sang**
- ❖ Calculée à partir des données sanguines du mdc obtenues après injection intraveineuse (un bolus) selon la formule : **$Cl = \text{Dose} / [\text{Aire sous la courbe}]$**
- ❖ Si **administré par voie orale**, il faut tenir compte **de la biodisponibilité** du médicament : **$Cl = \text{Dose} \times F / [\text{Aire sous la courbe ap. administration per os}]$**

2) Clairance par organe

- ❖ On mesure la quantité à l'entrée puis la quantité à la sortie d'un organe. Ce faisant on tient compte de 2 choses : le **débit sanguin** Q et le **coefficient d'extraction** $E \rightarrow Cl = Q \times E$
- ❖ Le coefficient d'extraction est la **proportion de mdc perdue** à l'endroit de l'observation des concentrations : peut être perdu par métabolisation, excrétion... Varie entre 0 et 1. C'est la quantité de mdc **prélevé dans le sang** lors de son passage **dans l'organe**.

Exemple. La clairance rénale va être corrigée lors d'une administration IV par **fe**, la fraction extraite. Cette dernière représente la fraction de mdc directement éliminée dans les urines sous forme inchangée. $CL(\text{rénale}) = CL(\text{iv}) \times fe$

NB : pour la clairance orale, à cause de la perte de médicament (= l'absorption et l'EPPH) \rightarrow calcul beaucoup + difficile

– par un organe particulier (foie, rein, autres):
 $CL_{\text{HEP}} = CL_{\text{METABOLISME}} + CL_{\text{EXCRETION BILIAIRE}}$

– ou par l'organisme entier
 $CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{HEP}} + CL_{\text{REIN}} + CL_{\text{AUTRES}}$

vitesse d'extraction = $Q (C_A - C_V)$

$$CL = Q \times \frac{(C_A - C_V)}{C_A}$$

$$CL = Q \cdot E$$

E = coefficient d'extraction

ELIMINATION HEPATIQUE

1) Excrétion biliaire

- ✚ Touche essentiellement les molécules **de haut PM (ionisés et/ou conjugués aussi)**
- ✚ Concerne **molécule mère+ métabolites**
- ✚ Dépend des caractéristiques physico-chimiques des mdc : **polarité, groupements ionisables favorisant la sécrétion biliaire**
- ✚ **Transport actif (saturable, possibilités inhibitions/inductions)** (ex : P-gp, OATP)
- ✚ **Interactions médicamenteuses possibles**
- ✚ **Effet du cycle entéro-hépatique** (CEH) possible :

- Foie \rightarrow passage dans la vésicule biliaire \rightarrow Tube digestif \rightarrow **Réabsorption OU Elimination fécale**

2) Clairance hépatique

La clairance hépatique dépend :

- ✚ Du **débit sanguin hépatique** (QH)
- ✚ De l'**activité enzymatique** (Cl_{int} = clairance intrinsèque)
- ✚ De la **fraction libre fu**

Médicaments avec un coefficient d'extraction	$E > 0,7$	$0,7 > E > 0,3$	$E < 0,3$
La clairance/élimination dépend :	UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique = facteur limitant	Des paramètres. 3 Clairance modérée	De la fraction libre De la clairance intrinsèque Indépendante du débit

3) Clairance intrinsèque hépatique

C'est le **reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance** en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique. Elle dépend de :

- ✚ Coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang
- ✚ De la **taille du foie**
- ✚ De la **somme des activités enzymatiques**

ELIMINATION RENALE

- ❖ C'est le **principal organe d'élimination** des mdc ou de leurs métabolites (pas de clairance intrinsèque)
- ❖ On a 3 étapes dans cette élimination : **Filtration glomérulaire, Réabsorption tubulaire et Sécrétion tubulaire.**

Filtration glomérulaire

- ✓ Endothélium fenêtré
- ✓ Passage LIBRE si **PM < 65kDa** & médicaments **NON LIES**
- ✓ Clairance de filtration maximale = **120ml/min**
- ✓ Processus **OBLIGATOIRE** pour tous les mdc s'ils répondent aux critères de tailles

Réabsorption tubulaire

- ✓ Processus **NON OBLIGATOIRE** pour un mdc
- ✓ Concerne les molécules qui ont été **FILTREES**
- ✓ Retour dans la circulation sanguine possible
- ✓ **Diffusion passive ++** (*sensible au pH urinaire donc degré d'ionisation*)
- ✓ **Ralentit/retarde** l'élimination (*modifiable par alcalinisation ou acidification des urines*)

Sécrétion tubulaire

- ✓ Processus NON OBLIGATOIRE pour un mdc
- ✓ Concerne les molécules qui n'ont pas encore été filtrées ou qui ont été réabsorbées
- ✓ Transport actif via transporteurs qui sont soumis à Saturation, Compétition et donc Risques d'interactions médicamenteuses

Clairance rénale :

$$CL \text{ rénale} = CL \text{ (filtration glomérulaire)} + CL \text{ (sécrétion tubulaire)} - CL \text{ (réabsorption tubulaire)}$$

Conséquence pour l'emploi des médicaments

- Importance relative de l'élimination rénale par rapport à l'élimination totale

Paramètres reflétant l'élimination

- Si **l'élimination rénale est prépondérante** :
 - ✓ Attention au **fonctionnement du rein** qui se dégrade avec l'âge, les maladies rénales...
 - ✓ Attention à d'autres mdc **interférant/transporteurs**
 - ✓ Attention à la **modification de fraction libre** qui augmente l'élimination

SI LES FONCTIONS D'ELIMINATION PERTURBEES → POSOLOGIE A ADAPTER ++

B) DEMI-VIE D'ELIMINATION, AIDE A CHOISIR LE RYTHME D'ADMINISTRATION & MODELES PK DE L'ELIMINATION

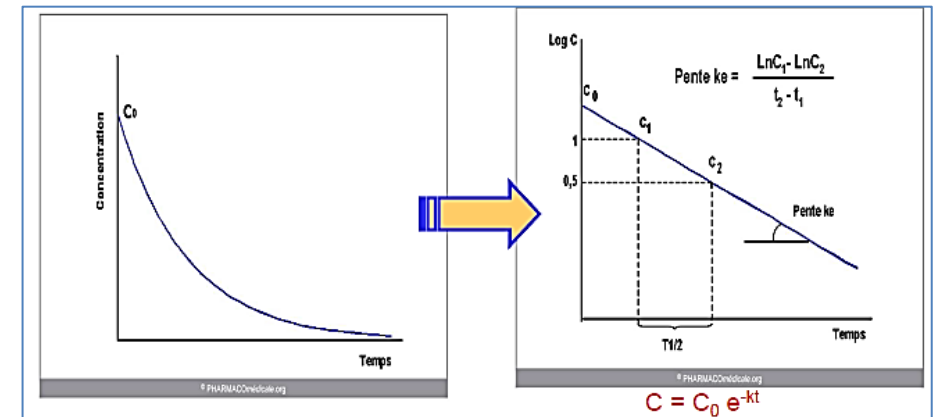
C'est le **temps** qu'il faut à l'organisme **pour diminuer de moitié les concentrations d'une substance** lorsque l'équilibre de distribution est atteint.

Indique la **durée de persistance** du médicament dans l'organisme. Peut-être affectée par des modifications de la clairance.

Le modèle pharmacocinétique est une représentation **mathématique** de la réalité biologique → Il permet de réaliser des **adaptations posologiques**

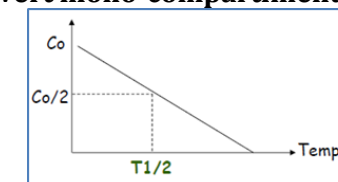
→ Calcul de la demi-vie :

- **Par analyse graphique** : La courbe sous forme de décroissance mono-exponentielle est transformée mathématiquement en échelle semi-logarithmique **pour faciliter le calcul de la demi-vie ! ++**

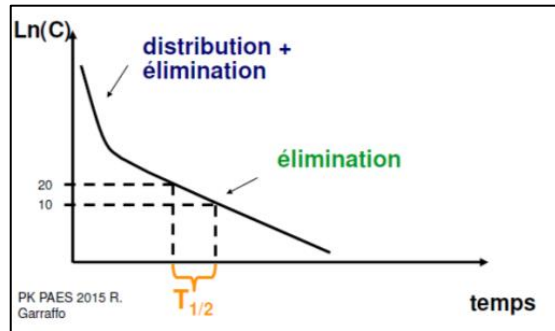


- **Résolution d'équation**. On peut obtenir la concentration par une formule du 1er degré qui est : **$C = C_0 \times \exp(-k_e \times t)$** (k c'est la pente de la droite = constante d'élimination et t = le temps)

- **selon le modèle ouvert mono-compartmental** (le + simple, vu ci-dessus)



- selon le modèle ouvert à 2 compartiments : La vraie demi-vie d'élimination se calcule sur la pente d'élimination ! +++ Car si vous la calculez sur la pente avec « distribution + élimination », elle sera sur-estimée car le médicament disparaît de la circulation sanguine mais n'est pas éliminé puisqu'il va dans les tissus !



IV. ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE

A) DEFINITION

- Paramètres pharmacocinétiques = variables quantitatives reflétant le devenir des mdc
- Déterminés **expérimentalement** après administration du mdc et mesure des concentrations sanguines du mdc au cours du temps
- La connaissance des paramètres pharmacocinétiques (déterminés par l'expérimentation chez l'homme) permet de définir le **schéma posologique approprié** :
 - Dose (pour une voie d'administration donnée)
 - Intervalle d'administration

PRINCIPAUX PARAMETRES PK	Aire sous la courbe (AUC)
	C _{max} T _{max} Demi-vie ($T_{1/2}$) Concentration résiduelle : C° la + faible avant réadministration du mdc

B) ZONE THERAPEUTIQUE

On a défini **2 seuils** :

- Concentration seuil d'efficacité** : si concentration inférieure = très peu d'action du mdc
- Concentration seuil de toxicité** : au-dessus de cette ligne on a certes l'efficacité mais **également une toxicité**

3 zones :

- Zone d'inefficacité thérapeutique**
- Fenêtre thérapeutique** (entre les 2 seuils) : traduit l'**index thérapeutique** d'un PA → mdc ACTIF et NON TOXIQUE. **C'est la zone recherchée +++**
- Zone de risque d'effets secondaires graves**

C) NOTION D'ETAT D'EQUILIBRE & ADMINISTRATION PAR DOSES REPETEES

Administration par doses répétées :

- ✓ Administrations répétées d'un médicament le + souvent
- ✓ La connaissance des paramètres PK (déterminés par l'expérimentation chez l'homme) permet de définir le schéma posologique approprié (Dose + intervalle d'administration)

Par définition, à l'état d'équilibre, vitesse d'apport de médicament = vitesse de sortie.

Connaitre les relations de proportionnalité dans la formule ++

$\frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau}$ <p>vitesse d'administration</p>	$C_{ss} = \frac{F \cdot D_M^{oral}}{\tau \cdot CL}$ <p>Conc. à l'équilibre (C_{ss})</p>	<p>τ = intervalle d'administration F = Biodisponibilité (1 si IV) CL = clairance systémique</p>
---	--	---

- La concentration d'équilibre (C_{ss}) dans une administration **à dose multiple IV** dépend du **rythme d'administration** (constant ici donc = 1) et de la **clairance**
- La concentration d'équilibre (C_{ss}) dans une administration **à dose multiple per os** dépend **du rythme d'administration**, de la **clairance**, et de la **biodisponibilité** +++*

Pendant la perfusion :

- ✚ L'état d'équilibre (97%) est atteint au bout de **5 demi-vies** et l'élimination totale au bout **de 7 demi-vies**
- ✚ La **concentration** à l'état d'équilibre est directement proportionnelle à la **vitesse de perfusion**, à la **demi-vie**, et au **volume de distribution**.
- ✚ Le **temps** nécessaire pour atteindre un le plateau d'équilibre ne dépend **que de la demi-vie d'élimination** du médicament

D) DOSE DE CHARGE

C'est l'administration d'une **dose supérieure à la dose d'entretien**. La dose de charge est égale au produit de la concentration à l'équilibre (Css) et du volume de distribution (**$DC = Vd \times Css$**). On l'utilise pour :

- ✓ Atteindre + **rapidement** la **concentration à l'équilibre** (Css)
- ✓ Réduire le délai pour $C > CMI$
- ✓ **Minimiser le risque de sous dosage** si Vd augmenté (ou si demi-vie trop longue, ou qu'on ne veut pas attendre les 5 demi-vies pour atteindre la concentration d'équilibre (ronéo))
- ✓ Favoriser la **rapidité de la diffusion extravasculaire**
- ✓ Un médicament **fortement lié à une protéine** (saturation des liaisons aux protéines → + de forme libre pour agir rapidement) (ronéo)

E) OBJECTIFS DU SUIVI THERAPEUTIQUE (non traité)

- Prévenir la toxicité
- Optimiser la réponse thérapeutique
- Détecter et gérer les changements d'ordre pharmacocinétique
- S'assurer de la bonne observance du patient

➤ Prérequis pour un suivi thérapeutique pharmacologique

D'ordre pharmacologique	D'ordre clinique	D'ordre analytique
Relation concentration/effet bien définie Variabilité interindividuelle importante mais intra-individuelle LIMITEE Linéarité de la cinétique C° plasmatiques reflétant la C° à la cible Faible index thérapeutique ++	Index thérapeutique validé par l'expérience clinique C° cibles définies avec niveau de preuve suffisant	Existence d'une technique de dosage sensible, spécifique, reproductible et adaptable à la routine

F) SYNTHESE DE LA PHARMACOCINETIQUE <3 (non traité)

- Permet de décrire **l'évolution des concentrations des mdcs dans le temps** chez un patient donné
- Comprendre les phénomènes sous-jacents (ADME)
- **Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles**
- La connaissance de tout ça permet **d'établir la posologie** :
 - **Standard** (sujets en bonne santé, jeunes)
 - **Populations particulières** (personnes âgées, etc.)

TEAM HAS QUI VOUS AIME

