

INTRODUCTION

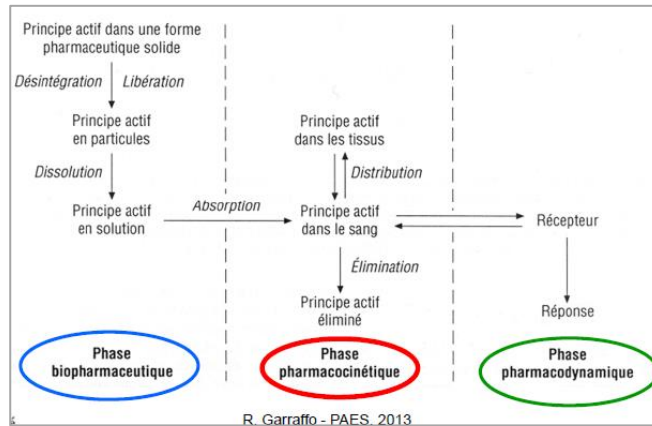
L'administration d'un mdc (avec ses PA) en dose unique ou en doses répétées, sous une forme pharmaceutique adaptée à la **situation du patient et aux propriétés du médicament**, a pour but d'obtenir un effet **pharmacothérapeutique**.

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
 - Peut se faire rapidement ds le cas d'une forme pharmaceutique à libération rapide
 - Lentement dans le cas d'une forme à 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

C'est le **devenir du mdc dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son élimination**. On étudie :

- ❖ 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**

=/= 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.

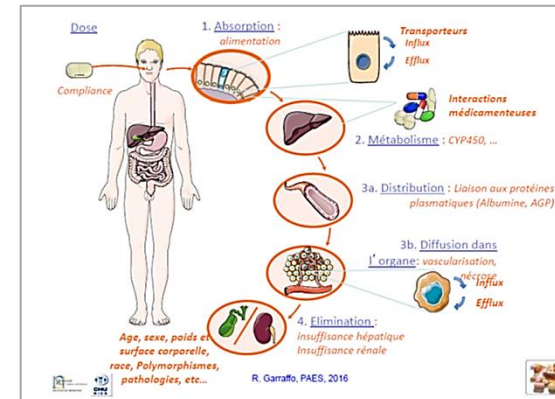
Son devenir comprend **4 ETAPES CONCOMITANTES +++** :

- ❖ **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**
- ❖ **Élimination** : 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) = fraction de médicament qui atteint la circulation générale après une administration par voie extravasculaire ; peut être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de 1^{er} passage hépatique
- ❖ **Le Volume de distribution** (Vd) = capacité d'un mdc à diffuser dans l'organisme, peut être modifié par l'obésité ou l'état d'hydratation
- ❖ **La Clairance (ClT)** 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_{1/2})** est un indicateur de la durée de persistance

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 envoie dans le sang*

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) MODALITES DE PASSAGE

Notions préalables

- ❖ Principale caractéristique d'une mbr biologique = **grande lipophilie** malgré des couches hydrophiles aux extrémités → en faveur du passage des **molécules liposolubles**
- ❖ Le passage des molécules à travers les membranes va dépendre de :
 - **Poids moléculaire et conformation spatiale**
 - **Degré d'ionisation**
 - **Hydro vs lipo-solubilité** des formes ionisées et non ionisées
 - **Liaisons aux protéines plasmatique et/ou celles tissulaires et/ou cible pharmacologique**

On peut avoir :

- ❖ **Diffusion passive transcellulaire** (vitesse d'ordre 1)
- ❖ **Diffusion passive paracellulaire**
- ❖ **Transport actif ou facilité** (*cinétique Michaelis Menten*)
- ❖ **Canal aqueux** : molécules de très petite taille, rôle limité pour les médicaments

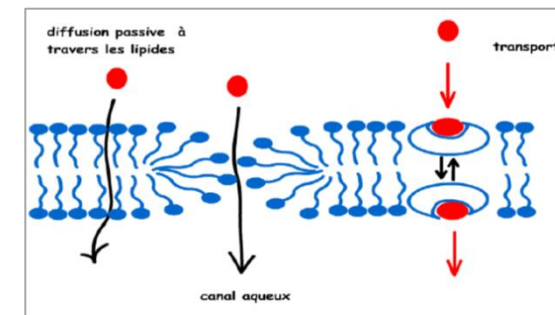
✚ Franchissement des membranes biologiques dépend de :

- ❖ **Modalités de transfert transmembranaire** (actif, passif)
- ❖ **Liaison au protéines plasmiques ou tissulaires**
- ❖ **Irrigation des tissus**
- ❖ Propriétés **physico-chimiques** (PM, lipophilie, degré d'ionisation)

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 **certaines épithéliums = passif**
 - **Glomérule Rénal +++**
 - Molécule **PM < 60 kDa**
 - Permissif aux médicaments
 - **NON LIES**
 - Dépend **que** de la taille des molécules



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**

Processus selon la loi de Fick :

- ❖ 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

La vitesse de diffusion dépend de la surface d'absorption S, du coefficient de perméabilité (Kp, dépend de la taille et de la liposolubilité de la molécule) et du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane.

Seules les molécules non chargées et peu polaire passent facilement à travers la membrane.

$$\rightarrow \text{Flux net} = Kp \times S \times \Delta C$$

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

- ➔ Un acide faible s'accumule dans un compartiment basique
- ➔ Une base faible s'accumule dans un compartiment acide

C) TRANSPORT ACTIF

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'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules

➤ La **localisation** des **transporteurs** sur la cellule va influencer leur fonction :

- Pôle **basolatéral** : extraction du médicament (généralement extraction depuis la lumière intestinale) = rôle **d'influx**

- Pôle **apical** : sécrétion du médicament dans la lumière du milieu environnant = rôle **d'efflux** (limitent l'absorption digestive, favorise l'élimination et celle des métabolites toxiques, protègent certains tissus ou organes)

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
Pôle basolatéral	Pôle apical
OAT & OAT	P-gp, MRP

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...

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

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

❖ **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

D) DIFFUSION FACILITEE = TRANSPORT ACTIF INDIRECT

- Concerne le transport de molécules **simples** comme les AA, le glucose, la DOPA (précurseur de la dopamine)
- 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

E) BARRIERE HEMATO ENCEPHALIQUE ou BHE (BHMéningée)

- 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

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

- ❖ **Avantage :**
 - **Mode d'administration naturelle**
 - **Pas besoin d'assistance**, le patient peut s'administrer son médicament seul
 - **Administration de quantité importante de PA**
 - **Traitement ambulatoire**
 - **Peu de risque infectieux** (car forme sèche et l'eau est un vecteur de microbes)
- ❖ **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

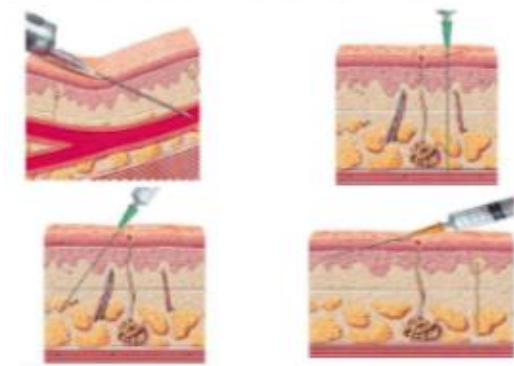
INCONVENIENTS

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 :

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

- ❖ Pour ces voies parentérales, on va avoir certains modes d'administration, notamment les administrations par voie injectable.
- ❖ 4 coupes de tissus :
 - En haut à gauche : **administration**
 - En haut à droite : **injection intramusculaire**
 - En bas à gauche : **injection intradermique**
 - En bas à droite : **injection sous la peau = injection sous-cutanée**



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. ❖ C'est-à-dire essentiellement le sang et les tissus fraîchement vascularisés puisque c'est le sang qui conduit le médicament, le principe actif vers ces différents tissus. ❖ Ça permet à cette voie IV d'être considérée comme une <u>voie d'urgence prioritaire</u> puisqu'elle va éviter les différentes étapes déjà évoquées la dernière fois, qui pouvaient réduire la quantité de médicament qui arrive au niveau du sang pour ensuite être distribuée.
Voie musculaire	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Limitation du volume à injecter

Ici, la vitesse d'absorption va dépendre de différents facteurs :

- ❖ **Degré de solubilité du mdc**
- ❖ **Débit sanguin dans le tissu**

Voie intra-artérielle	Injection du médicament directement dans une artère. Cette voie est utilisée pour obtenir très rapidement une concentration importante du médicament dans un tissu donné dans un organe donné. <i>Utilisation : cancérologie, artériographie</i>
Voie sous arachnoïdienne	Dans le SNC, pour éviter la barrière hémato-méningée (BHE) qui s'oppose à la diffusion de nombreux xénobiotiques. <i>Utilisation : rachianesthésie, ATB, cancérologie</i>

Voie intrapéritonéale	Injection de médicament dans le péritoine ❖ Action locale (1-2 m² de surface) ❖ <i>Utilisation : oncologie ou antibiothérapie quand épanchement dans péritoine (ascite) → L'épanchement diminue la concentration par augmentation du volume (ascite)</i>
Voie périurale	comme une rachianesthésie sauf que ça concerne essentiellement le bassin jusqu'aux membres inférieurs tout en évitant d'inonder la parturiente d'anesthésiques
Voie rectale	Avantage : on shunte en partie le tube digestif donc on évite l'effet de premier passage hépatique et protège la majorité du PA de l'action délétère des sucs digestifs. (Passage d'une partie non quantifiable du PA par les voies hémorroïdaires inférieures #UE9) → Pas pour les affections très sévères car on est pas certains de la quantité résorbée → Utilisée chez les enfants (fièvres avec risque de convulsion ou constipation) → <i>Pommade hémorroïdaire</i>
Voie nasale	→ Au départ action locale (présence de vasoconstricteurs : le PA passe peu dans la circulation) → Passage d'une partie du PA en systémique car muqueuse nasale fine ❖ Recherche diabète insulino-dépendant (observance, facilitée car on évite les injections remplacée par des sprays)
Voie pulmonaire	→ Traitement locorégional → Asthme : bonne efficacité locale peu de diffusion systémique → <i>Aérosol : mucoviscidose, gaz propulse le PA</i>

C) ADMINISTRATION A TRAVERS LA PEAU

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	❖ Administration per-cutanée ou transdermiques ❖ 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. On peut arriver plus vite à la dose toxique à risque de majoration de tous les effets chez le nourrisson
Patch	❖ Utilisation avec les hormones : apport contrôlé et continu dans le sang à observance ❖ Libération progressive au cours du temps Cela permet : ❖ La protection des hormones qui auraient été dégradées par voie orale ❖ De ne pas avoir à un moment donné un pic de l'hormone , car si administration par voie orale ou parentérale → un moment les concentrations seront trop élevées ❖ Libération progressive, linéaire ❖ Ménopause, problème de prostate
Vaccination	

Voie conjonctivale	❖ Administration par collyre au niveau des yeux <i>Ex : médicaments bêtabloquants lorsque les malades ont un glaucome (hypertension) au niveau des yeux</i> ✓ on leur administre le bêtabloquant par voie conjonctivale => traitement local de l'hypertension et non systémique car certains patients avec des glaucomes ne souffrent pas d'hypertension systémique = des traitements systémiques entraîneraient des hypotensions ❖ Possibilité de passage systémique
Voie vaginale	❖ Administration du PA avec des ovules ou comprimés vaginaux ❖ Implants au niveau de l'utérus : stérilet imprégnés avec des hormones ❖ Traitements locaux antifongiques (mycose)

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
- ✓ Passif ou actif... (dépend de la membrane)

La plupart des médicaments sont **résorbés de manière passive**, et cette résorption passive est alimentée surtout par le **différentiel de concentrations** de part et d'autre **de la membrane biologique** et en l'occurrence du **tractus digestif vers la circulation sanguine**. (Gradient de diffusion : du plus concentré au moins concentré #UE3Bdulove).

A) ABSORPTION DIGESTIVE (= ENTERALE)

- ✓ Pénétration du médicament dans l'organisme (circulation sanguine) après administration orale
- ✓ 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 digestif
 - **Du patient** : pH digestif, vitesse de vidange gastrique, motilité intestinale, prise associée de mdc (pansements digestifs), pathologies avec diarrhées, vomissements...

C'est un processus **complexe** impliquant le **franchissement de membranes**, la **dégradation éventuelle** par les enzymes extra/intracellulaires, et une possible **activation par les enzymes**.

Différents processus physiologiques peuvent s'opposer à la résorption au niveau entéral :

- ✓ **Les cytochromes P450 dans le tractus digestif** : métabolisation du PA et modification de la résorption
 - ✓ **Les pompes d'efflux** : la P-gp = opposition à la pénétration du médicament (shunt de l'EPH) par les voies parentérales
 - ✓ **Effet de premier passage hépatique** : le médicament arrive dans l'intestin, il est absorbé puis arrive dans le système porte = le foie, métabolisation par les cytochromes puis passage systémique
- **Risque de perte en cours de route du PA qui va diminuer sa biodisponibilité.++**

Au cours de l'absorption entérale, on peut également avoir des phénomènes intraluminaux :

- ❖ **L'absorption digestive** a besoin de la **solubilisation** du médicament → un véhicule qui soit aqueux ou huileux (phase biopharmaceutique)
- **Dégradation du PA par les sucs digestifs** (Insuline, Pénicilline G détruite par les sucs → pas d'activité → Possibilité de **formes gastro-résistantes** pour protéger les molécules qui seraient trop agressées)
- **Relations entre le pH et le pKa** : modalités de passage à travers les membranes biologiques (ce qui est **ionisé et hydrophile ne passe pas les barrières**) et favoriser le passage à tel ou tel site du tractus digestif

La **surface d'échange et le débit sanguin local** sont très importants dans l'absorption. **Intestin grêle = 200m² avec un débit de 1L/min contre estomac = <1m² avec 0,15L/min** → **intestin grêle = site d'absorption privilégié pour de nombreux PA++**

PS : les autres voies d'absorption se trouvent dans la partie sur « Grandes voies d'administration », vues plus haut.

B) EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE +++

- **Perte de médicament disponible dans le sang avant son arrivée dans la circulation générale**
- **L'EPPH est** :
 - ✓ **Maximal pour la voie orale** /autres voies non orales
 - ✓ **Réduit par voie sublinguale** => Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPH
 - ✓ Peut être **activateur**

- ✓ Passage généralement d'un mdc actif à des métabolites inactifs ou toxiques

L'EPPH va dépendre de l'activité enzymatique du foie, il est variable car il dépend de la génétique et il est sensible aux facteurs environnementaux.

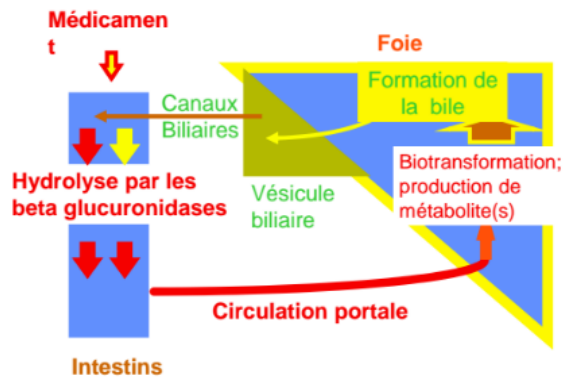
Conséquences :

- ✓ 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 (codéine..) +++++

C) CYCLE ENTERO-HEPATIQUE

C'est la **boucle de réabsorption** du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile. Trajet : Le médicament est résorbé → système porte → foie → bile → duodénum.

Intérêt : prolongation de la durée de vie du mdc



D) RECAP AVANTAGES/INCONVENIENTS DE LA VOIE ORALE

AVANTAGES	
C'est la voie la plus facile en règle générale.	Elle supprime les risques des voies injectables
La VO est un avantage si le médicament a une résorption correcte et rapide	Contribue à une sortie plus rapide des unités de soins intensifs
Coûtent généralement moins cher.	

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	

E) CONTRE INDICATIONS DE LA VOIE ORALE

- ❖ D'ordre **pathologique**
 - Certaines **pathologies intestinales** (ileus, ischémie intestinale...)
 - **Résidus gastriques** (*l'estomac ne se vide pas convenablement*)
 - Nausées et vomissements
 - Syndrome de **malabsorption**
 - Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%)
- ❖ D'ordre **pharmacologique**
 - **Interactions avec certains médicaments:** pansements gastriques, modificateurs du pH gastrique...
 - **Cations bi ou trivalents** (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec *quinolones, tétracyclines...*

F) BIODISPONIBILITES & BIOEQUIVALENCE

1) Biodisponibilité

- ❖ fraction de la dose administrée qui va être absorbée par une voie d'administration donnée
- ❖ Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnée) : 0 à 100% (IV)
- ❖ C'est **la fraction de la dose de médicament** qui atteint la **circulation générale** et la **vitesse** avec laquelle elle l'atteint.

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

♥ FRACTION + VITESSE ♥

2) Biodisponibilité absolue

- ❖ 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**.

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.

$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

♥ F = biodisponibilité absolue ♥

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'

3) 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
- ❖ 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	Tmax : temps pour atteindre Cmax

efficacité identiques 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.

La bioéquivalence **complète** la biodisponibilité en disant que 2 médicaments distincts mais **identiques en terme de PA** (différents dans la fabrication), dans la **galénique**, doivent être **strictement superposables** sur le plan **pharmacocinétique** → But d'obtenir l'AMM.

BIOEQUIVALENCE = SUR 3 CRITERES ≠ BIODISPONIBILITE = 1 CRITERE

Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence Limites: volume injectable, pas de soluté huileux
Orale	variable < 100% et parfois très faible	Voie la plus courante et la moins chère Limites: Adhésion du patient, effet variable entre autre fonction de la résorption digestive et de l'effet de premier passage hépatique
Intra Musculaire	variable selon nature de la prép ≤ 100%	Voie de l'urgence,, peu utilisée sauf pour les formes retard. Limites: douloureuse, contre-indiquée chez personnes âgées, allités, anticoagulants, faible volumes.
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100%	Utilité pour suspensions. Facilité d'utilisation, intérêt également en pédiatrie. Libération prolongée Limites: petits volumes, intolérance locale
Intra Rectale	< 100%	Voie de l'urgence en pédiatrie ou voie alternative Limites: résorption erratique
Transdermique	≤ 100%	Longue durée d'action, absence d'effet de premier passage

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)**. Cela 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.

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	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Lipophilie +++ pour la diffusion passive (la + fréquente) ❖ Utilisation de transporteurs
Perfusion tissulaire	Importante vu que c'est le sang qui amène le mdc susceptible de diffuser
Fixation réversible au du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires	

➤ Les **intérêts d'étudier la distribution d'un médicament** :

- ❖ Orientation du choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique
- ❖ **Influence** :

Saravioli feat Smelliot

- **La demi vie d'élimination**
- **La rémanence**
- **La rapidité d'action ++**

B) DISTRIBUTION SANGUINE

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

- ✚ **Liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques (**globule rouge ou albumine**)
- ✚ **LIBRE**, non liée = forme hydrosoluble dans le sang

La liaison aux protéines plasmatiques **ne concerne pas tous les mdcs**. Lorsqu'elle existe, elle est **réversible** (SAUF EXCEPTIONS) selon la notion d'équilibre **dynamique** (entre la forme liée et libre) et de la loi d'action des masses.

EXCEPTION. Le Sel de platine = anticancéreux n'est libéré de cette protéine qu'après la fin de vie de la protéine (cad le catabolisme de celle-ci). **C'est rare !**

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. Solidité de la liaison différente selon les modalités de fixation (réversibilité différente) 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Diffusible (pas la forme liée+++) ✚ Biotransformable (par foie) ✚ Éliminable ✚ Activité pharmacologique +++
➔ <i>Liaisons covalentes = les + fortes ➔ beaucoup de mal à quitter la protéine</i>	

1) Cinétique 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)

Ce mécanisme qui marche pour l'association aux protéines est le même s'il s'agit des récepteurs viraux, bactériens, tissulaires...

2) 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**.

3) Protéines présentes dans la diffusion sanguine

- Albumine** +++ (plus fréquente, différente chez le fœtus et l'adulte)
- L'alpha-1-glycoprotéine acide = rosomucoïde (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.

4) Caractéristiques des liaisons

- Rapides** (en général)
- Réversible** (majoritairement)
- Spécificité** variable

- Possiblement **saturables** (induisant des **compétitions** donc interactions+++)

C) DISTRIBUTION TISSULAIRE

Si la fraction libre dans les tissus :

- Se **fixe de manière spécifique** → relation pharmacodynamique. On a une courbe en S, soit une **augmentation de l'effet en fonction de la quantité de PA fixée** sur le Rc
- Se **fixe de manière non spécifique** → éventuelle toxicité (car accumulation du mdc dans l'organisme) ou rien *par exemple dans un tissu non ciblé, sans récepteurs...*

Les facteurs influençant la diffusion de la fraction libre sont :

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

Cas particuliers pour le placenta et le lait maternel qui sont peu sélectifs et permettent un passage facile.

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 corrélérer avec **l'affinité**.

Entre 2 mdc qui se fixent autant aux protéines, ce qui va faire la différence en terme de distribution et d'efficacité pharmacologique, c'est **l'affinité sur la protéine** !

Le taux de liaison est très variable. **Chaque médicament** a ses **caractéristiques** en terme de **liaison aux protéines** et ses **spécificités** : on ne peut pas avoir une approche a priori du % de liaison de telle ou telle molécule.

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) Risques d'interactions médicamenteuses

- ✚ **Risques modérés**, en général car assez rares
- ✚ **Déplacement des PA** sur les protéines en fonction de la concentration de ceux-là : celui qui a le + d'affinité va pousser l'autre → quantité libre + importante donc risque de toxicité !

Cas particulier de la diffusion au niveau du SNC (Rodolphe likes it)

Site particulièrement protégé (+++) dans lequel la diffusion se fait difficilement à travers la BHE et NE peut PAS se faire par diffusion passive ! +++ (idem pour ressortir, il va galérer).

- ➔ Il faut que le mdc soit très **LIPOPHILE** et se fixe sur **des transporteurs**
- ➔ Seule administration possible : administration **intrathécale**

SITES PROTEGES : SNC, TESTICULE, PROSTATE
 =/= Placenta : protection relative !

D) VOLUME DE DISTRIBUTION (Vd)

- ✚ = **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**
- ✚ **Facteur de proportionnalité** entre la quantité de mdc présente dans l'organisme au temps t (At) et la concentration au même moment : $Vd = At/C(t)$
- ✚ Doit être **rapide** car on veut la distribution immédiate
- ✚ Ne présente pas toujours la réalité ++++
- ✚ Ne dit pas où est réparti le PA +++

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.

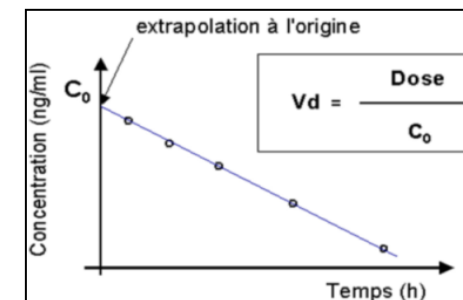
$$\Rightarrow Vd = \text{Dose} / \text{Concentration} = Q/C \quad \& \quad C = \text{Dose}/Vd = (n/V)$$

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

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+++** (mais ce n'est pas le seul)
- ❖ **NON** obligatoire
- ❖ Concernent les **médicaments lipophiles** +++ (donc pas tous)
- ❖ Peut se faire en 1 étape : soit la phase I, soit la phase II. OU en 2 étapes : **la phase I PUIS la phase II OBLIGATOIREMENT +++**
- ❖ Donnent des métabolites de + en + **hydrosoluble** pour être **+ facilement éliminables**
- ❖ **Objectif** : rendre moins toxique et + hydrosoluble le mdc ET permettre son élimination rapide

IMPORTANTANCE DU FOIE : Biotransformations les + importantes. Existe déjà pour les substrats endogènes, mais s'adresse aussi aux médicaments par les **Cytochromes P450**, principales enzymes du métabolisme surtout 3A4 ET 3A5++. +++

Hydro solubilité ↑	PHASE I : FONCTIONNALISATION (changement de formule)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Réaction d'oxydoréduction voire d'hydrolyse. ✓ Modifie, fixe, enlève et change un groupement fonctionnel de la molécule médicamenteuse initiale Exemple : fixation d'un oxygène par le cytochrome*
	PHASE II : REAC° DE CONJUGAISON (appel à des molécules endogènes)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Conjugaison et fixation d'une substance endogène de l'organisme sur un PA ou un ou plusieurs métabolites Exemple : UDP-glucoronyl, des transférases qui se fixent sur la molécule mère

❖ INTENSITE DU METABOLISME

- ✓ Varie de 0 à 100 %, métabolisme non obligatoire :
 - un mdc peut être non modifié : 0%
 - les mdcs métabolisés peuvent l'être très faiblement <10% ou très fortement 100% (par ex)
- ✓ Sensible à l'état de fonctionnement du foie
- ✓ **Chaque métabolisme peut avoir un profil pharmacocinétique spécifique**
+++

Exemple du paracétamol (si hausse de la C° d'un métabolite réactif → toxicité++)

❖ NATURE DES METABOLITES FORMES

ACTIF	Activité équivalente à la molécule mère ou différente Exemple : les pro-mdc ou pro-drug activé APRES le passage par métabolisme hépatique ++++
INACTIF	
TOXIQUE	Métabolites toxiques créés en phase I qui vont être neutralisés en phase II. Exemple : métabolite principal du paracétamol

❖ VOIE ENZYMATIQUES IMPLIQUEES

- ✓ Permet d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux varia° d'activités de ces voies 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. Les médicaments peuvent être inducteurs, inhibiteurs, parfois les deux ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques.

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 (clearance 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 diminue la quantité d'enzymes

- ✚ 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 +++

C) POLYMORPHISME GENETIQUE (PHARMACOGENETIQUE)

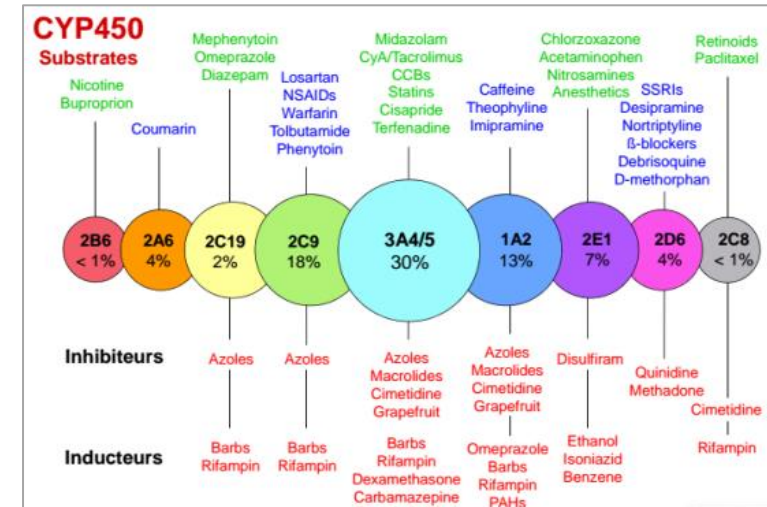
Il existe de nombreux cytochromes p450 différents répartis différemment selon les individus et les patrimoines génétiques : Le 3A4 est le cytochrome qui métabolise le plus de mdc : 30%, alors que le 2B6 par exemple en métabolise très peu <1% de métabolisation de mdc.

Ex :

- ❖ **Les sujets déficients en CYP2D6 ne bénéficient pas des effets antalgiques de la codéine**
- ❖ Interactions entre diazépam, mdc azoté et rifampicine
- ❖ Exemple du Sida avec les induction inhibition
- ❖ **Ex de l'oméprazole, on peut passer d'une réponse de : 100%(lent) à 60% (intermédiaire) et à 40% (rapide)**

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 ! (ex : homozygotes mutés pour la 6-mercaptopurine)
- ❖ **Intermédiaires** : baisse de posologie un peu moindre (hétérozygotes pour la 6-mercaptopurine)
- ❖ **Rapides** : majoritaire (référence). **Dose + importante** de médicament nécessaire (homozygotes sauvages pour la 6-mercaptopurine)
 - **Voire Ultra-rapides** : nécessite des posologies **supérieures** car élimination plus rapide



III. ELIMINATION (= EXCRETION)

C'est la **disparition du mdc de l'organisme**. Le métabolisme facilite l'élimination par voie urinaire principalement, mais le médicament peut aussi être éliminé directement sous sa forme initiale.

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 liés.

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

Clairance ou Clairance Systémique (de tous les organes) = volume de sang totalement épuré d'une substance (mdc) par unité de temps :

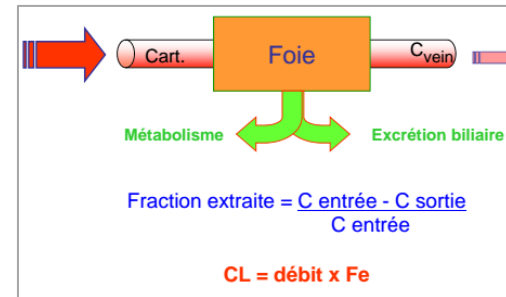
- ❖ Exprimée en **mL/min (L/h)**
- ❖ Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du mdc par l'organisme sont importantes
- ❖ Paramètre représentant la capacité d'épuration **du sang**

❖ 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**.
- ❖ 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**



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

lors de son passage **dans l'organe**.

ELIMINATION HEPATIQUE

1) Excrétion biliaire

- ✚ **Effet du cycle entéro-hépatique (CEH)** possible :
 - Concerne la molécule mère et/ou métabolites dans la circulation sanguine :
Foie → passage dans la vésicule biliaire → Tube digestif → **Réabsorption** OU **Elimination fécale**
- ✚ Concerne surtout les **GROSSES** molécules et les métabolites **IONISES** et/ou **CONJUGUES**
- ✚ Fait intervenir des **transporteurs membranaires** (transport actif donc soumis à saturation, compétition, induction, inhibition) → **P-gp, OATP...** **Risques d'interactions !**)
- ✚ La physico-chimie du PA joue un rôle, polarité et groupements polarisables favorisent l'excrétion biliaire

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

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

2) 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**
- ✚ De **E, coef d'extraction** +++

3) Clairance hépatique

La clairance hépatique dépend :

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

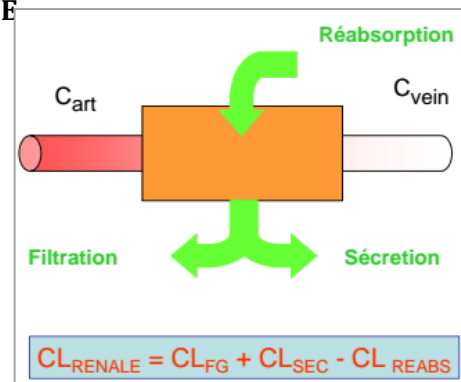
Médicaments a vec un coefficient d'extraction	E > 0,7	0,7 > E > 0,3	E < 0,3
La clairance/élimination dépend :	UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique = facteur limitant	Des paramètres. Clairance modérée	De la fraction libre De la clairance intrinsèque Indépendante du débit

ELIMINATION RENALE

- ❖ C'est le **principal organe d'élimination** des mdcs ou de leurs métabolites
- ❖ L'unité fonctionnelle du rein c'est le néphron. Le sang amène les médicaments aux néphrons qui l'éliminent dans les urines.
- ❖ 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 mdcs s'ils répondent aux critères de tailles



Réabsorption tubulaire

- ✓ Processus **NON OBLIGATOIRE** pour un mdc
- ✓ Concerne les molécules qui ont été FILTRES
- ✓ 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 mdcs **interférant/transporteurs**
 - ✓ Attention à la **modification de fraction libre** qui augmente l'élimination

SI LES FONCTIONS D'ELIMINATION PERTURBEES → POSOLOGIE A ADAPTER

++

Clairance totale = obtenue à partir de la courbe des concentrations sanguines en fonction du temps.

On calcule alors la SSC (surface sous la courbe) soit :

- Avec la fonction intégrale de la Concentration (pour les matheux <3)
- Avec la méthode des trapèzes

Possibilité de calculer la clairance rénale en **mesurant le mdc éliminé dans les urines

*Différence entre **clairance totale et rénale** donne une approximation de la clairance hépatique

B) DEMI-VIE D'ELIMINATION, AIDE A CHOISIR LE RYTHME D'ADMINISTRATION

C'est le **temps** qu'il faut à l'organisme **pour diminuer de moitié les concentrations d'une substance** (médicament). Indique la **durée de persistance** du médicament dans l'organisme. Peut-être affecté par des modifications de la clairance.

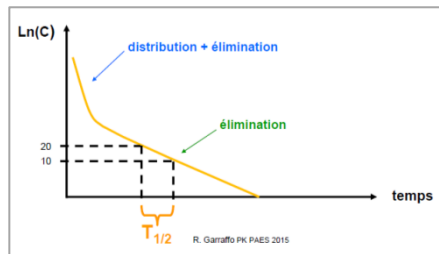
→ Calcul :

- **Résolution d'équation** selon le système mono ou bi-compartmental

- **Système monocompartmental** : $T_{1/2} = \ln 2 / k_e = 0.693 / k_e$

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

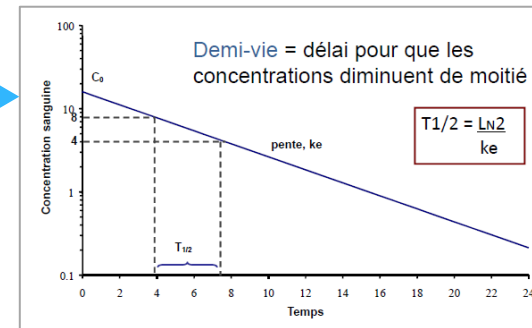
- **Système à plusieurs compartiments :**



- **Par analyse graphique.**

C'est l'évolution de la concentration en médicament dans le sang **en fonction du temps**. Sur le graphique, on repère au bout de combien de temps on arrive à la concentration de départ divisée par 2 = demi-vie d'élimination !

Il est impératif de tracer cette courbe en **échelle semi-logarithmique** afin de vérifier l'alignement des points expérimentaux dans la dernière phase.



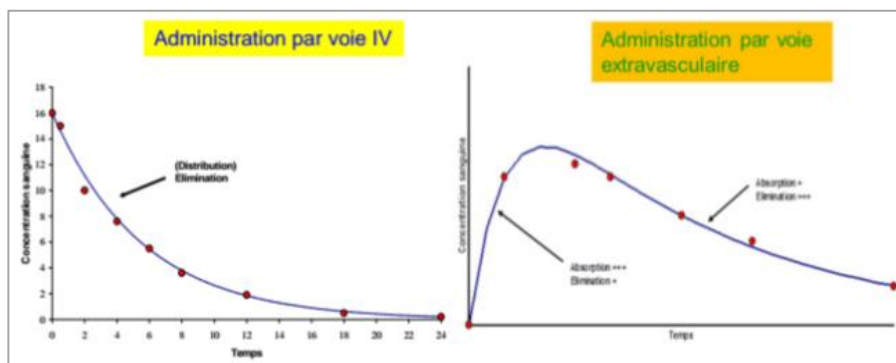
IV. ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE

A) DEFINITION

- Paramètres pharmacocinétiques = variables quantitatives reflétant le devenir des mdc
- Déterminés **expérimentalement** après administration du mdc
- **Administration** d'une dose PUIS **mesure des concentrations** sanguines du mdc au cours du temps
- Le **modèle PK** est une représentation mathématique de la réalité biologique.
- 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**

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

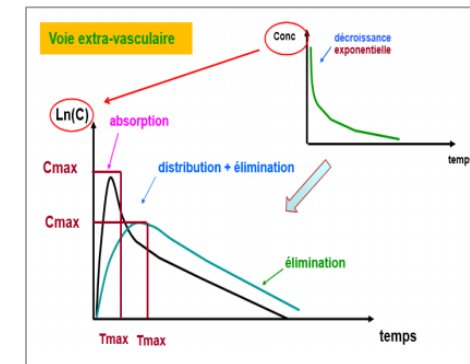
B) COURBES EXPERIMENTALES : Mesure des concentrations au cours du temps



Courbe d'administration par voie IV d'un bolus)	Courbe d'administration par autres voies que IV (modèle à 2 compartiments)
On a d'emblée la concentration maximale et puis ensuite une décroissance exponentielle. L'injection se dilue instantanément dans un espace homogène. = ELIMINATION seulement	On a une augmentation progressive = étape d'absorption du mdc puis une diminution = élimination progressive

Voie extravasculaire Ln(C) en fonction du temps :

On transforme ici la fonction avec un axe semi-logarithmique. On a le logarithme de la concentration du mdc en fonction du temps. On change juste le profil de la courbe sans changer les caractéristiques. Cela facilite le calcul.



On note ici une **phase d'absorption** (concentration augmentant), une **concentration maximale** (le sommet) et puis selon le mdc et donc la manière de se distribuer, on a une première phase qui descend rapidement (**distribution + élimination + + + +**) puis on a une pente + lente qui correspond à la **phase d'élimination seule**.

C) ZONE THERAPEUTIQUE

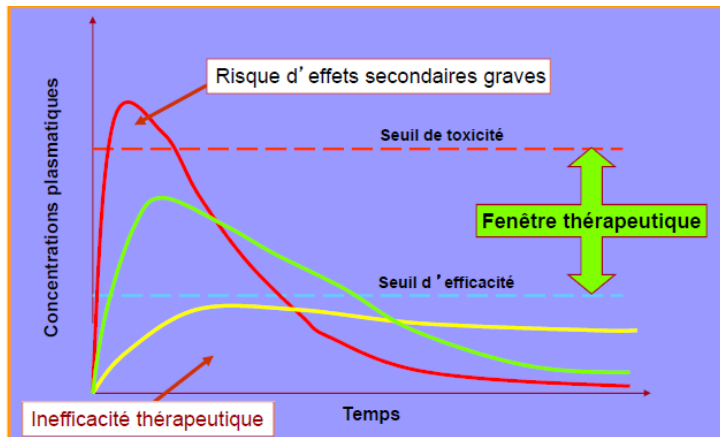
On a défini **2 seuils** :

- ❖ **Concentration seuil d'efficacité** : si concentration inférieure = très peu d'action du mdc
- ❖ **Concentration seuil de toxicité** : limite la tolérance du mdc = 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



D) NOTION D'ETAT D'EQUILIBRE

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 plateau d'équilibre ne dépend **que de la demi-vie d'élimination** du médicament

Concours l'an dernier + : On peut utiliser une **dose de charge** ($= Vd \times C_{ss}$, C_{ss} = concentration à l'état d'équilibre) pour éviter la **grosse perte de mdc** (EPH), le **sous-dosage** et la **résistance** (concerne les mdc à demi vie longue → on veut augmenter rapidement la concentration)

E) OBJECTIFS DU SUIVI THERAPEUTIQUE

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

F) SYNTHESE DE LA PHARMACOCINETIQUE <3

- Permet de définir **l'évolution des concentrations des mdc dans le temps** chez un patient donné
- S'intéresse à ce que **l'organisme fait** ($\neq PD++$) sur le mdc qui est administré
- C'est le devenir du mdc dans l'organisme, la **compréhension des étapes 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