



## RONEO N°6 : PHARMACOCINETIQUE (2/2)



**Date et heure** : 02/10  
**Professeur** : DR DESTERE  
**Nombre de pages** : 22  
**Ronéiste** : Claire BARA

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine  
 28, av. de Valombrose  
 06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>  
[roneo.c2n@gmail.com](mailto:roneo.c2n@gmail.com)

## SOMMAIRE

### II/ Les étapes ADME

#### 3) LE METABOLISME

##### A) Définition

##### B) Biotransformations

1. Réactions mises en jeu
2. Enzymes des réactions de conjugaison
3. Vue d'ensemble, rappel et précision
4. Caractéristiques du métabolisme
5. Conséquences du métabolisme des médicaments
6. Informations utiles au professionnel de santé
7. Modification d'activité d'une voie enzymatique
  - a) Induction et inhibition enzymatique
  - b) Rôle des cytochromes P450
  - c) Polymorphisme génétique

#### 4) L'ELIMINATION

##### A) Organes impliqués

##### B) Définition

##### C) Elimination hépatique

1. Clairance hépatique
2. Notion de coefficient d'extraction
3. Elimination biliaire ou intestinale
4. Excrétion biliaire

##### D) Elimination rénale

1. Filtration glomérulaire
2. Réabsorption tubulaire
3. Sécrétion tubulaire
4. Clairance rénale
5. Conséquences sur l'emploi des médicaments
6. La demi-vie d'élimination
  - a) Modèle monocompartimental
  - b) Modèle ouvert à 2 compartiments

##### E) Administrations à doses répétées

1. Notion d'état d'équilibre
2. Détermination de la posologie

### III/ Synthèse générale sur la pharmacocinétique

Rappel : les principaux paramètres pharmacocinétiques



**BNP PARIBAS**

### 3) LE METABOLISME

#### A) Définition

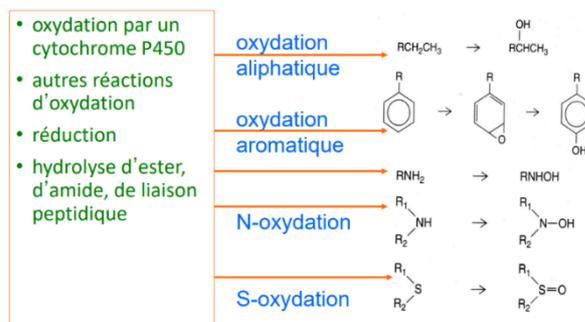
- Ensemble des biotransformations que va subir le médicament
- Ne concerne **pas tous les médicaments**
- Modifications de la structure chimique (phase I)
- Transforme le PA en métabolite(s) **plus hydrosolubles**, éliminables dans les urines
- Réactions enzymatiques
- **Foie principalement** (mais aussi intestin, poumons, rein,...)
- **Concourt à l'élimination** car le médicament en tant que tel disparaît de la circulation

#### B) Biotransformations

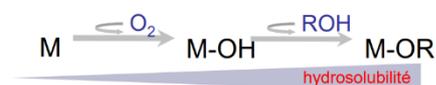
##### 1. Réactions mises en jeu

• On distingue deux types de biotransformations :

- ➔ Réactions de phase I/ de fonctionnalisation : oxydation, réduction, hydrolyse
  - **Création ou modification d'un groupement fonctionnel**



- ➔ Réactions de phase II/ de conjugaison (acide glucuronique, acétyl...)
  - **Le médicament se lie à une molécule endogène**



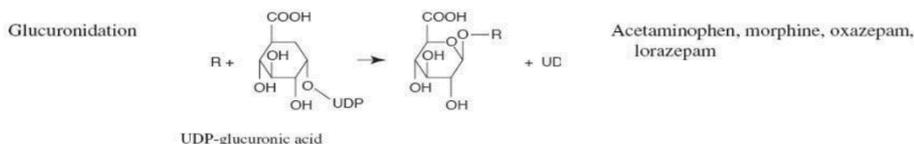
• Ces réactions peuvent être **indépendantes ou couplées** : **si elles sont couplées, la phase de fonctionnalisation est la 1ère phase de métabolisme**. Les métabolites obtenus pourront, dans un 2ème temps, subir une réaction de conjugaison.

##### 2. Enzymes des réactions de conjugaison

• **UDP-glucuronyl-transférases** : principalement celles-ci qui vont glucuronoconjuguer les molécules afin de les rendre plus hydrosolubles

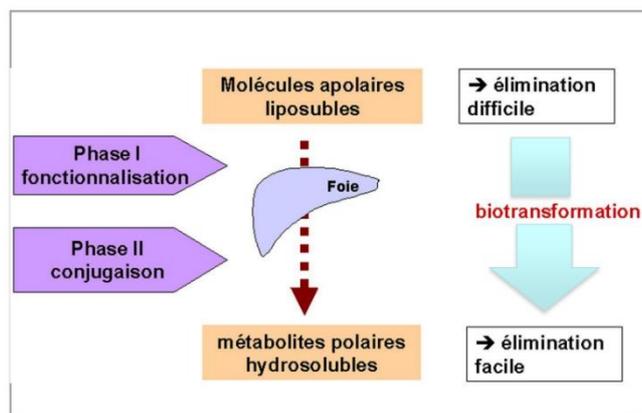
➔ Classification similaire (ex.UGT1A1\*28)

- Sulfo-transférases
- N-acetyl-transférases
- Gluthation-S-transférases



SCHEMA RECAP :

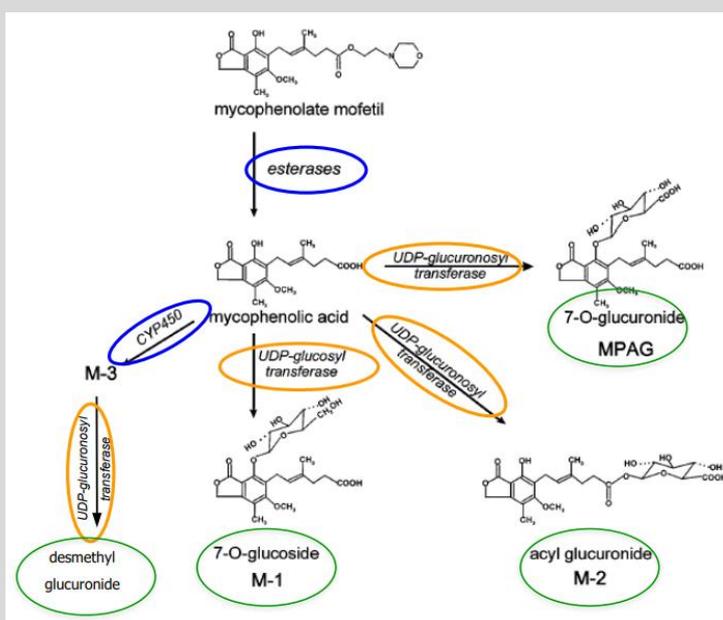
On part d'une molécule apolaire, liposoluble et qui va avoir une difficulté à être éliminée. Lorsqu'elle va passer dans le foie, elle va subir les premières étapes de biotransformation (dite de fonctionnalisation) avec l'ajout de groupements rendant la molécule beaucoup plus hydrosoluble, puis on va potentiellement avoir une deuxième phase de conjugaison (comme on l'a vu avec les UGT et la glucuronoconjugaison) rendant les métabolites des molécules plus polaires et donc plus hydrosolubles facilitant leur élimination.



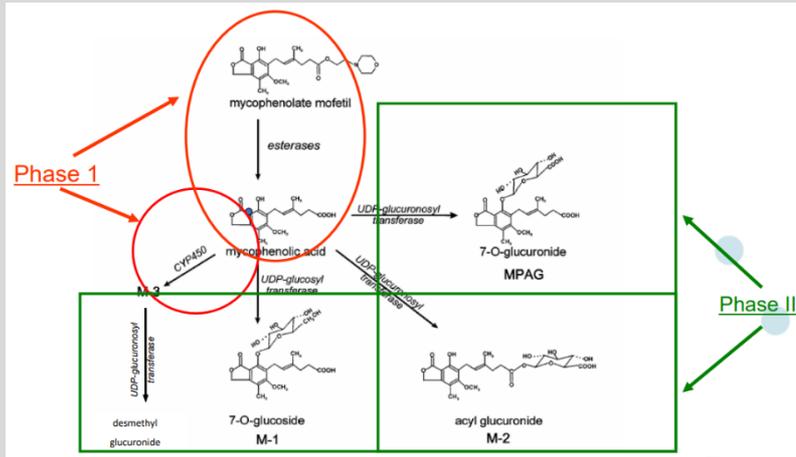
3. Vue d'ensemble, rappel et précision

**Le mycophénolate mofétil :**

- Anti métabolique utilisé en transplantation comme immunosuppresseur
- Lorsque le patient va prendre le mycophénolate mofétil ,il est sous forme de **prodrogue** et va être **hydrolysé par des estérases au niveau intestinal** pour être sous forme d'**acide mycophénolique** afin d'être absorbé
  - Une partie de cet acide mycophénolique va être **métabolisée** au niveau des **cytochromes p450** afin de donner le métabolite **M-3**, puis il sera **glucurono-conjugué**
- Il peut y avoir **directement une glucuronoconjugaison** (qui est cette fois-ci le métabolisme principal) avec cette fois-ci la création du **MPAG**
- On peut également avoir d'**autres types de glucuronoconjugaisons**, avec par exemple la création du **métabolite M-1** où du **métabolite M-2**



- ➔ Dans le métabolisme du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique :
  - La partie issue de l'hydrolyse de la fonction mofétil par les estérases = réaction de phase 1
  - Celle au niveau des cytochromes p450 = réaction de phase 1



- Car on a une réduction de la molécule !

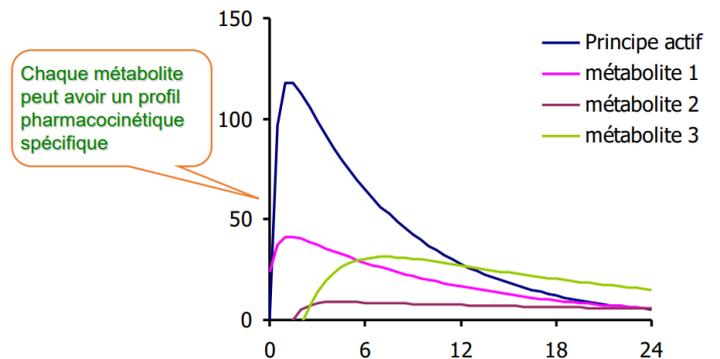
- Lorsqu'on a un ajout, que ce soit un glucuronide ou un sulfonyle, on va avoir une polarisation de la molécule et comme on ajoute une fonction c'est **une étape de phase 2**

Il y a donc plusieurs espèces circulantes :

Dans le corps humain, lors de la prise d'un principe actif, il y a la coexistence :

- ➔ De **plusieurs métabolites en même temps**
- ➔ Et la présence de **ces dit métabolites en même temps que le principe actif**

On voit par exemple lors de la prise du principe actif (trait bleu, le plus en haut), on va avoir la première phase d'absorption, puis la phase de distribution et la métabolisation :



Chaque métabolite peut avoir un profil pharmacocinétique spécifique

- ➔ La **métabolisation de la molécule** (du principe actif) va **débuter dès le début de son absorption avec la création du métabolite 1** : elle va attendre son T<sub>max</sub> à peu près au même moment que celui du principe actif
- ➔ Il peut y avoir **d'autres métabolisations** qui se mettent en place avec un **décalage**, comme c'est le cas par exemple pour les métabolites 2 et 3. Il peut y avoir une création qui va être plus ou moins importante en fonction de la voie de métabolisation préférée par la molécule

#### 4. Caractéristiques du métabolisme

- Les métabolites peuvent être :
  - ➔ **Nombreux** (réactions enzymatiques en cascade)
    - Ex : benzodiazépines (valium, Diazépam)
  - ➔ **Inactifs** ou **moins actifs** que le médicament initial
  - ➔ **Aussi actifs** ou **plus actifs** que le médicament initial
  - ➔ **Toxiques**
    - Ex : paracétamol, métabolisé au niveau des CYP 2E1, on va avoir la création du métabolite NAPQI qui va être hépatotoxique

• Donc, ce processus :

- ➔ **Modifie l'activité des médicaments**
- ➔ **Facilite leur élimination**
- ➔ **Permet la neutralisation de substances toxiques**

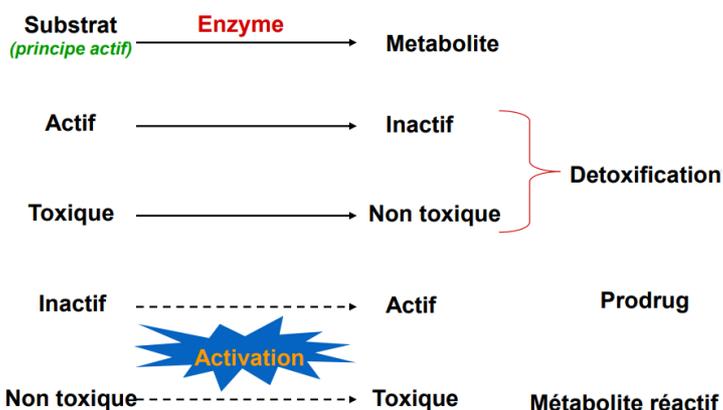
• Mais :

- ➔ **Peut produire des substances toxiques**
  - *Ex : la morphine, lors de sa métabolisation il y a la création de 2 métabolites le M-3G et le M-6G (dont l'un d'entre eux est beaucoup plus actif que la morphine)*
- ➔ **Peut être modifié par divers facteurs, avec des conséquences sur les effets du médicament**

### 5. Conséquences du métabolisme des médicaments

---

Petit schéma pour récapituler : on va avoir le principe actif qui va être métabolisé par des enzymes pour donner un métabolite :



- Souvent, on passe :
  - **d'une molécule qui est active à une molécule inactive**
  - **ou d'une molécule toxique à non toxique (étape de détoxification)**
- Mais il peut y avoir des **cas particuliers**, comme par exemple la prise de de molécules sous forme de **prodrogue** (mycophénolate mofétil) et l'étape enzymatique va permettre d'activer la molécule et de la rendre donc active
- Il peut y avoir également **la création par le métabolisme d'une molécule qui est dite toxique alors que le principe actif n'était pas toxique de base** (*ex : paracétamol lors de la création du NAPQI par le CYP 2E1*)

### 6. Informations utiles au professionnel de santé

---

• **Intensité du métabolisme :**

- ➔ Varie de 0 à 100% en fonction du PA
- ➔ Sensible à l'état de fonctionnement du foie (*sur certains patients qui sont en insuffisance hépatique, on peut avoir une perte de fonctionnalité de détoxification du foie et donc les molécules sont peu ou pas éliminées du corps humain*)

• **Nature des métabolites formés :**

- ➔ Actifs, inactifs, toxiques

• **Voies enzymatiques impliquées :**

- ➔ Permettra d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies :
  - **Interactions médicamenteuses**
  - **Facteurs génétiques**
    - *Ex : on a certains cytochromes qui vont être exprimés dans certaines populations alors qu'ils sont inactives dans d'autres*

L'activité enzymatique peut être modifiée par la prise de certains médicaments, aliments, plantes qui provoquent **soit une induction, soit une inhibition des cytochromes P450**, ce qui va provoquer des interactions médicamenteuses.

## 7. Modification d'activité d'une voie enzymatique

### a) Induction et inhibition enzymatiques

## INDUCTION ENZYMATIQUE

### DEFINITION

- Médicament A **induit** l'organisme à **produire plus d'enzymes responsables du métabolisme** du médicament B  
 → Interaction avec un **autre médicament** qui **augmente la synthèse d'enzyme**

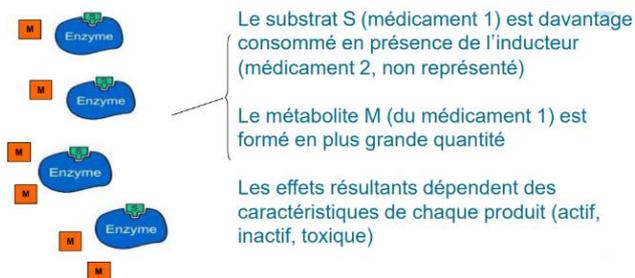
- Cela conduit à **réduire les concentrations de B**, et donc son efficacité thérapeutique (si molécule mère active)

- Dans le cas d'une **prodrogue**, on va avoir **une absence de formation du métabolite actif et donc également une perte d'activité**

- Mais dans certains cas **on va favoriser l'induction enzymatique** parce que **la molécule mère peut être toxique** et on va donc l'induire pour avoir une **élimination beaucoup plus importante et détoxifier plus rapidement le corps**

### MECANISME

Le substrat S (médicament 1) qui nous intéresse sur le graphique ici est davantage consommé en présence de l'inducteur (le médicament 2) qui peut être pris en amont.



Il va/peut y avoir une stimulation en amont du médicament 1 avec du coup une synthèse beaucoup plus importante du métabolisme avec la création de nouvelles enzymes : le médicament 2 va être éliminé.

Lorsqu'on va prendre par la suite le médicament 1, les enzymes vont, elles, rester et son métabolisme sera beaucoup plus important. On va avoir la création du métabolite du médicament 1 (qui est représenté par le carré orange avec un grand M) et donc on va avoir une formation beaucoup plus importante du métabolite.

Les effets qui vont en résulter vont dépendre des caractéristiques du substrat S, en fonction de s'il est actif/inactif au début et en fonction du métabolite, s'il est lui-même actif/inactif.

### CONSEQUENCES

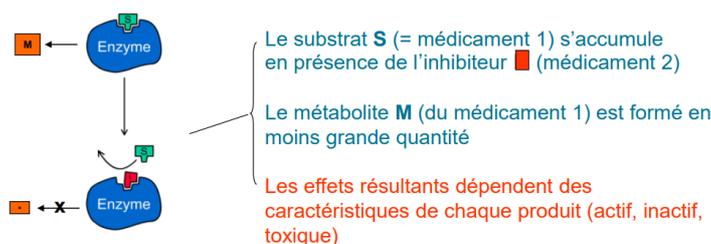
- **Accélération** (parfois considérable) de **l'élimination du médicament** (surtout augmentation de sa clairance orale)
- **Diminution des concentrations plasmatiques** avec une **diminution de l'efficacité clinique/thérapeutique** voir une disparition totale de l'effet
- Mais dans certains cas, nous pouvons observer **une toxicité accrue due à l'augmentation des métabolites** (surtout lorsque les métabolites eux-mêmes sont actifs ou toxiques)

C'est ce qu'on peut voir sur le schéma : on a la prise du médicament 1 et la prise d'un autre médicament 2 inducteur (qui peut être pris en amont). Celui-ci va stimuler progressivement la synthèse de CYP 3A4 qui est le métaboliseur du médicament substrat S et on va avoir une diminution de la concentration du médicament au niveau plasmatique. Habituellement on a des concentrations qui sont assez hautes du médicament 1 et lors de la prise d'un inducteur (médicament 2) on va se retrouver avec une exposition globale du médicament beaucoup moins importante et donc une perte d'efficacité.

**INHIBITION ENZYMATIQUE**

**DEFINITION**

- Médicament A **inhibe l'activité des enzymes responsables du métabolisme** du médicament B
- Interaction avec un **autre médicament qui entre en compétition ou non avec la même enzyme**



- Cela conduit à **augmenter les concentrations de B**, et donc son activité et/ou sa toxicité potentielle

**MECANISME**

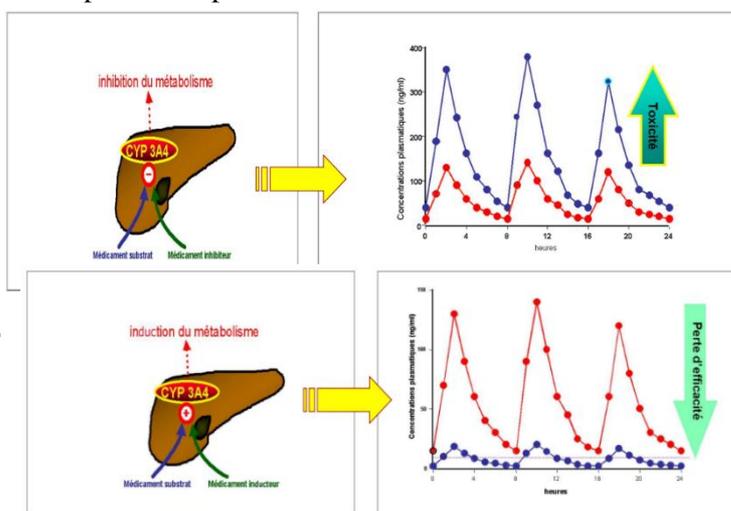
- On va avoir une interaction du substrat S avec un autre médicament (médicament 2) qui va aller inactiver l'enzyme :
- Soit par **compétition** en allant se mettre au niveau du **site actif** (ou en tout cas du site de métabolisation) de la substance
  - Soit de manière **non compétitive** en allant **inactiver l'enzyme sur un autre site**

La résultante de ça (peu importe le mécanisme d'inhibition), c'est qu'on va avoir la création de métabolites qui va être arrêtée : on aura des concentrations beaucoup moins importantes de métabolites. On va se retrouver avec une concentration beaucoup plus importante de substrat dans l'organisme qui va potentiellement provoquer des effets indésirables si la molécule mère était fortement activée.

- La plupart des substances qui inhibent des enzymes du métabolisme des médicaments sont d'autres médicaments :
- Ex : le ritonavir est un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 qu'on va utiliser en tant que booster dans la trithérapie

On peut également retrouver une inhibition provoquée par des plantes ou par des fruits :

- Ex : c'est le cas par exemple du pamplemousse qui contient une molécule qui va inhiber le métabolisme du cytochrome 3A4 : lorsqu'une molécule substrate du cytochrome 3A4 est prise de manière concomitante avec le pamplemousse on va avoir une élévation des concentrations plasmatiques, une exposition globale qui va être plus importante et donc potentiellement un risque accru de survenue d'effets indésirables



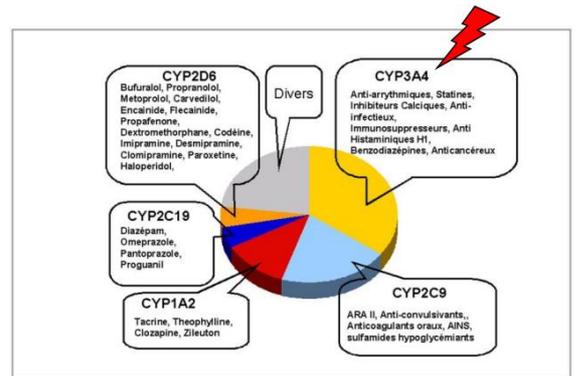
**CONSEQUENCES**

- **Ralentissement** (parfois considérable) de l'**élimination du médicament** (diminution de sa clairance orale)
- **Élévation des concentrations plasmatiques** avec un **risque accru de survenue d'effets indésirables**

On récapitule avec le schéma : un médicament substrat S qui est habituellement métabolisé au niveau du cytochrome 3A4 ne pourra pas l'être car on a la présence d'un médicament inhibiteur. Ce qu'on va observer c'est que, le médicament substrat qu'on

prend a des concentrations habituelles (en rouge, en bas) globalement normales et lors de la prise de l'inhibiteur on va avoir une élévation des concentrations (qui peut être très importante) et de l'exposition aux médicaments qui peut provoquer la toxicité.

- Les médicaments peuvent être soit inducteurs, soit inhibiteurs, parfois les deux en même temps (mais pas sur le même cytochrome) ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques. Ex : le ritonavir va être un inducteur du CYP 1A2 et être un inhibiteur fort du CYP 3A4



Cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments

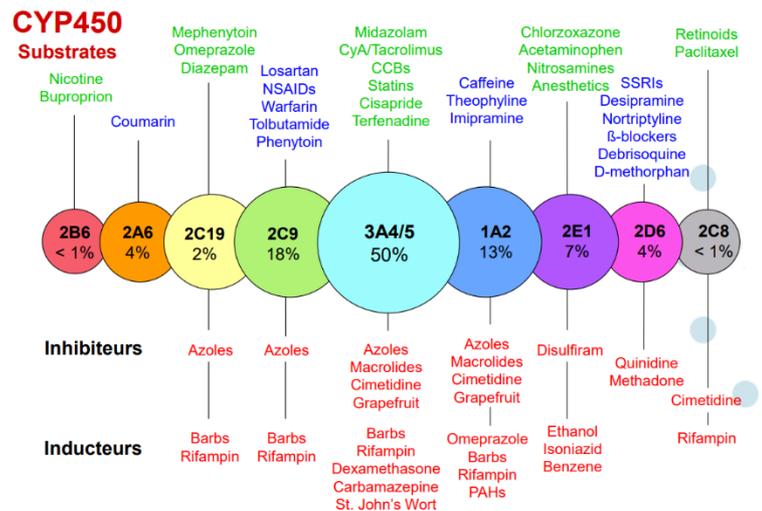
b) Rôle des cytochromes P450

- Biotransformation de substrats endogènes :

- ➔ Cholestérol
- ➔ Vitamines
- ➔ Hormones stéroïdiennes
- ➔ Acides biliaires

- Biotransformation de médicaments (réaction de phase I et II)

• CYP 3A4 métabolise 50% des médicaments



Le système des cytochrome p450 = ensemble d'enzymes qui va éliminer une grande partie des médicaments commercialisés. Le principal CYP 50 que tout le monde connaît c'est le cytochrome 3A4, après on va avoir le 2C19 qui va également métaboliser beaucoup de médicaments, le 1A2 etc ...

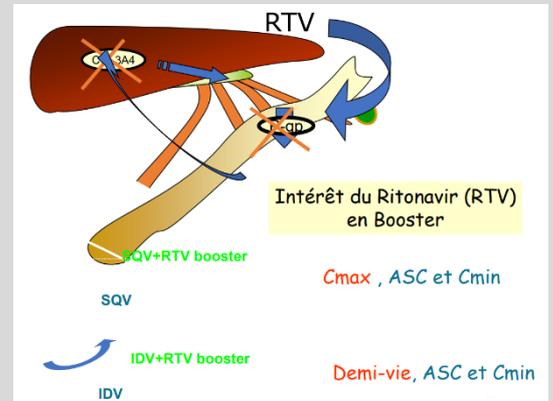
On a des équipes de recherche, notamment le laboratoire de pharmacologie de Genève, qui travaillent sur la détection des médicaments qui vont inhiber ou induire les autres médicaments :

EXEMPLES DE MEDICAMENTS	
INDUCTEURS	INHIBITEURS
<p>- <b>La rifampicine</b>, qui est un antibiotique, va induire le métabolisme de bon nombre de médicaments parce qu'elle induit la synthèse de beaucoup de CYP p450 comme le 2C19, le 2C9, le 3A4 ...</p> <p>- <b>Le millepertuis</b>, (pris pour la dépression passagère hivernale pour un peu booster) qui peut être retrouvé et acheté en automédication en pharmacie est également un inducteur puissant. Les patients la plupart du temps ne savent pas que c'est un inducteur enzymatique, le prennent, et se rendent compte par la suite s'ils ont un traitement chronique qu'il y a une perte d'efficacité de ce traitement. Cela peut avoir des conséquences dramatiques, surtout dans certains cas comme par exemple lors de la prise de médicaments immunosuppresseurs dans le cadre d'une transplantation</p>	<p>- <b>Les antifongiques azolés</b> : inhibiteurs du 2C19, du 2C9 principalement mais également du 3A4. C'est une famille qui va inhiber beaucoup d'isoformes des cytochromes p450</p> <p>- On va avoir également les <b>macrolides</b> et la <b>cimétidine</b> qui vont inhiber le cytochrome 3A4</p> <p>- <b>Le jus de pamplemousse</b></p> <p>On voit que certains médicaments vont pouvoir inhiber 1 cytochrome mais également en inhiber un 2<sup>e</sup>, un 3<sup>e</sup> voir un 4<sup>e</sup> ...</p>

On va éviter le plus possible les interactions médicamenteuses mais dans certains cas on va avoir intérêt à induire ou à inhiber le métabolisme des CYP 450.

**Le ritonavir :**

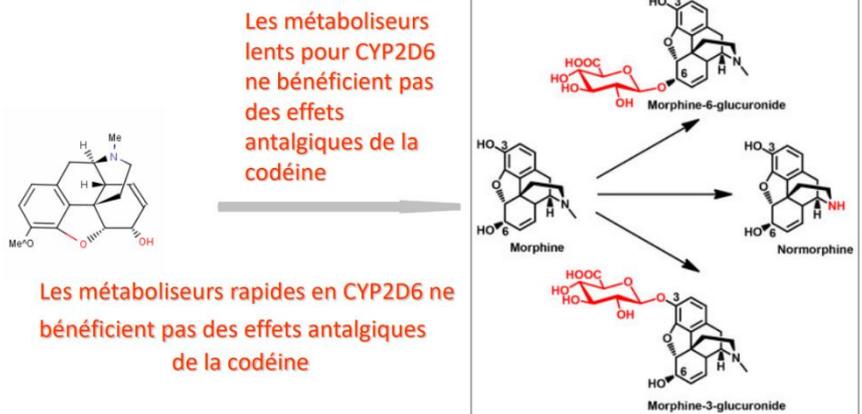
- On va s'en servir en tant que **booster**
- Il va être un **inhibiteur puissant du cytochrome 3A4** qui va éviter la métabolisation des autres antirétroviraux, mais il est **également inhibiteur de la P-gp** qui est un transporteur d'efflux et qui va permettre de **diminuer l'élimination vers les urines ou vers la voie biliaire et donc avoir une accumulation des antirétroviraux**
- On va avoir des **Cmax qui vont être plus importants**, une **exposition globale qui va être plus importante**, une **concentration résiduelle plus importante** : ça va **augmenter l'exposition globale aux médicaments** et on va pouvoir avoir **un effet thérapeutique beaucoup plus appréciable sans forcément avoir l'apparition d'effets indésirables**



c) Polymorphisme génétique

On a plusieurs sources de variation du métabolisme des médicaments : comme on l'a vu auparavant on a les interactions médicamenteuses avec l'inhibition et l'induction des cytochromes p450 ; mais on peut également avoir des polymorphismes génétiques qui existent :

→ Ex : sur le cytochrome 2D6, certaines personnes vont être des métaboliseurs lents alors que d'autres vont être des métaboliseurs rapides et donc les molécules qui vont passer par ce cytochrome vont être impactées. C'est par exemple le cas de la codéine :

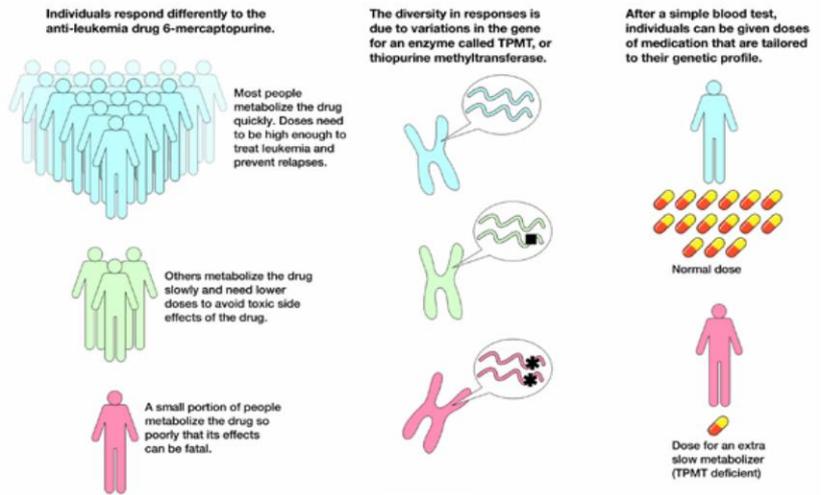


- Lorsqu'un **métaboliseur lent** va prendre la codéine, **peu de codéine va être bio transformée en morphine** : on va avoir **peu d'effet analgésique** parce que la codéine est une molécule peu active, peu analgésique alors que la morphine a elle des propriétés analgésiques assez puissantes
- Chez les **métaboliseurs rapides**, au contraire, les personnes qui vont prendre de la codéine vont **bio transformer beaucoup plus rapidement et de manière beaucoup plus importante la codéine et former plus de morphine** qu'un métaboliseur lent ou même qu'une personne avec un génotype sauvage. L'inconvénient c'est que on va avoir **un effet analgésique plus important (bénéfique), mais qui peut devenir trop important** : des concentrations trop importantes de morphine circulante vont provoquer des **effets indésirables** comme par exemple nausées, vomissements, constipation (parce que les opioïdes vont ralentir le transit intestinal), mais on a également une insuffisance respiratoire qui peut se produire

### Pharmacogenetics: A Case Study

→ Autre ex de polymorphisme : pharmacogénétique et posologie de la 6-mercaptopurine :

- On va avoir dans certains cas, pour l'enzyme qui métabolise la 6-mercaptopurine (la TPMT), des polymorphismes présents sur cette enzyme qui vont induire un **ralentissement du métabolisme**. En amont, avant d'administrer ce médicament aux patients, on va génotyper le gène d'intérêt et vérifier l'absence de mutations d'exons qu'on connaît :

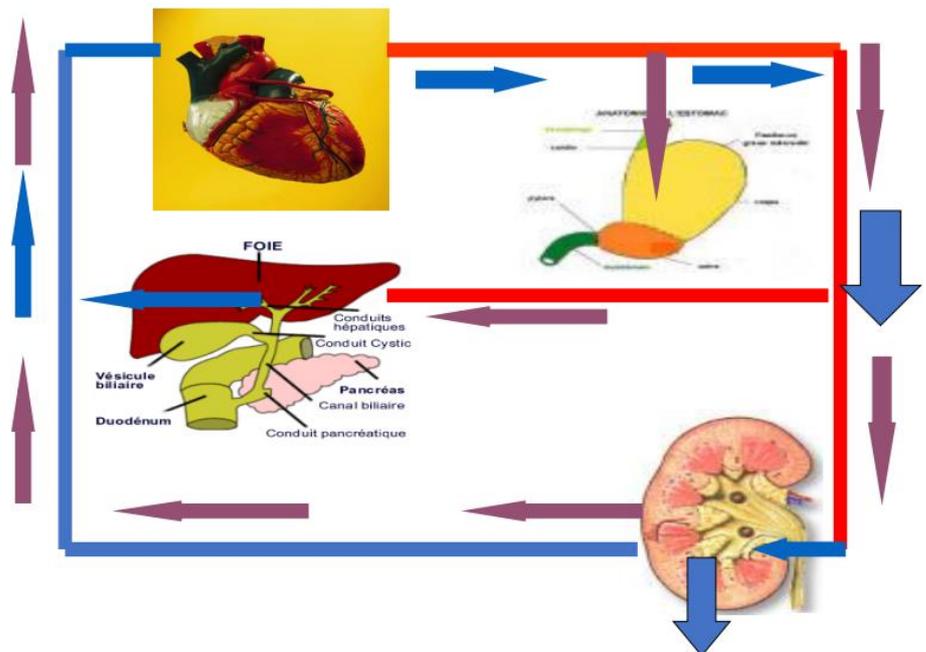


- Si il y a une **mutation**, on va **ralentir le métabolisme** de ces médicaments de manière soit **partielle**, voire même **totale** et il va falloir **adapter la posologie** : on va passer d'une dose normale pour un patient lambda à une posologie qui peut être diminuée de 25,50 voire 75%

#### 4) L'ELIMINATION

##### A) Organes impliqués

- **Le foie** qui va participer au métabolisme et à l'élimination proprement parlé du PA
- **Le rein** qui va être la voie terminale de la plupart des médicaments
- **L'intestin** avec une autre partie des médicaments qui seront éliminés au niveau des fèces
- **Le cœur** qui va être très important pour l'extraction hépatique et son métabolisme et donc l'élimination des médicaments
- **La vessie** pour l'excrétion rénale



**B) Définition**

- Disparition du médicament de l'organisme :
  - Métabolisme
  - Élimination directe = sortie de l'organisme
- Voies d'élimination :
  - **Rein : élimination urinaire** +++
  - **Foie : excrétion biliaire** ++ (médicaments retrouvés au niveau des fèces)
  - Poumons : air exhalé :
    - *Ex : médicaments pris par voie inhalée, toxiques comme l'alcool : quand vous respirez après en avoir consommé, vous avez de l'alcool qui va être évacué par l'air exhalé donc c'est pour ça qu'on fait un dépistage en soufflant dans un ballon parce que c'est cet air qui contient de l'éthanol qui va rendre positif le test*
  - Peau : sudation
  - Tube digestif : sécrétions digestives
  - Salivaire (test drogues), lactée....

Deux paramètres essentiels pour quantifier les capacités d'élimination (importants pour aider à choisir une posologie) :

- **La clairance (CL)**, aide à préciser LA DOSE
- **La demi-vie d'élimination (T 1/2)**, pour choisir LE RYTHME (selon la relation concentration/effet)
  - Les deux restent néanmoins liés

*Instant mémo : Clairance ça commence par C, Dose par D -> CD c'est proche dans l'alphabet et pareil pour T1/2 ça commence par T, Rythme par R -> TR proches dans l'alphabet*

- **Elimination = paramètre représentant la capacité d'épuration du sang :**

– par un **organe particulier** (foie, rein, autres) :

$$CL_{\text{HEP}} = CL_{\text{METABOLISME}} + CL_{\text{EXCRETION BILIAIRE}}$$

– ou par **l'organisme entier** :

$$CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{HEP}} + CL_{\text{REIN}} + CL_{\text{AUTRES}}$$

- Clairance totale (il lit toutes les formules du schéma++)

La clairance iv ou systémique est une clairance totale (ou corporelle), c'est-à-dire la clairance globale par tous les organes

fe = fraction de la dose iv qui est excrétée sous forme inchangée dans les urines

Clairance orale -> interprétation plus difficile (absorption, effet de 1<sup>er</sup> passage)

$$CL_{\text{iv}} = \frac{\text{DOSE}_{\text{iv}}}{\text{AUC}_{0-\infty}} = CL_{\text{systémique}}$$

$$CL_{\text{systémique}} = CL_{\text{R}} + CL_{\text{NR}}$$

$$CL_{\text{R}} = CL_{\text{iv}} \cdot \text{fe}$$

$$CL_{\text{orale}} = \frac{\text{DOSE}_{\text{orale}}}{\text{AUC}_{0-\infty}}$$

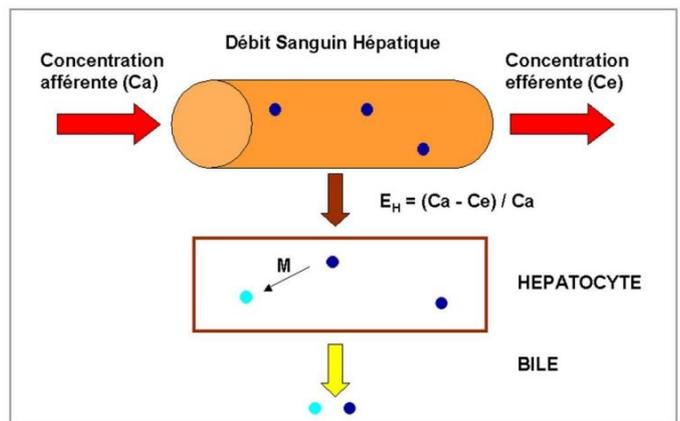
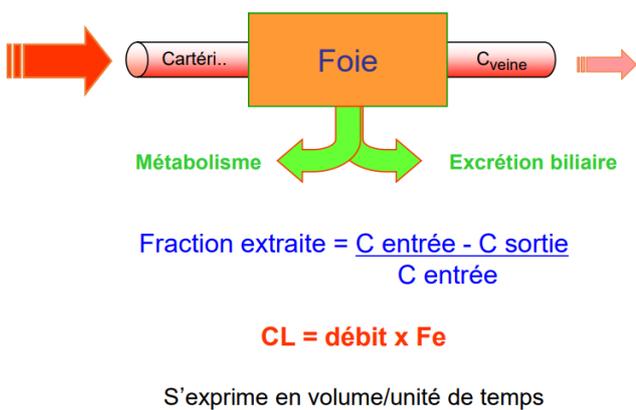
**C) Élimination Hépatique**

1. Clairance hépatique

La clairance hépatique dépend :

- ➔ Du **débit sanguin hépatique (QH)**
- ➔ De l'activité enzymatique au niveau des hépatocytes (qu'on appelle également la **clairance intrinsèque CLint**)
- ➔ Et de la **fraction libre fu** du médicament (car le médicament doit être sous forme libre pour être éliminé)

Débit = débit cardiaque ++



**• Clairance intrinsèque (Clin)**

= « reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique ».

Elle dépend :

- du coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang.
- de la taille du foie .
- de la somme des activités enzymatiques .

$$C_{lin.} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

**• Notion de clairance métabolique**

- Clairance intrinsèque
- Liaison protéique (fraction libre?)

$$E_H = \frac{f_u \cdot C_{I_{int}}}{Q_H + f_u \cdot C_{I_{int}}}$$

Si  $E_H > 0.7$ : élimination métabolique « débit dépendant » (si  $E_H = 1$ :  $C_{I_{h}} = Q_H$ !)

Si  $E_H < 0.3$ : élimination métabolique « débit indépendant ».

2. Notion de coefficient d'extraction

• Médicaments pour lesquels  $E > 0,7$  : la clairance hépatique ne dépend que du **débit sanguin hépatique**. Ce dernier est le facteur limitant de l'élimination.

• Si  $E > 0.7$ : extraction hépatique importante.

• Médicaments pour lesquels  $E < 0,3$  : la clairance hépatique dépend de la **fraction libre** et de la **clairance intrinsèque**.

• Si  $0.3 < E < 0.7$ : extraction hépatique modérée.

• Si  $E < 0.3$ : extraction hépatique faible.

Ex :

➔ La clairance hépatique du Diazepam n'est pas dépendante du débit sanguin

➔ Pour le Métoprolol ou la Morphine elle va être influencée par le débit sanguin

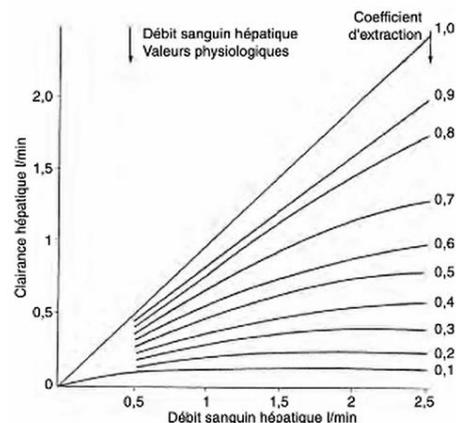
Extraction hépatique	Coefficient d'extraction		
	Faible (< 0,3)	Intermédiaire (0,3 – 0,7)	Fort (> 0,7)
	Diazépam Izoniazide Phénobarbital Phénylbutazone Phénytoïne Salicylate Théophylline Tolbutamine Valproate Warfarine	Aspirine Quinidine Codéine Nortriptyline	Alprénolol Labétalol Lidocaïne Métoprolol Morphine Nitroglycérine Pentazocine Propranolol Propoxyphène Vérapamil

On voit globalement l'impact du débit sanguin sur la clairance hépatique : schématiquement :

➔ Pour les valeurs de coefficient

d'extraction  $< 0,3$ , on est quasiment à l'**asymptote** (quasiment parallèle à l'axe des x) : on comprend pourquoi le débit n'est finalement pas un facteur influençant la clairance hépatique

➔ Pour les valeurs de coefficient d'extraction  $> 0,7$ , on voit qu'il y a une **proportionnalité** qui s'installe jusqu'à arriver à 1 ou là il y a une proportionnalité : finalement quand on est à un coefficient d'extraction égal à 1, le débit sanguin hépatique est égal à la clairance hépatique

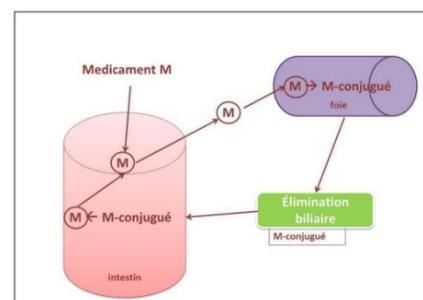


3. Elimination biliaire ou intestinale

Les médicaments qui subissent un cycle entéro-hépatique seront éliminés lentement (plus lentement que la moyenne).

➔ Ex : la digitoxine, alcaloïde de la digitale pourpre, molécule très liposoluble, subit un métabolisme hépatique de plus de 80% en métabolites actifs. Son excrétion par la bile dans la lumière intestinale avec réabsorption par l'intestin produit un effet prolongé de cette molécule, avec une demi-vie qui sera  $> 150h$ .

Schéma : le médicament va être absorbé par la personne, va arriver au niveau intestinal, va être absorbé, va passer dans la circulation sanguine, va arriver jusqu'au foie où il va subir les étapes de métabolisme de phase 1 et de phase 2 (pour être conjugué) puis la forme conjuguée va passer dans l'élimination biliaire, la bile se déverse de nouveau dans l'intestin et la forme conjuguée peut repasser sous la forme du PA pour être de nouveau réabsorbée (mycophénolate) et c'est pour ça qu'on peut avoir des rebonds de concentration dans le temps pour certaines molécules.



## 4. Excrétion biliaire

- Phénomène du **cycle entéro-hépatique (CEH) possible** :
  - ➔ Concerne le **produit parent (PA) et/ ou métabolites** dans la circulation sanguine => **Foie** (canalicules biliaires) => passage dans la **vésicule biliaire** => **tube digestif**
    - Réabsorption (CEH)
    - Élimination fécale
- Concerne surtout **les grosses molécules et les métabolites ionisés et/ou conjugués**
- Fait intervenir des **transporteurs membranaires (transport actif, donc saturable, inductible/inhibable)**
  - ➔ Ex : *P-gp, OATP...*
  - ➔ Risque **d'interactions** :
    - Ex : dans le métabolisme et l'élimination du *mycophénolate mofétil*, on va avoir un potentiel CEH qui peut se mettre en place, mais dans certains cas le *mycophénolate mofétil* est administré en association avec de la *cyclosporine* qui est un inhibiteur de transporteurs comme la *P-gp* et en inhibant ce transporteur elle va inhiber partiellement ou totalement le CEH qu'on observait chez la personne
- La physico-chimie du principe actif joue un rôle, **polarité et groupements polarisables favorisent l'excrétion biliaire**

D) Élimination Rénale

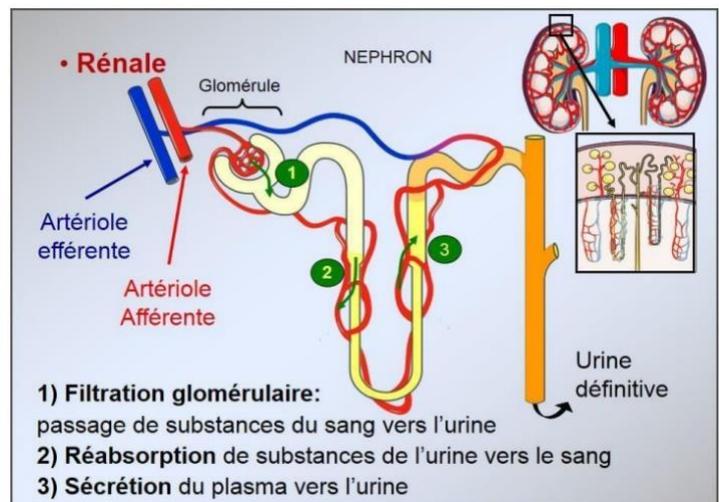
L'élimination rénale est la **principale voie d'excrétion des médicaments**.

Elle se fait au niveau du **néphron (unité élémentaire du rein)** qui agit par **filtration glomérulaire** ou **sécrétion tubulaire**.

Ces processus sont souvent **régulés** (mécanisme compensatoire) par **réabsorption tubulaire**.

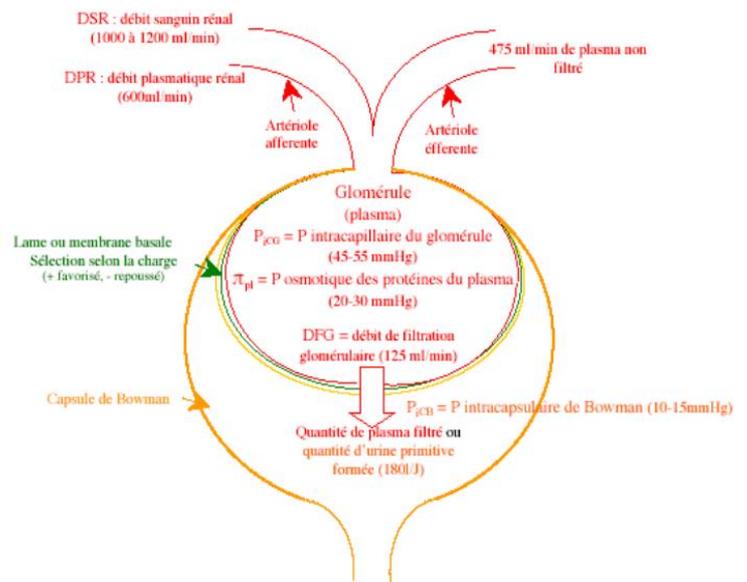
On va avoir une première étape de **filtration** qui va se faire au niveau du **glomérule**, il va y avoir cette **capsule** qui va entourer **les artérioles afférentes et le glomérule** et on va avoir un **passage des composés de la circulation sanguine vers le néphron**. Une fois

passé dans la lumière du néphron, on va avoir un **passage au niveau des tubules** ; il peut y avoir une **réabsorption au niveau tubulaire** donc un **passage de l'urine primitive vers le sang**, puis certaines autres **molécules vont continuer leur route dans l'urine**. On a de nouveau une étape de **sécrétion tubulaire** et également un passage du sang vers les urines.



## 1. Filtration glomérulaire

- **Glomérule : endothélium fenêtré** (c'est à dire qu'il va laisser passer volontiers les molécules, surtout celles qui ont un faible poids moléculaire, non liées/libres donc non fixées à une protéine)
- Passage **libre** :
  - **PM < 65000 Da (daltons)**
  - **Médicaments non liés**
- Clairance de filtration maximale = **120 ml/min**
- Processus **obligatoire** pour tous les médicaments **s'ils répondent aux critères de taille**



Tout se passe au niveau du glomérule : on va avoir l'artériole afférente qui va passer au niveau du glomérule et donc de l'endothélium fenêtré, puis aller vers la capsule de Bowman et passer dans l'urine primitive pour arriver jusqu'au niveau des tubules.

- Ce qu'il faut retenir ++**
- 1) OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)
  - 2) PHENOMENE PASSIF**
  - 3) MOLECULES DE FAIBLE PM, LIBRES**

## 2. Réabsorption tubulaire

- Au cours du passage à travers les **tubules**, le **volume de l'urine est réduit de façon très importante puisque 85% de l'eau est réabsorbée**, aboutissant à concentrer de façon équivalente la molécule filtrée entre l'urine et le sang (pour provoquer un **équilibre** et **pour éviter une diffusion passive** des molécules de l'urine vers le sang).
- La **réabsorption tubulaire définit le passage d'une molécule depuis la lumière du néphron vers le sang**. C'est le processus par lequel **des constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive (pour être réabsorbés au niveau sanguin)**. La réabsorption peut intervenir par :
  - **Mécanisme actif** (via l'utilisation de transporteurs -> cela peut donner lieu à des interactions pour certains d'entre eux) : la réabsorption active concerne surtout les **substances endogènes** telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés et les médicaments proches comme l'alpha-méthyl-dopa.
  - Ou par **diffusion passive**
- Processus **non obligatoire** pour un médicament (*des médicaments vont volontiers être réabsorbés alors que d'autres ne vont pas du tout être impactés par ce phénomène*)
- Concerne les **molécules qui ont été filtrées** (*si une molécule n'est pas filtrée, elle n'arrivera pas au niveau de l'urine primitive et ne sera pas réabsorbée*)
- Retour dans la circulation sanguine de la molécule :
  - **Ralentit/ retarde l'élimination médicament**
- Diffusion passive :
  - **Sensible au pH urinaire** (degré d'ionisation + ou en - important en fonction du pH de l'urée)
- Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines

**Ce qu'il faut retenir ++ 1) NON OBLIGATOIRE****2) PHENOMENE PASSIF OU ACTIF****3) MOLECULES QUI ONT ETE FILTRES**

• La **réabsorption passive** va dépendre de l'**importance de la fraction non-ionisée** de la molécule et donc de son **pKa** et de la valeur du **pH du milieu (ici l'urine)**.

• Ce phénomène concerne les fractions non-ionisées liposolubles des médicaments :

➔ Alors que le **pH plasmatique** ne **varie** presque **pas** (7,3 à 7,5 : globalement en fonction du type de sens veineux où artériel)

➔ Le **pH urinaire** prend des **valeurs** beaucoup plus **variables** (de 4,5 à 7,5 : on va avoir une variation plus importante des molécules de la forme ionisée à non ionisée)

Aussi les fractions ionisées et non-ionisées d'une substance médicamenteuse peuvent **varier en fonction du moment de la journée, des repas** :

➔ Le matin, il y a une stase urinaire qui se fait durant la nuit et donc il va y avoir une concentration des urines : souvent on va avoir des urines beaucoup plus acides le matin ce qui peut forcément influencer la réabsorption tubulaire

➔ Le repas peut également influencer cette réabsorption tubulaire : lorsqu'on consomme des aliments ou des boissons dite acides où basiques on va forcément influencer le pH urinaire et donc modifier la balance entre la forme ionisée et la forme non ionisée

• Si le **pH de l'urine est de 7** :

➔ La réabsorption sera **faible** pour les molécules **basiques** ayant un **pKa de 7,5**

➔ Et sera **élevée** pour les molécules ayant un **pKa égal à 6,5**

**Applications cliniques :**

C'est pourquoi il sera parfois souhaitable de modifier le pH de l'urine lors d'une intoxication de façon à accélérer l'élimination du poison :

➔ Pour accélérer l'élimination urinaire des **acides**, il faut **alcaliniser l'urine** (permet de bloquer la réabsorption des molécules non-ionisées) :

- Ex : l'alcalinisation de l'urine, par administration de **bicarbonate de sodium**, peut **augmenter l'élimination du phénobarbital**, acide de pKa d'environ 7,2 (lorsqu'on va alcaliniser les urines on va avoir un déplacement du pH : le phénobarbital sera mis sous forme ionisée et on empêchera sa réabsorption)
- Cette attitude thérapeutique est préconisée par exemple en cas d'intoxication dès lors que l'on connaît le toxique responsable et ses caractéristiques physico-chimiques.

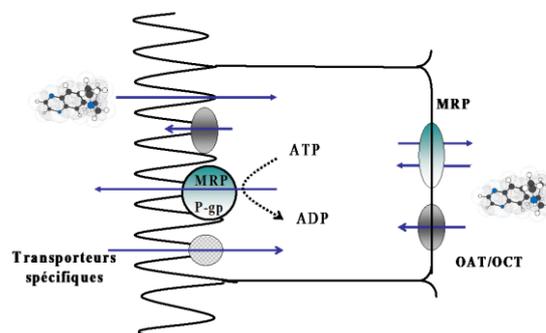
➔ Pour accélérer l'élimination urinaire des **bases**, il faut **acidifier l'urine** :

- Ex : l'élimination urinaire de l'**amphétamine**, base de pKa d'environ 5, est **augmentée par chlorure d'ammonium** qui acidifie les urines

**3. Sécrétion tubulaire**

• Le **sang déjà filtré au niveau du glomérule** (dépourvu des substances de faible PM et des molécules non liées aux protéines plasmatiques), constitue le **liquide périrubulaire (lp)**.

La sécrétion tubulaire **transportera les substances de la lumière tubulaire** (qui n'ont pas été filtrées et qui ont pu potentiellement être réabsorbées), **au niveau du TCP** (tube contourné proximal).



**C'est ainsi qu'apparaîtront des constituants non filtrés ou réabsorbés dans l'urine définitive.**

- Ce phénomène est **actif** car il utilise un transporteur (MRP, OAT, OCT, P-gp ...) :
  - ➔ Risque de **saturation** et de **compétition** :
    - Saturation : si jamais la concentration est trop importante le médicament et l'efficacité du transporteur arriveront à son maximal et donc on va pas pouvoir éliminer les médicaments
    - Compétition : **les molécules dont l'affinité pour le transporteur est grande sont éliminées du lp en un seul passage**. Si deux médicaments sont éliminés par le même processus, ils entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire. Cette propriété est d'ailleurs exploitée : on a ainsi pu retarder l'élimination de la pénicilline par l'administration de probénécide
- Ce processus concerne les molécules qui **n'ont pas (encore) été filtrées ou qui ont été réabsorbées** il est **non obligatoire** pour un médicament (*c'est comme pour la réabsorption tubulaire elle n'est pas obligatoire pour les médicaments elle va dépendre en fait de l'affinité du médicament pour les transporteurs présents au niveau du tubule donc on va voir s'ils sont affinis au transporteur un relargage dans l'urine définitive et ce n'est pas du tout obligatoire*).
- **Risque d'interactions médicamenteuses**, certains médicaments **vont inhiber** ces transporteurs :
  - ➔ Soit de manière fortuite dans une association de médicaments non voulue
  - ➔ Soit de manière voulue :
    - Ex : utilisation de probénécide pour inhiber la sécrétion tubulaire de la pénicilline et donc retarder son élimination pour maximiser l'effet de l'antibiotique

**Ce qu'il faut retenir ++ 1) NON OBLIGATOIRE**

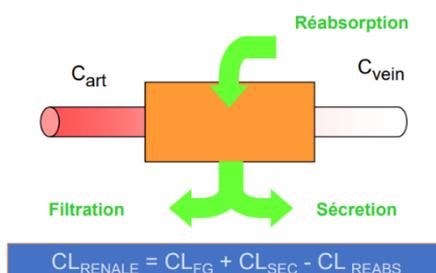
**2) PHENOMENE ACTIF**

**3) MOLECULES QUI N'ONT PAS ENCORE ETE FILTRES OU QUI ONT ETE**

**REABSORBEES**

4. Clairance rénale

FG = Filtration glomérulaire  
 SEC = Sécrétion tubulaire  
 REABS = Réabsorption tubulaire



5. Conséquences pour l'emploi des médicaments

• Importance relative de rapport à l'élimination totale

$$CL_{TOTALE} = CL_{RENALE} + CL_{HEPATIQUE} + CL_{AUTRES}$$

l'élimination rénale par ?

La conséquence de cette élimination rénale sur l'emploi des médicaments va dépendre du médicament lui-même :

- ➔ Si il est éliminé préférentiellement par le rein, la clairance rénale va avoir énormément d'importance sur la clairance totale

→ En revanche, si il est peu éliminé par le rein, on aura peu d'impact sur la clairance totale. C'est principalement la clairance hépatique (plus la clairance d'autres moyens qui seront mis en place) qui impacteront cette clairance totale

• Si rôle du rein prépondérant, il va y avoir des **facteurs** qui vont **influencer la variation d'élimination du médicament** :

→ **État de fonctionnement du rein** :

- Âges extrêmes :
  - Chez les nouveau-nés on a une élimination beaucoup plus importante au niveau rénal
  - Alors que chez les personnes âgées souvent leur rein est mal fonctionnant, on a des insuffisances rénales chroniques qui se mettent en place et on va avoir des difficultés à éliminer les médicaments
  - C'est pour ça qu'il va falloir faire attention à la posologie qu'on va donner dans ces populations particulières (surtout en en cas de pathologie particulière)
- Maladies rénales ...

→ **Association à d'autres médicaments interférant / transporteurs** (on va également faire attention à la posologie des médicaments qu'on donne en cas d'interaction avec les transporteurs favorisant la sécrétion tubulaire parce que on va, en inhibant comme on l'a vu avec le probénécide, ralentir l'élimination d'un médicament et potentiellement, s'il est à marge thérapeutique étroite, provoquer un surdosage)

→ **Modification de fraction libre** (augmente élimination) :

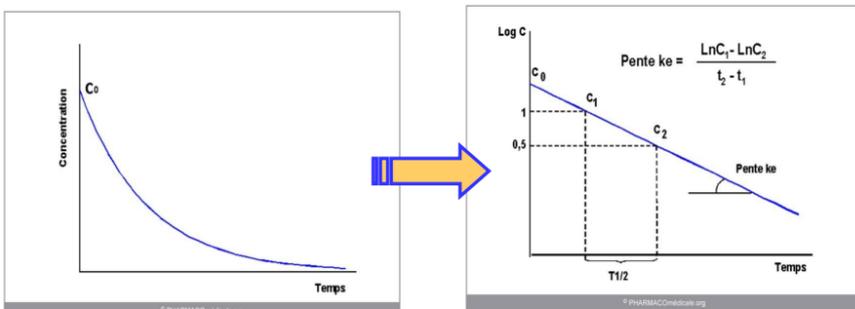
- Ex : l'acidité urinaire, si on modifie la balance forme ionisée/non ionisée on va potentiellement aussi modifier la forme liée et la forme libre et en cas de d'augmentation de la forme libre on va favoriser l'élimination du médicament : on va d'autant plus induire une augmentation de la posologie par exemple pour compenser ce genre de choses

FONCTIONS D'ELIMINATION PERTURBEES -> POSOLOGIE A ADAPTER

6. La demi-vie d'élimination

a) Modèle monocompartimental (avec une seule exponentielle)

• La demi-vie d'élimination va permettre de définir le rythme de prise d'administration d'un médicament et donc on va vraiment devoir la prendre en compte dans la clinique de manière quotidienne.



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

$$C = C_0 e^{-k_e t}$$

• La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. La demi-vie dépend du volume de distribution et de la clairance.

Pour calculer le demi-vie d'élimination, il y a plusieurs possibilités :

**• Par résolution d'équation :**

→ On utilise la formule  $T_{1/2} = \ln 2 / k_e$  (avec  $\ln 2$  qui est environ égal à 0,7 (0,693) et  $k_e$  qui est la constante d'élimination) :

- Pour calculer  $k_e$  qui est la pente d'une droite, on va passer la représentation graphique sous l'échelle logarithmique : l'équation qui était sous forme exponentielle va passer sous une forme affine et on va pouvoir calculer la pente  $k_e$  de cette droite avec la formule :

$C = C_0 \times \exp(- k_e \times t)$

**Pour  $t = T_{1/2}$  et en passant en logarithme népérien:**

$\ln C_{0/2} = \ln C_0 - (k_e \times T_{1/2})$

$k_e \times T_{1/2} = \ln 2$

$T_{1/2} = \ln 2 / k_e$

$T_{1/2} = 0,693 / k_e$

© PHARMACOMédicale.org

Pente de  $k_e = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_2 - T_1)$  (rapport entre logarithme de la concentration la plus élevée  $C_1$  moins le logarithme de la concentration la plus faible  $C_2$  et la différence de temps entre ces 2 échantillons/concentrations)

Pour mémoire,  $CL = k_e \times V_d$ , donc  $T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$

Vous voyez que lorsqu'on a une concentration de 1 et que on a perdu la moitié (donc 0,5), l'intervalle dedans est égal à la demi vie.

- On peut également calculer la clairance totale  $CL$  d'un médicament en multipliant  $k_e$  qu'on vient de calculer par le volume de distribution  $V_d$  d'un médicament : on peut alors déterminer la demi-vie d'élimination si on fait les remplacements dans les formules à partir de la formule  $CL = k_e \times V_d$  :  $T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$

**• Par analyse graphique :** en déterminant sur l'axe des ordonnées l'intervalle de temps écoulé entre la concentration  $C$  et la concentration  $C/2$ . Il est impératif de tracer cette courbe en échelle semi-logarithmique afin de vérifier l'alignement des points expérimentaux dans la dernière phase.

On va prendre un exemple avec différents cas de figures ou on va faire varier plus ou moins la dose et l'intervalle d'administration (je sais que vous n'avez pas les couleurs pour les ronéos, j'espère que vous comprendrez de quelle courbe il s'agit à chaque fois avec mes annotations REF, 1er CAS etc..) :

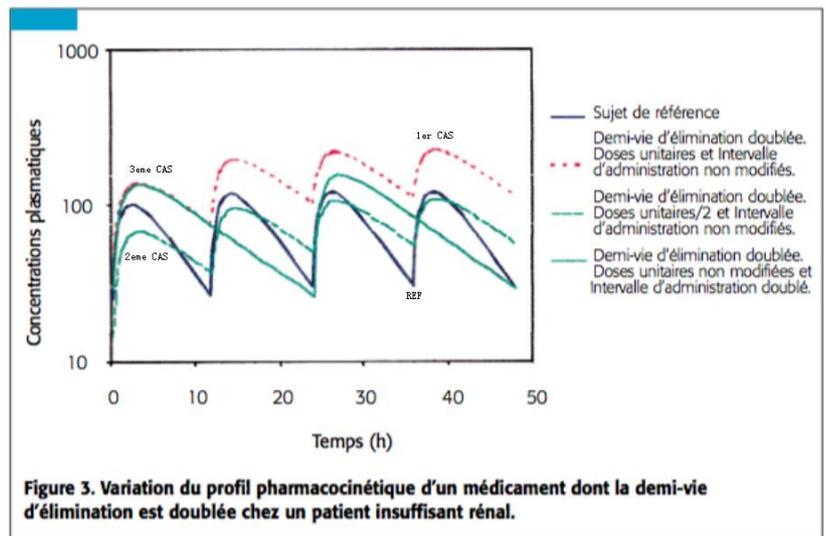
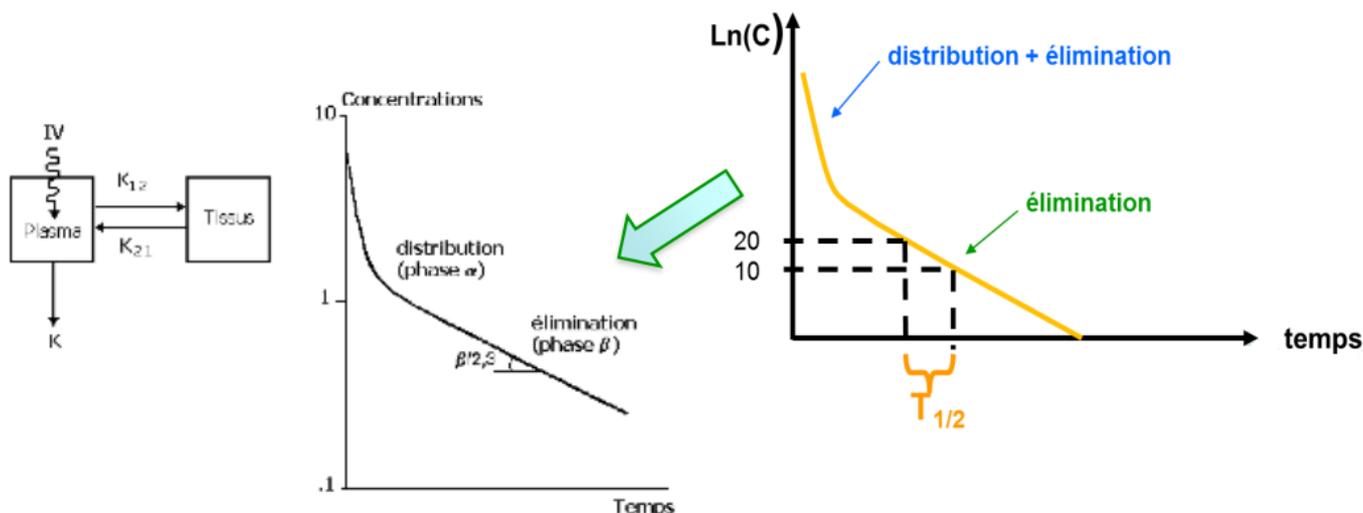


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

	CONDITIONS	CONSEQUENCES
SUJET DE REFERENCE (TEMOIN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fonction rénale normale</li> <li>- Demi-vie d'élimination classique</li> <li>- Rythme d'administration toutes les 12h</li> <li>- Cmax d'à peu près de 100</li> <li>- C° résiduelle aux alentours de 50</li> </ul>	
1 <sup>er</sup> CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Demi-vie d'élimination doublée</b></li> <li>- Dose unitaire non modifiée</li> <li>- Intervalle d'administration identique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dès la 1<sup>ere</sup> administration, <b>Cmax un peu plus importante</b></li> <li>- Surtout <b>élimination moindre</b> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ C° résiduelle qui sera <b>beaucoup plus importante</b>, quasiment le double que chez notre sujet de référence</li> <li>→ Cette différence entre notre sujet malade et notre sujet de référence va s'accroître au fur et à mesure des administrations et on va avoir un phénomène d'accumulation qui va se produire</li> </ul> </li> </ul>
2 <sup>e</sup> CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Demi-vie d'élimination doublée</b></li> <li>- <b>Dose unitaire divisée par 2</b></li> <li>- Intervalle d'administration identique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cmax beaucoup moins importante</b></li> <li>- Mais du fait de l'<b>élimination beaucoup plus lente</b> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>→ C° résiduelle <b>plus élevée</b></li> <li>→ Mais une <b>exposition globale</b> (représentée par l'aire sous la courbe) qui sera à peu près <b>équivalente</b></li> </ul> </li> </ul>
3 <sup>e</sup> CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Demi-vie d'élimination doublée</b></li> <li>- Dose unitaire non modifiée</li> <li>- <b>Intervalle d'administration doublé</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cmax un peu plus haute</b></li> <li>- Mais du fait de l'administration toutes les 24h cette fois-ci on va avoir une C° résiduelle qui va arriver <b>au même endroit que pour notre sujet de référence</b></li> <li>- <b>Exposition globale équivalente</b> chez notre patient (alors que le sujet de référence aura une administration toutes les 12h et notre patient malade aura une administration toutes les 24h)</li> </ul>

b) Modèle ouvert à 2 compartiments



- Lorsqu'un médicament va se distribuer au niveau du compartiment vasculaire, mais également au niveau d'un tissu, on va avoir la formation de ce type de représentation.
- Ici, on a l'injection IV du médicament qui va se distribuer au niveau plasmatique, et par des constantes d'échange (souvent appelés soit  $K_{12}$  soit  $K_{21}$  en fonction de la direction du transfert), on va avoir un échange vers un ou des tissus (qui est représenté par une boîte) et on va avoir un volume central et un volume périphérique. Le  $K$  ici est en fait l'équivalent du  $k_e$  vu précédemment.
- Lorsqu'on a un modèle à 2 compartiments, l'équation va être de l'ordre **bi exponentielle** sous la forme :  

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$
**La première phase ( $\alpha$ ) correspond à la phase de distribution, la deuxième ( $\beta$ ) à la phase d'élimination.**  
 Pour chaque phase, il est possible de déterminer une  $T_{1/2}$  :  
 $T_{1/2} \alpha$  = la demi-vie de distribution  
 $T_{1/2} \beta$  = la demi-vie d'élimination
- En fait, dans l'organisme, le médicament peut se distribuer dans de nombreux compartiments, en particulier un compartiment profond de stockage d'où le médicament n'est relargué que très lentement. Ces situations font l'objet de modélisations mathématiques complexes, pour pouvoir estimer les futures concentrations chez le patient, juste avec quelques informations qu'on aura récupéré dans le dossier du patient.

### E) Administration en doses répétées

- Le plus souvent, les médicaments sont administrés de manière répétée
- 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

#### 1. Notion d'état d'équilibre

---

Pendant la perfusion:

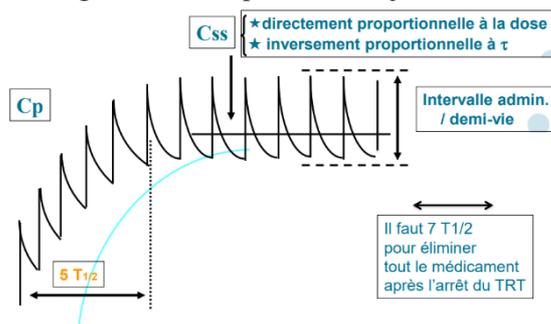
- **L'état d'équilibre** (=état de stationnarité) (97%) est atteint au bout de **5 demi-vies**.
- La **concentration à l'état d'équilibre est directement proportionnelle** :
  - ➔ **A la vitesse de perfusion**
  - ➔ **A la demi-vie**
  - ➔ **Au volume de distribution**

#### 2. Détermination de la posologie

---

Après ce délai de 5 demi-vies (donc 1, 2, 3, 4, 5 administrations), on a une stagnation. Lorsqu'on va réinjecter le médicament, on n'aura pas de variation entre les  $C_{max}$  et  $C_{min}$  par rapport à l'administration précédente. On aura **une  $C^o$  « steady state »** ( $C_{ss}$ ), c'est-à-dire à l'état d'équilibre qui va être constante et sera :

- ➔ **Directement proportionnelle à la dose**
- ➔ **Inversement proportionnelle à  $\tau$**  (delta entre deux administrations)



Une fois qu'on arrête d'administrer le médicament, **on va devoir attendre 7 demi-vies pour que le médicament soit totalement éliminé.**

### III/ Synthèse générale sur la pharmacocinétique

- Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- Comprendre les phénomènes sous-jacents (ADME)
- Déterminer et anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles
- Établir la posologie :
  - Standard
  - Pour les populations / situations particulières (insuffisance rénale, hépatique ...)

#### Rappel : Les principaux paramètres pharmacocinétiques

- **La biodisponibilité (F)** représente la fraction de médicament qui atteint la circulation générale après une administration par voie extravasculaire (ex : orale) ; elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique (EPPH).
- **Le volume de distribution (Vd)** représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme ; il pourra être modifié par l'obésité ou l'état d'hydratation du patient.
- **La clairance (Cl)** correspond à la capacité de l'organisme à épurer le médicament ; elle pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.
- **La demi-vie (T<sub>1/2</sub>)** est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme ; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.

TRES COURT DERNIER INSTANT DEDICACES +++

GROSSE DEDI A TOUS LES GENS EN DENTAIRE ET A TOUS LES P1 QUI CHOISIRONT CETTE INCROYABLE FILIERE !!!!

Dédi à Nico à cause de qui je finis cette ronéo au dernier moment

Dédi à Oscar et Roméo parce qu'ils ont demandé

Dédi à mes co-ronéistes de pharmaco Emma et Louann , on espère vous avoir régaler avec nos ronéos !

Dédi à Elsa et Victor qui ont pas un boulot facile quand même ...

Last but not least, dédi à ma maman parce que les profs de pharmaco aiment trop débiter des noms incompréhensibles de médicaments, et sans son expertise médicale je n'aurais pas pu vous en retranscrire la moitié !!!

