

PHARMACOCINETIQUE



Qu'est-ce qu'un médicament ?

Un médicament c'est le principe actif et les excipients. Le principe actif c'est la substance à activité pharmacologique, ce qui va agir et donner l'effet recherché par l'utilisation d'un médicament. Les excipients c'est ce qui aide à l'administration, le sucre, la lactose ou autre pour que ça passe mieux, que ça ait meilleure consistance, que ça se désintègre pas en passant dans le tractus digestif, que la conservation soit meilleure etc...

- ♥ Médicament = principe actif + excipients
- ♥ PA = ce qui agit
- ♥ Excipient = optimise le PA

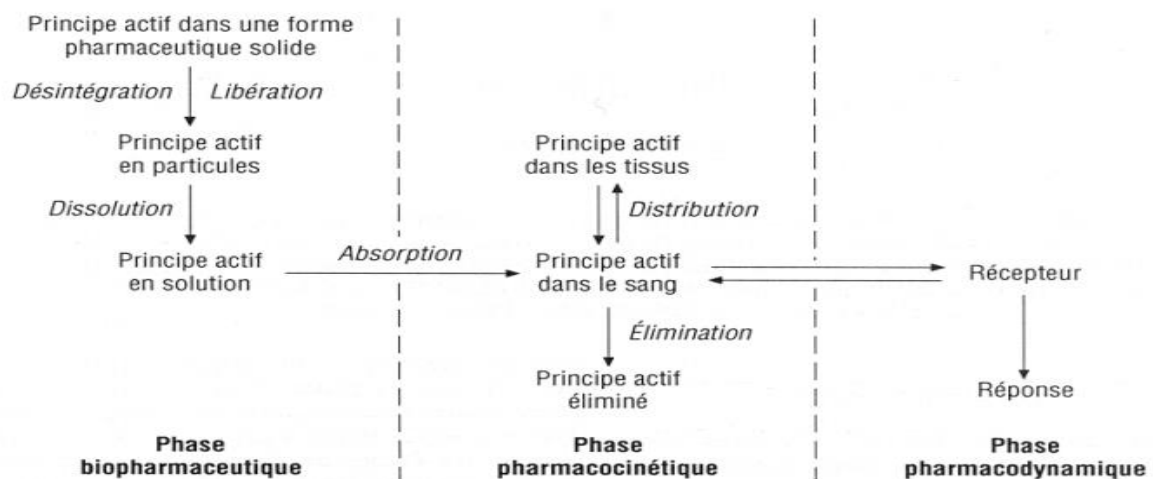
Dose unique ou dose répétée, si dose répétée → **POSOLOGIE** = dose + rythme

Plusieurs galéniques : comprimé, sirop, injection... tout dépend de l'effet qu'on veut et de l'état du patient.

Quel est le but d'un médicament ?

Le but ultime c'est d'avoir un **effet thérapeutique**. Pour avoir cet effet, il va devoir rentrer dans le corps, atteindre sa cible et commencer son action, quelle qu'elle soit.

Ça se fait en plusieurs phases : **biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique**.



Phase biopharmaceutique :

C'est une partie très rapide, d'à peine quelques notions.

Souvent, le médicament est donné en comprimé, donc sous forme solide. Si c'est le cas, pour devenir actif dans le corps, il doit devenir solution. C'est donc une phase qui sera obligatoire pour tout médicament donné sous forme autre que déjà solution (comprimés, pilules, sachets de poudre, collyres...).

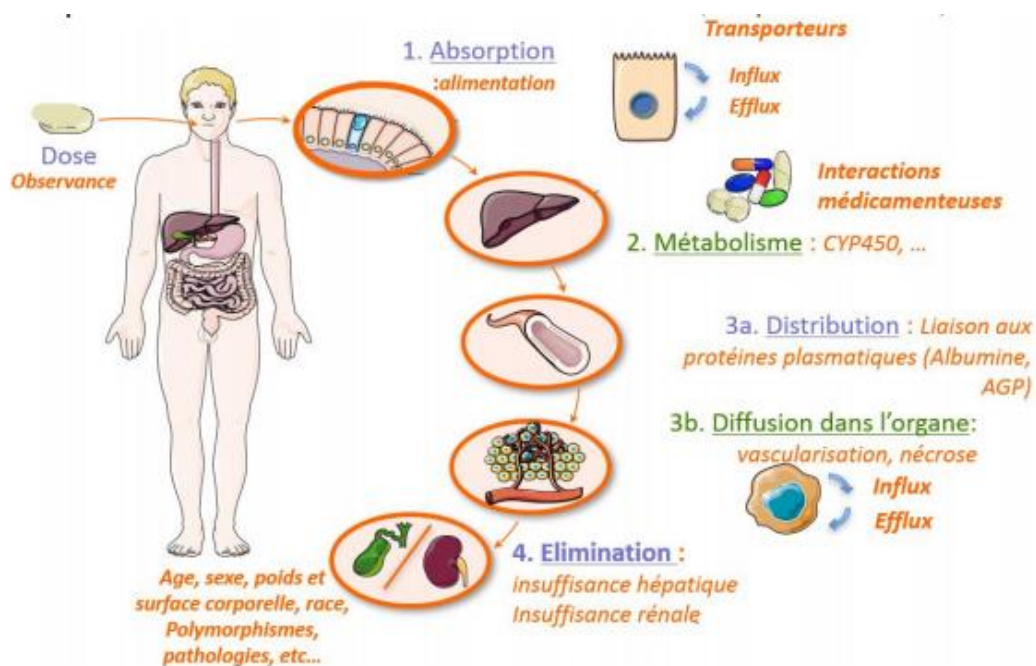
2 étapes :

- ♥ Désintégration = libération → le solide devient particule
- ♥ Dissolution → la particule devient solution (obligatoire ++)

C'est tout voilà, rapide mais intense comme on dit. Maintenant pour le vif de notre sujet.

Phase pharmacocinétique :

La pharmacocinétique c'est l'**effet de l'organisme sur le médicament**. Ça se découpe en étapes ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination.



Splendide homme hein ?

L'absorption : le médicament va au tractus digestif et il y sera résorbé vers le sang. Il faut faire attention à l'alimentation : l'absorption peut être soit facilitée soit bloquée. On pourra avoir une diffusion passive (le médicament a des propriétés physico-chimiques qui lui permettent de traverser les membranes biologiques des cellules et de pénétrer dans les tissus), ou un besoin de protéines qui vont le transporter = des protéines d'influx. Il faut faire attention aux protéines d'efflux le long du tractus digestif qui ont pour rôle de protéger l'organisme et donc de faire ressortir tout médicament qui serait entré dans la cellule.

Son paramètre associé : la **BIODISPONIBILITE**

La distribution : le médicament se lie aux protéines plasmatiques dans le sang (notamment l'albumine, la plus communément fixatrice). Celui-ci ne peut pas diffuser pour des raisons mécaniques puisqu'il est sur sa protéine. Seule la fraction libre va pouvoir diffuser dans l'organisme. Il faut faire attention aux protéines d'influx qui facilitent le transport et celles d'efflux qui vont réduire la pénétration. Attention aussi à la vascularisation : le sang emmène le médicament dans les différents sites de l'organisme, si ce sang arrive en grande quantité beaucoup de médicament arrive et inversement.

Son paramètre associé : le **VOLUME DE DISTRIBUTION**

Le métabolisme : la molécule peut être biotransformée pour donner des métabolites. Généralement, c'est au niveau du foie et grâce aux CYP450.

L'élimination : essentiellement faite par 2 émonctoires : les reins qui éliminent le maximum de médicament (en fraction libre) et la sécrétion biliaire qui passe dans le tractus digestif et est éliminé par les fèces. Mais ce ne sont pas les seules : vous pouvez éliminer du médicament par la transpiration, par l'air que vous expirez... Attention au fonctionnement des émonctoires : s'il y a une insuffisance hépatique ou rénale ça va modifier de manière significative l'élimination.

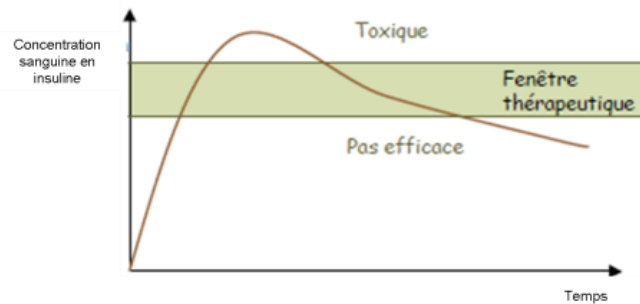
Son paramètre associé : la **CLAIRANCE** et la **DEMI-VIE**

Elles sont **concomitantes** : c'est à dire qu'elles ont lieu toutes en même temps (*pour ceux à qui ça a posé problème en début d'année, c'est une manière de vous faire comprendre qu'un médicament dès qu'il entre dans le corps peut commencer à être éliminé avant même d'être absorbé, métabolisé sans avoir été distribué...*). Elles ne sont pas toutes indispensables (A n'existe pas en voie IV ou IA), la **seule étape obligatoire** est l'**élimination**, elle est cruciale.

Le schéma le plus simple restant que le médicament est absorbé, il passe dans le sang, dans les tissus, est transformé et éliminé. On va poursuivre comme ça pour la suite de la fiche, mais gardez bien en tête que ce n'est pas un ordre strict et que les étapes se montent dessus.

On administre une dose de médicament, on mesure la concentration dans l'organisme, on voit comment ça évolue → relation dose concentration (avec courbes et complétée avec la relation dose effet de la PD). On va chercher tout ce qui peut influencer la concentration du médicament/PA dans le corps, selon **chaque patient**.

But : être dans l'**index thérapeutique** du médicament, pas trop peu de médicament c'est inefficace et donc inutile, pas trop ça peut être toxique.



L'absorption contient une étape particulièrement importante : le franchissement des barrières biologiques. Si un médicament est donné autrement que par IV, ici on va prendre le cas d'un comprimé : il rentre par la bouche → œsophage → estomac ou + bas, traverse pour passer dans le sang → distribué dans le corps, là où on en a besoin. Tout un processus.

Plusieurs types de passages :

- ♥ Transmembranaire
- ♥ A travers les pores
- ♥ Paracellulaire

Selon son poids moléculaire, sa conformation spatiale, son état d'ionisation, son hydrosolubilité/liposolubilité, sa liaison aux protéines, le médicament peut passer ou être bloqué.

Plusieurs types de transports :

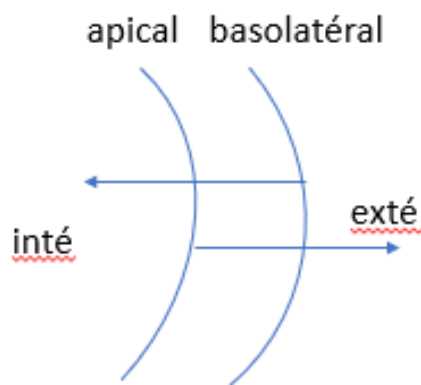
- ♥ Actifs
- ♥ Passifs

<u>ACTIFS</u>	<u>PASSIFS</u> (+ fréquent)
Suit la <i>cinétique de Michaelis et Menten</i> (pompe, énergie)	Suit la <i>loi de Fick</i>
Indépendant du gradient de concentration	Dans le sens du gradient (pas comme en UE3b s'il vous plaît)
Saturable	Non saturable
Spécifique	Non spécifique
Compétitif	Non compétitif

Les transporteurs actifs peuvent être de 2 types : **influx et efflux**

- ➔ influx = famille SLC, OAT ou OCT, en position basolatérale de la cellule = extérieur de membrane
- ➔ Efflux = famille ABC, MRP, P-gP codés MDR, en apical = intérieur de membrane et limitent l'absorption des médicaments

Pour vous résumer ça plus facilement ça donne ça des 2 côtés de la double couche lipidique qu'est la membrane :



C'est beau, c'est fait maison, on le visualise, on l'apprend et on kiffe.

La P-gP est le transporteur d'efflux le plus connu. C'est un **transporteur actif ATP-dépendant**. Elle sert de mécanisme de protection particulièrement des organes fragiles (SNC, testicules...), est à l'origine de résistances à des chimiothérapies (ne laisse pas le traitement pénétrer).

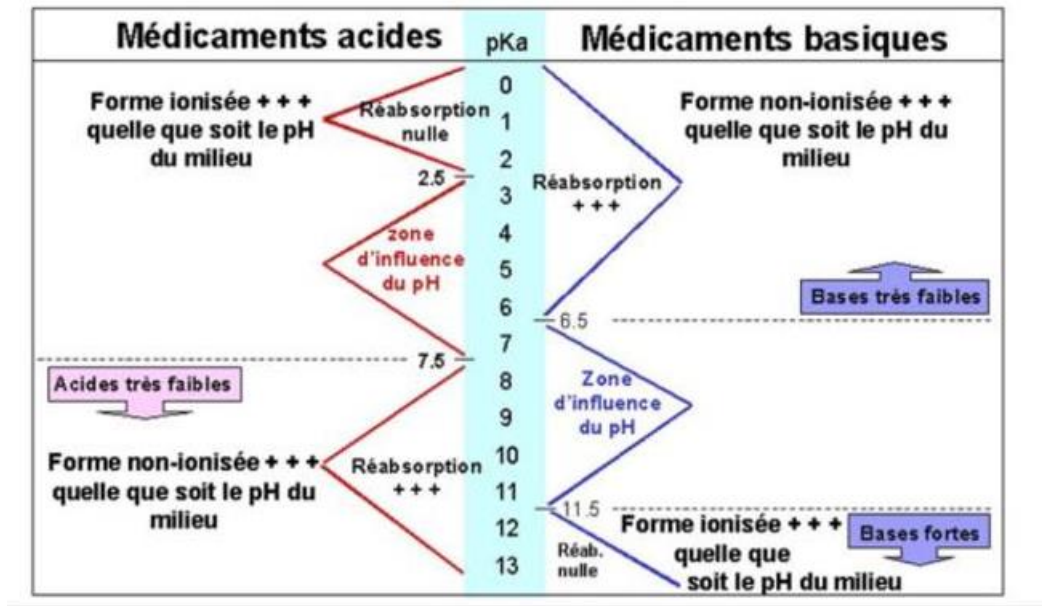
Dans le cas de la BHE, si elle est infectée, diminuant la quantité de P-gP, laissera passer à la fois plus de bactéries mais aussi plus de médicament (dans la mesure de la quantité de P-gP). On a des médicaments qui sont **naturellement inhibiteurs de ces transporteurs** (qu'on combine avec nos traitements, ex Ritonavir à effet booster du ttt du SIDA).

Les molécules passent quand elles sont :

- un peu + liposolubles qu'hydrosolubles
- sous forme libre
- non ionisées

En plus de ça, le médicament en solution est considéré comme un électrolyte, faites revenir vos cours de chimie sur la table. Le médicament est soit un acide soit une base faible (JAMAIS FORT), ils sont la capacité de capter ou de céder des protons, la base capte l'acide cède. En milieu acide type estomac, le médicament basique va capter les protons que le milieu cède. En captant ce proton, il devient **ionisé**. Dans cet état, le médicament est soluble dans son milieu, ce qui le rend plus hydrosoluble que liposoluble et ne **PASSE PAS LES BARRIÈRES**, on ne peut pas l'absorber. Selon son pKa et le pH du milieu, il aura une tendance à s'ioniser ou non.

Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



Selon le pKa de la molécule, pour un médicament **ACIDE** :

- Entre 0 et 2,5 : elle sera sous forme **IONISEE** et donc **PAS REABSORBEE**
- Entre 2,5 et 7,5 : sa forme **dépendra du pH du milieu** (non ionisé en milieu acide type estomac, et ionisé en milieu basique type intestin)
- Entre 7,5 et 14 : forme **NON IONISEE** et **REABSORBEE**

Selon le pKa de la molécule, pour un médicament **BASIQUE** :

- Entre 0 et 6,5 : forme **NON IONISEE** et **REABSORBEE**
- Entre 6,5 et 11,5 : **dépendra du pH du milieu** (non ionisé en milieu basique type intestin, ionisé en milieu acide type estomac)
- Entre 11,5 et 14 : forme **IONISEE** donc **PAS REABSORBEE**

Ca, c'est par cœur, c'est tombé ça tombera peut être et façon c'est des points faciles

On joue sur ça quand on crée un médicament, si on veut qu'il agisse plus ou moins vite, on le fait être acide ou basique, pour qu'on puisse l'absorber dans l'estomac (vite) ou plutôt dans l'intestin (plus tard du coup).

Il y a aussi d'autres types de transporteurs qui nous intéressent pas vraiment en pharmaco mais que vous développerez ailleurs : l'actif indirect (plus biophysique que pharmaco), et celui par exocytose ou endocytose (plus biocellulaire que pharmaco).

Maintenant on va procéder en suivant les étapes ADME (même si tout ça, c'était déjà un peu dans A en fait).

ABSORPTION

❗ Cette étape n'existe pas si on passe par IV ❗

L'absorption = passage du médicament dans le **sang** +++++

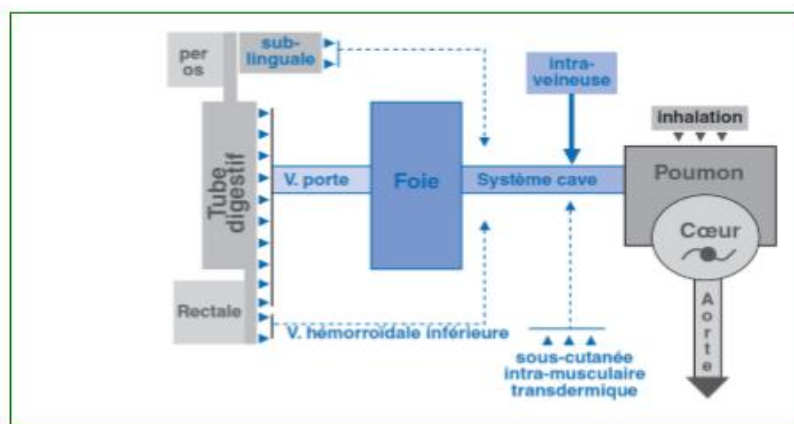
Il y a plusieurs voies possibles pour l'absorption des médicaments :

- ♥ Voie générale : passe dans la circulation sanguine : IV (en urgence, c'est LA voie de référence), IA, sous cutanée, IM, nasale, sublinguale, orale, rectale (passage possible par les veines hémorroïdaires pour shunter le passage par le foie).
- ♥ Voie locale : concentration de PA à un endroit précis : inhalée (possible systémique), oculaire, cutanée ou transdermique, intra-articulaire, intra-thécale.

L'absorption digestive dépend du mdct, de la mb biologique, de la galénique, du patient...

New : on s'accroche, les voies ont un peu changé, merci rodolphe. Let's gooooo.

On distingue les voies **entérales** qui passent par le td, et les voies **parentérales** en dehors du td. Pour être plus précis, les voies parentérales nécessitent une **effraction de la peau** et ont pour objet de permettre au médicament d'atteindre la circulation générale avant d'être passé par le tractus digestif et le foie.



Voie entérale :

Passage passif du td à la circulation portale.

Différents processus s'y opposent :

- ❖ Métabolisme (on voit ça après)
- ❖ Efflux
- ❖ EPPH (≠/≠ cycle entéro hépatique)

L'EPPH : on suit le cours d'une digestion normale, td → sang → foie → re sang, et le foie va métaboliser tout ça avant que ça arrive dans la circulation générale. Cet effet, s'il rend les métabolites moins actifs, est à prendre en compte et même à bloquer pour éviter de perdre trop de médicament. C'est tout un **système enzymatique génétique** (propre à chacun) et influencé par l'environnement. Il est **maximal** pour la voie orale et **nul** pour les voies parentérales (elles arrivent directement dans la circulation gé sans passer par le foie).

Comme le métabolisme, l'EPPH des métabolites – actives ou + actives (les + sont les pro drogues). Pour le contrer, on peut passer par une voie parentérale, ou le **saturer** dès le début avec ce qu'on appelle une **dose de charge**.

C'est à bien différencier du cycle entéro hépatique.

Le cycle entéro hépatique : Une fois que le médicament est absorbé, il arrive dans le foie et repart dans le sang mais un peu dans la bile aussi, qui elle se déverse dans le td, et ça fait un petit cercle, qui fait remonter la concentration du médicament dans le sang quand on capte, le PA reste plus longtemps (ça peut être utile ou désavantageux, encore une fois ça dépend de ce qu'on attend du médicament).

L'absorption dépend du médicament (ses propriétés physico-chimiques), de la membrane biologique (surface, vascu), de la galénique du médicament (s'il est gastro résistant), du patient et son système interne (pH, alimentation, autres médicaments, pathos etc).

Exemple de voie entérale : voie orale = le médicament se dissous dans l'estomac ou l'intestin, + ou – rapidement selon hydrosolubilité/galénique, passe le td → sang (passif ou actif). La fraction qui passe = **biodisponibilité orale ++** La voie orale a des contre-indications de types pathologiques (vomissements/diarrhées, pathos intestinales, résidus gastriques, malabsorption, nutrition parentérale) ou pharmacologiques (interaction avec d'autres mdcts type pansements gastriques, modificateurs de pH...).

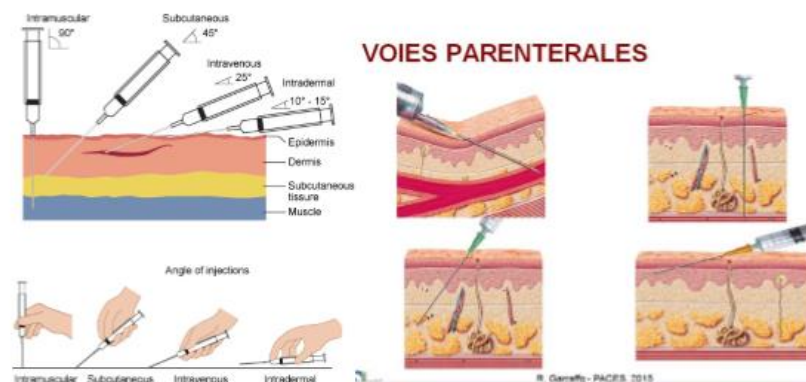
Avantages voie orale	Inconvénients voie orale
Facile	EPPH
Aucun des risques de la voie IV	Latence entre administration et effet
Economique	Destruction sucs digestifs, irritation TD
Sortie plus rapides des unités de soins intensifs	Interférences possibles avec alimentation et boissons + gout désagréable
	Inutilisable en cas de coma

Voie parentérale :

L'utilisation de cette voie est obligatoire quand les molécules ne peuvent pas être absorbées, celles inactivées par le td. Le meilleur exemple de ça c'est l'insuline, quasi totalement dégradée par le td. On est obligés d'en passer par là selon l'état du patient. Il y a aussi la possibilité d'un problème septique, l'intolérance, les douleurs, la limite de volume injectable chez l'enfant, le problème de manque musculaire pour l'IM chez la personne âgée, alitée.

Il existe vraiment beaucoup de voies parentérales :

- IV : celle de l'urgence
- IM : pas possible auto injection, mais limite de volume
- sous cutanée : possible auto injection quand sous cutanée, limite de volume
- IArtérielle : [C] très élevée dans un territoire particulier, surtout cancéro et on bloque l'autre côté, mais un peu plus chaud que l'IV
- Sous arachnoïdienne : pour cibler le SNC, et se fait à la base du dos. La classique : la péridurale, l'antibiothérapie, anti cancéreux aussi
- Intrapéritonéale : directement dans le péritoine pour éviter les infections/cancers
- Péridurale
- Cutanée possible passage systémique, donc attention au coeff de pénétration et aux toxiques, et aux brûlés
- Sublinguale évite l'EPPH à quasi 100% (considéré parfait en QCM, **TRANSMUQUEUSE**)
- Rectale : problème pour prévoir la quantité à cause des veines hémorroïdaires et de la résorption erratique, voie de l'urgence pédiatrique (**TRANSMUQUEUSE**)
- Nasale remplace les injections sous cutanée (**TRANSMUQUEUSE**)
- Auriculaire (**TRANSMUQUEUSE**)
- Bronchique, aérosols ou microparticules qui se coincent au niveau des bronches, type bronchodilatateurs (**INHALEE**)



Maintenant qu'on a installé ça, on va placer les nouveautés de bebou (garraffo, si tu lis ça, changer les cours en mars c'est pas nice putain) :

- Les voies pulmonaires, oculaires, vaginales sont considérées comme muqueuses ou locales (quand j'ai demandé si parentéral ou entéral il a répondu ça, donc je suppose que c'est ni l'un ni l'autre)

- La voie rectale est à la fois entérale et parentérale puisqu'une fraction variable du médicament passe dans le sang dès qu'il est dans l'ampoule rectal
- Toutes les voies autres que IV ou IA ont une Bd inférieure à 100%, on peut approcher de très près mais ce ne sera pas exactement = 100%

Maintenant on va aborder la biodisponibilité aka le paramètre qui mesure la quantité de médicament qui à partir de son site d'administration va arriver dans le sang. Plus elle est élevée, mieux c'est. L'IV est la voie de référence, avec une Bd à 100%, celle des autres sont très variables.

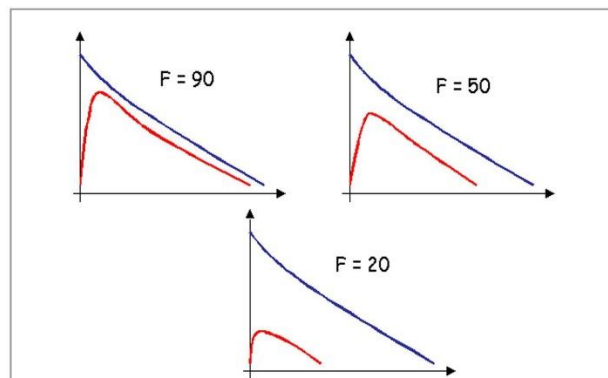
Biodisponibilité d'un médicament oral :

- ♥ Dans le td : 100%
- ♥ Traversée de la membrane digestive + sucs digestifs + CYT **P450** + P-gP → pertes : 70%
- ♥ Passage par le foie → biotransformation : 30% (les chiffres sont random)

Tout le long on calcule les pertes en mesurant la concentration de PA en fonction du temps.

$$Bd F = Fa \times Fg \times Fh$$

On voit ça super bien sur les profils pharmacocinétiques comparatifs :



Dans la voie orale, on voit qu'il faut du temps pour atteindre la concentration max, alors que pour l'IV c'est direct. C'est comme ça qu'on compare les deux et qu'on peut faire des calculs sur la fraction qui arrive dans le sang et la vitesse à laquelle elle y arrive.

$$Bd = \frac{AUC \text{ per os}}{AUC \text{ IV}} \quad F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

On adapte la dose pour **compenser** la différence entre la voie et l'IV.

Un générique doit être **bioéquivalent** du princeps, avoir la même biodisponibilité. Pour s'assurer de ça, on compare leur **surface sous la courbe**, leur **Tmax** (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale) et leur **Cmax** (la dite concentration maximale). Il est nécessaire que tous ces paramètres soient exactement les mêmes, car parfois l'efficacité dépend de Cmax), et des fois de Tmax.

DISTRIBUTION

Distribution = processus de transfert réversible du PA de la circulation sanguine à l'ensemble des tissus et organes, donc passage du **sang aux tissus (piège absorption)**. Pénètre mieux quand lipophile.

Elle est quantifiée par le volume apparent de distribution (V_d).

Sang = vecteur qui emmène le médicament dans les tissus.

2 niveaux de distribution :

- ♥ Au sein même du sang (fixation aux protéines circulantes)
- ♥ Tissulaire (dans l'ensemble, dans les graisses, ciblé...)

La liaison aux protéines est réversible, il y a un équilibre entre fraction **liée** et **libre (celle qui passe les barrières)**.

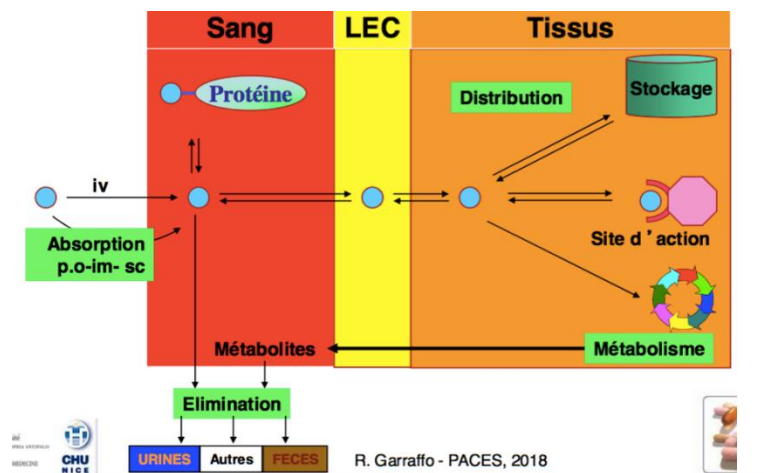
+ le médicament se distribue, + longtemps il reste dans l'organisme, il y a un lien direct entre V_d et demi vie d'élimination ($T_{1/2}$).

$$CL = K_e \times V_d \qquad V_d = \frac{CL}{K_e} \qquad T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{CL}$$

La distribution permet de comprendre :

- ♥ les différences de rapidité d'action entre différentes molécules
- ♥ explique la rémanence
- ♥ oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible
- ♥ influence la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination

Le médicament n'est distribuable que sous forme libre, et la plupart de ses actions sont réversibles.



FORME LIBRE	FORME LIEE
Diffusible	Non diffusible
Active	Pas active
Éliminable	Pas éliminable
Non saturable	Saturable
	Libérée progressivement

La liaison aux protéines est réversible = **dynamique** (sauf cas exceptionnel), rapide, + ou – spécifique, saturable et soumise à compétition. Les médicaments auront différentes affinités pour les protéines (faible/forte), indiquant si ils seront + ou – facilement libérés.

Tout ça suit un équilibre appelé **loi d'action de masse**.



Quand le médicament libre est éliminé ou distribué, une fraction de lié est relâchée, pour garder l'équilibre.

Différents types de liaisons rentrent en jeu :

- ♥ Force de van der Waals (faible, facilement libérable)
- ♥ Force ionique
- ♥ Liaisons hydrogènes
- ♥ Liaisons covalentes (très fortes, quasi irréversibles)

Suit la cinétique d'association/dissociation :



Plus la constante d'association est forte par rapport à la constante de dissociation plus la force de liaison du PA avec sa protéine est importante.

Formules à retenir :

$$K = \frac{[\text{Fraction liée}]}{[\text{Fraction libre}][\text{Protéine libre}]} = \frac{k_a}{k_d}$$

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]} \text{ et } f_u = 1 - f$$

Il existe différentes protéines auxquels les médicaments peuvent se lier :

- ❖ Albumine (! syndrome néphrotique)
- ❖ α -1-glycoprotéine acide = orosomucoïde, prot de l'inflammation

- ❖ γ -globulines
- ❖ lipoprotéines

! Interactions possibles, sur les protéines et sur les cibles.

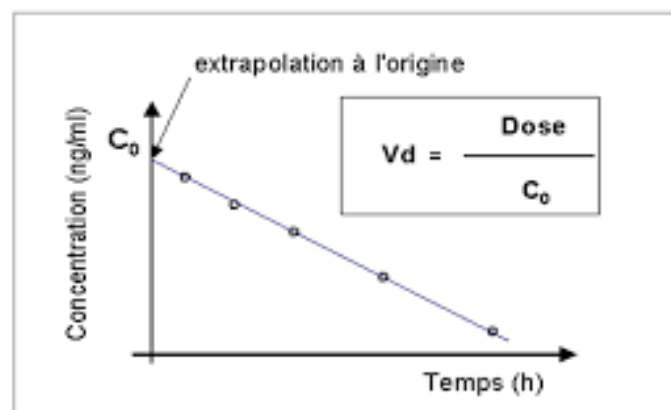
La forme libre diffuse dans les tissus selon son affinité tissu/protéine, son affinité pour un tissu particulier (accumulation), ses caractéristiques physico chimiques, l'irrigation des organes, la structure de la barrière tissulaire... La perméabilité capillaire permet le passage transcellulaire. **BHE : uniquement transmembranaire**. Placenta : barrière relative.

Quand le médicament est lié aux protéines, son temps de présence dans l'organisme est prolongé, ce qui augmente la demi-vie.

Si le médicament est faiblement lié, la distribution et l'élimination sont **non restrictives**.
Si le médicament est fortement lié, la distribution et l'élimination sont **restrictives**.

Paramètre de la distribution : **Volume apparent de distribution**

Calculé par injection IV :
$$Vd = \frac{\text{dose}}{C_0}$$



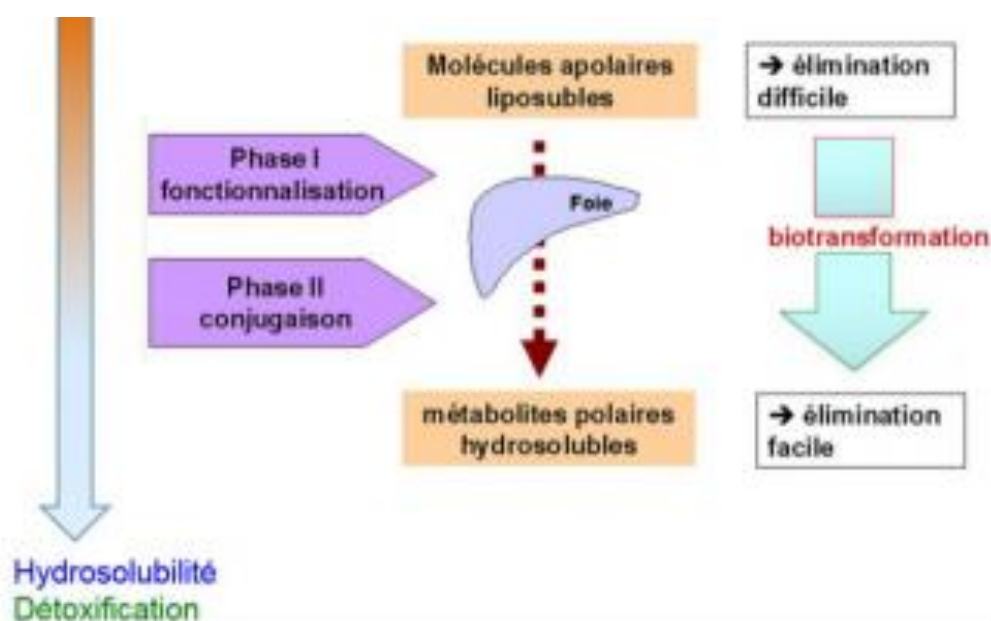
Pour ce qui est du Vad, une petite fiche explicative est dispo si vous voulez

METABOLISME

= biotransformations (surtout dans le foie) qui créent des métabolites, \nearrow hydrosolubilité du médicament et polarité pour \searrow toxicité et commencer l'élimination (surtout dans les urines).

2 phases :

- ♥ Fonctionnalisation (phase 1, modifie la structure chimique)
- ♥ Conjugaison (phase 2, favorise l'hydrosolubilité)

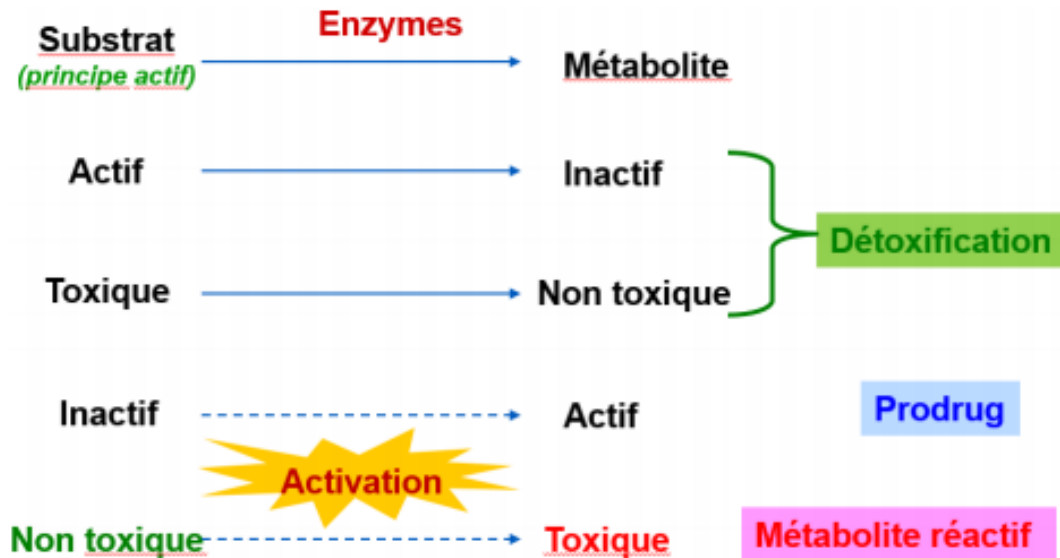


Fonctionnalisation : Création ou modification d'un groupe fonctionnel. Passe par oxydation, réduction, hydrolyse. Besoin d'énergie, via des électrons échangés sur le site actif de CYP450.

Conjugaison : Le médicament se lie à une molécule endogène, une enzyme de type :

- ♥ UDP-glucuronyl-transférases
- ♥ Sulfo-transférases
- ♥ N-acétyl-transférases
- ♥ Gluthation-S-transférases

Les 2 étapes peuvent arriver en même temps (ex : mycophenolate). Le PA est métabolisé en métabolites avec leur propre pharmacocinétique. Ils peuvent être nombreux, inactifs, moins actifs, aussi actifs, plus actifs, toxiques. **Chaque métabolite a sa propre PK.**



Les cytochromes P450 sont les enzymes du métabolisme (polymorphisme + peuvent subir l'influence de mdct).

Ils sont de plusieurs types :

- ♥ 3A4 (+ courants)
- ♥ 2D6 (codéine → morphine)
- ♥ 2C19 (métabolise l'oméprazole, bien + vite si homozygote d'ailleurs)

Les interactions médicamenteuses sont à ne pas négliger. Elles sont de 2 types : induction ou inhibition enzymatique.

Induction enzymatique : Certains médicaments induisent les CYTP450 et \nearrow la capacité métabolique, donc \searrow les concentrations du PA et baisse l'efficacité (sauf si prodrogue, dans ce cas \nearrow efficacité/toxicité par \nearrow [métabolites] quand \searrow PA).

Inhibition enzymatique : Certains réduisent le métabolisme en bloquant les CYTP450, cela \nearrow les concentrations du médicament et \nearrow son efficacité/toxicité (sauf si prodrogue, dans ce cas \searrow efficacité/toxicité par \searrow [métabolites]).

Le métabolisme d'un mdct peut être influencé par des facteurs physiologiques (âge) ou des conditions pathologiques (obésité, insuffisance hépatique...), ce qui influence la cinétique.

ELIMINATION

Etape finale = excrétion, indispensable et **obligatoire** (la seule). Sous forme inchangée ou métabolite. Evite l'accumulation. Elle est caractérisée par la demi vie d'élimination et par la clairance, et se fait surtout par voie biliaire et urinaire.

Elimination rénale :

3 étapes :

- ♥ 1^{ère} étape : filtration glomérulaire (passage sang → urine, passive, limité par le poids moléculaire ou le liaison à une protéine)
- ♥ 2^{ème} étape : réabsorption (urine → sang)
- ♥ 3^{ème} étape : sécrétion (plasma → urine, complète la 1^{ère} étape, active, nécessite de l'énergie, risque saturation et compétition, se fait dans le tube contourné proximal).

La clairance détermine la dose, la demi vie détermine le rythme d'administration +++

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{CL}$$

La clairance est le volume de sang totalement épuré d'une substance par unité de temps.

2 paramètres sont à retenir pour les QCMs :

- ❖ **5 demi-vies** : temps qu'il faut pour arriver à l'équilibre
- ❖ **7 demi-vies** : temps qu'il faut pour éliminer 99% du mdct du sang/de l'organisme

Dans le calcul par graphique sur modèle à 2 compartiments, on a d'abord une pente distribution + élimination, puis une pente juste élimination.

Elimination hépatique :

Elimination biliaire ou intestinale, qui suit le cycle entéro-hépatique. Crée une recirculation et la présence dans l'organisme est du coup plus longue.

$$Cl_{in\text{foie}} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

E<0,3	0,3<E<0,7	E>0,7
Coeff extraction faible	Intermédiaire	Coeff extraction fort
Débit pas majeur, Cl H dépend de la fraction libre et de Cl intrinsèque	La clairance dépend de la fraction libre, Cl intrinsèque et débit	Dépend que du débit qui est le facteur limitant

Je vous mets ici toutes les formules, y'a une fiche qui les regroupe aussi si vous voulez l'imprimer pour l'avoir toujours avec vous.

Formules biodisponibilité :

$$\text{Biodisponibilité } F = F_a \times F_g \times F_h$$

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

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

Formules clairance :

$$CL = K_e \times V_d$$

$$CL_{totale} = CL_{hep} + CL_{rein} + CL_{autres}$$

$$CL_{hépatique} = CL_{métabo} + CL_{excrétion\ biliaire}$$

$$Cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

$$Cl = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire sous la courbe après voie orale}}$$

$$CL = Q \times E \text{ avec } E = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

$$Cl_{in\ foie} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

Formules Vd :

$$V_d = \frac{CL}{K_e}$$

$$V_d = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

Formule $T_{1/2}$:

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{CL}$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{ke}$$

Vrac à savoir aussi:

$$C = C_0 \times e^{-kt}$$

$$K = \frac{[Fraction\ liée]}{[Fraction\ libre][Protéine\ libre]} = \frac{k_a}{k_d}$$

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

$$fu = 1 - f$$



Oui, je sais, on est splendides, je trouve aussi @minihailie et @soqhieluy sur insta 😊

Jmets ici une petite dédicace à toute ma team de l'année dernière, à tous les pioux que je veux absolument avec moi l'année pro (mariiiiiie t'es déjà des nôtres dans mon cœur), à la chatterie (clairement la meilleure team de tous les temps), dédicace à mes PM rachetés à la sueur de mon foie et à toute ma famille de fal du coup), à guiguuuu, à claire et mel qui liront jamais ça mais jvous aime. Vive la corpo, jveux une inté.

Envoyez moi un DM si vous voulez une bouteille secrète à la sortie du cc, je suis vôtre.