

Pharmacocinétique

Salut les P1 !!! Aujourd'hui on se retrouve pour un cours MEGA important : la pharmacocinétique. C'est un cours assez complexe au premier abord mais pas de panique, au bout de 4 5 lectures ça ira beaucoup mieux. Les notions du cours sont des bases à maîtriser et sont revus dans d'autres matières, elles sont essentielles à la suite de vos études en santé... Je me suis permis de rajouter quelques détails et explications pour faciliter l'apprentissage. N'APPRENEZ PAS chaque détail par cœur pour l'instant, forcez-vous à comprendre les notions le mieux possible et ça va passer tranquille. Sur ceux, Z'ESSSTE PARTIIII !!!

Qu'est-ce que la pharmacologie ? Ça sert à r

La finalité de la pharmacologie est de découvrir, développer, utiliser des médicaments chez l'Homme avec l'**objectif de traiter des situations pathologiques en tenant compte des sources de variabilité individuelle** de la réponse. L'objectif final est d'obtenir **un rapport bénéfice / risque favorable au malade**. En pratique, ça consiste d'administrer le médicament approprié, à la bonne dose / posologie pendant la bonne durée de traitement pour avoir un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou peu d'effets indésirables.

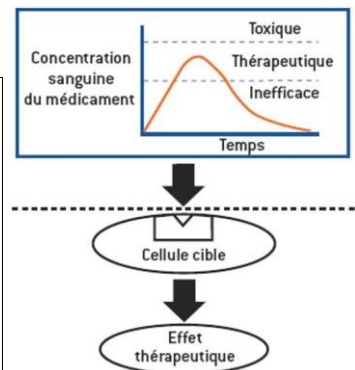
+++Définition+++

La pharmacologie est constituée des phases suivantes :

Biopharmaceutique : (non détaillée l'année dernière mais en gros quand tu avales un Doliprane, il se dissout dans ta bouche et ton tube digestif avant de pouvoir devenir absorbable)

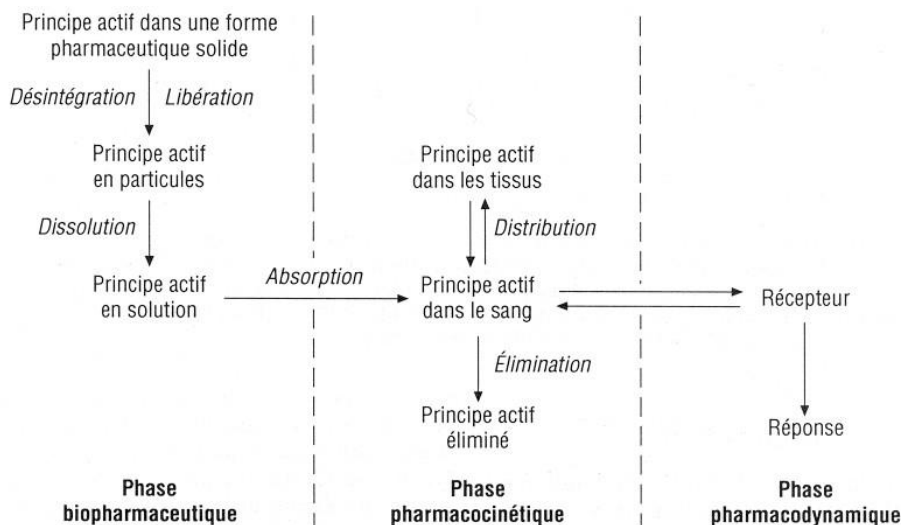
Pharmacocinétique : elle étudie le **devenir des médicaments** dans l'organisme et repose sur la détermination de la **concentration sanguine du médicament au cours du temps**. On en tire la relation dose-concentration et l'impact de facteurs comme l'âge ou les maladies. (ex : l'absorption d'un médicament peut être rallongée ou diminuée en cas de diverses maladies.)

Pharmacodynamie : elle étudie les **effets des médicaments** sur leur cible et en fonction des concentrations obtenues et précise donc la **relation dose- concentration-effet**. +++



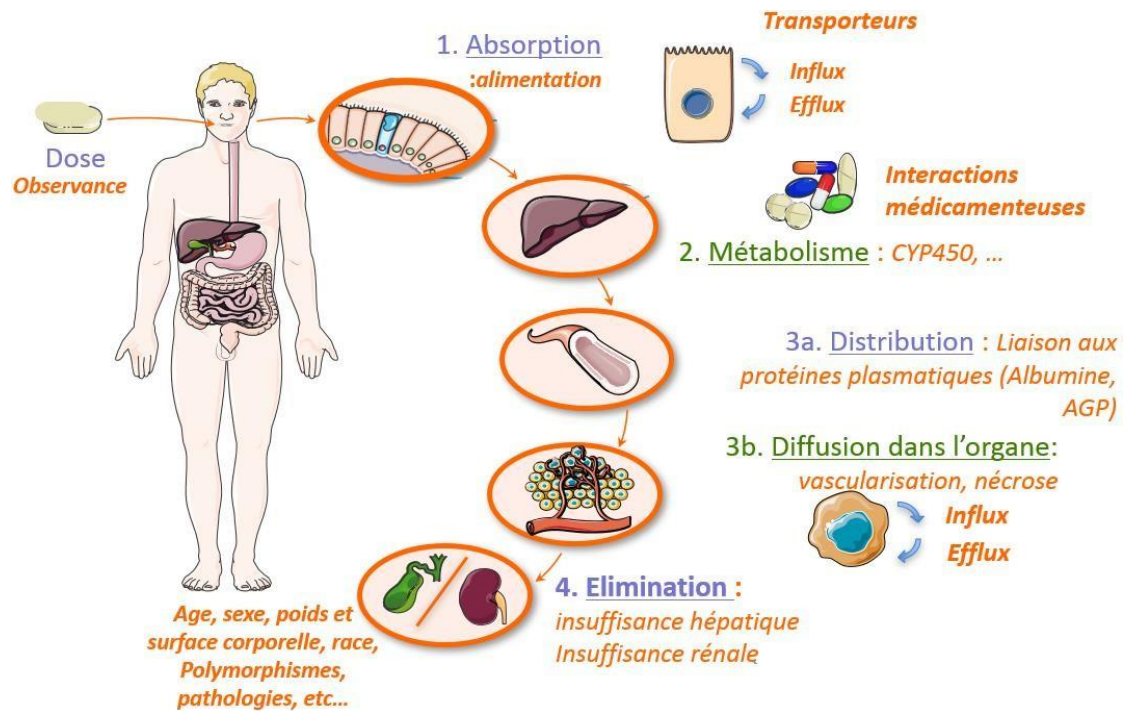
+++CES DEUX NOTIONS SONT PRIMORDIALES A COMPRENDRE ET A DIFFERENCIER. +++

Schéma des étapes à franchir par un principe actif entre son administration et l'obtention d'un effet thérapeutique.



Introduction

Pour commencer, on va étudier le chemin que va suivre le médicament dans l'organisme. On résume ce chemin par 4 Stades : **L'ADME**: Absorption – Métabolisme – Distribution – Élimination. Ces étapes sont concomitantes entre elle, elles peuvent avoir lieu simultanément +++ et SEUL L'ÉLIMINATION EST OBLIGATOIRE. A retenir, les étapes A,D et E nécessitent le franchissement de barrières physiologiques (+++ partie GIGA important mais pas de stress on détail tout ça après □)



Le médicament est **administré** avec une **dose donnée** (par voie orale le plus souvent). Il faut faire attention à l'**observance** (= respect de l'ordonnance).

L'absorption : cette étape concerne **les voies extravasculaires**, ça correspond au trajet du médicament jusqu'à la **circulation sanguine**. (donc si ton médicament est directement injectée en IV, pas besoin de parler d'absorption.) Elle concerne toutes les voies non injectées directement dans le sang (orale, cutanée, pulmonaire). C'est une étape **limitante** (en gros pendant son chemin une partie du médicament peut se perdre en route pour faire simple... Par exemple, si on prend un médicament par voies orale, une partie de ton médicament va être absorbé et une autre partie continue son chemin dans le tube digestif, c'est une des raisons des pertes mais il y en a d'autres...)

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

La distribution : Une fois le médicament dans la circulation G, le médicament se lie aux **protéines plasmatiques** dans le sang (notamment l'albumine et l'orosomucoïde). Celui-ci ne peut pas diffuser pour des raisons mécaniques puisqu'il est sur sa protéine. (perso je me disais que si le médicament est fixé sur une protéine plasmatisque, le tout est trop gros pour changer de compartiments). Seule la **fraction libre (= non lié à une protéine)** va pouvoir diffuser dans l'organisme. Pour cette étape, il faut faire attention 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.

L'élimination : (SEUL ETAPE OBLIGATOIRE) essentiellement faite par 2 émonctoires : les **reins** qui éliminent le maximum de médicament (en fraction libre) et la **secrétion 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.

I. Absorption= administration du médicament

1) Aspect qualitatifs : notions de base(+++ qcm+++)

L'étape d'absorption existe pour **toutes** les voies d'administration extra-vasculaire (orale, cutanée, intra-musculaire, pulmonaire= en dehors de la circulation sanguine...). Elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale.

L'absorption (*et la distribution, élimination aussi*) nécessitent le **franchissement de barrières physiologiques**. C'est le passage de la molécule d'un site de l'organisme à un autre en passant des membranes biologiques (transferts transmembranaires). 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. (**ATTENTION, on ne parle pas de protéine plasmatique comme l'albumine, c'est d'autre protéine qui sont sur les membranes cellulaires qui facilitent le passage du médicament.**)

Ex : Pour atteindre la circulation générale (si on parle de l'absorption) le médicament doit traverser des couches de cellules et donc des membranes (sauf en voies **IV** t'as capté) pour se déplacer entre **les compartiments de l'organisme** (exemple : poumon, tube digestif, sang, foie...); il peut le faire **directement** ou à l'aide de **transporteurs spécifiques**.

A savoir qu'une membrane est extrêmement **lipophile** (c'est-à-dire que les substances grasses la traverse plus facilement).

Donc : Substances liposolubles à traversent oklm

Substances hydrophiles à ont besoin de transporteurs (des protéines d'influx...)

Il faut faire attention **aux protéines d'efflux (l'inverse des influx) qui ont le rôle inverse donc de faire sortir une molécule d'un compartiment vers un autre.**

EX : le long du tractus digestif on peut avoir des protéines qui vont faciliter le passage d'un médicament administrer par voies orale vers la circulation générale, et d'autre des protéines d'efflux qui vont les renvoyer dans le tractus digestif.

Les protéines d'efflux ont pour rôle de protéger l'organisme et donc de faire ressortir tout médicament qui serait entré dans la cellule.

La phase absorption peut être limitante et l'étude de ce processus est indispensable pour chaque voie d'administration envisagée.

Le choix de la voie d'administration dépend de:

L'objectif thérapeutique (*rapidité d'action, limitation des effets systémiques*),

Possibilités du malade (*si le gars s'étouffe, on lui donne pas un médicament à avaler*)

Propriétés physico-chimiques et taille des molécules (*résistance à l'acidité gastrique/enzymes digestives, franchissement des barrières capillaires ou intestinales...*)

Processus d'élimination de ces médicaments (*sites des biotransformations*).

2) Franchissements des barrières biologiques (valable pour la distribution et l'élimination)

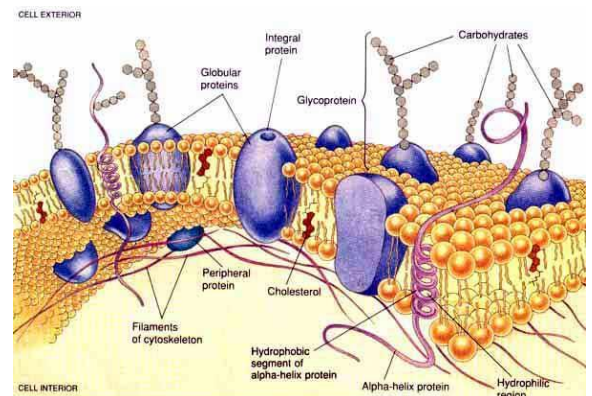
Notions préalables sur les transferts transmembranaires :

Un médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour son absorption (sauf IV) et pour sa distribution dans l'organisme. Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres peuvent nécessiter des **transporteurs spécifiques** pour passer. La principale caractéristique d'une membrane biologique est qu'elles sont lipophile : cette propriété favorise le passage des molécules liposolubles.

Il faut bien comprendre qu'à tout instant, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « **compartiments de l'organisme** » (notion qui peut paraître chelou au début mais juste dite

vous si vous prenez un médicament, il est forcément quelque part dans ton corps : soit la circulation sanguine, le système digestifs,

Le tutorat niçois est une institution gratuite (ça régale), toute reproduction ou vente est interdit.

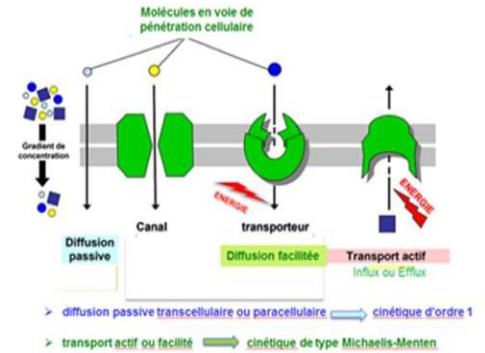


dans le milieu cellulaire ...) .Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière biologique »(encore pour simplifier imaginer que votre médicament est dans le milieu interstitiel et il veut rentrer dans une cellule (milieu cellulaire) pour rejoindre sa cible, il va traverser la membrane cellulaire. La membrane est donc la barrière biologique entre le milieu interstitiel et cellulaire) Un médicament n'est utilisable que s'il peut, *in vivo*, atteindre l'organe cible sur lequel il agit. Il est donc capital de connaître les barrières qu'il sera amené à rencontrer dans l'organisme et de savoir s'il pourra les franchir. Les membranes cellulaires à l'origine de ces barrières pourront être éventuellement franchies grâce à différents mécanismes potentiellement utilisables par les médicaments.

Le franchissement qualitatif et quantitatif du médicament dépend:
 des modalités de **transfert transmembranaire** (actif / passif)
 de **l'irrigation des tissus** concernés (débit sanguin = afflux)
 des **propriétés physico-chimiques** du médicament (PM, degré d'ionisation, pK).

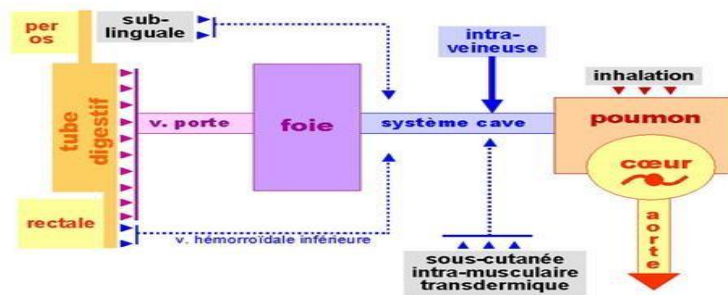
On a différentes possibilités de passage : (ps : il est possible que certaine définition qui suivent se contredise avec la physio, malheureusement il faut connaitre les 2 versions)

Mécanismes possibles de pénétration intracellulaire des médicaments



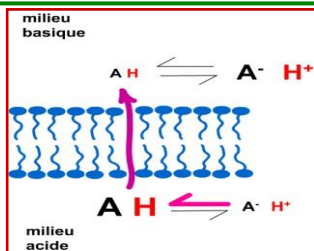
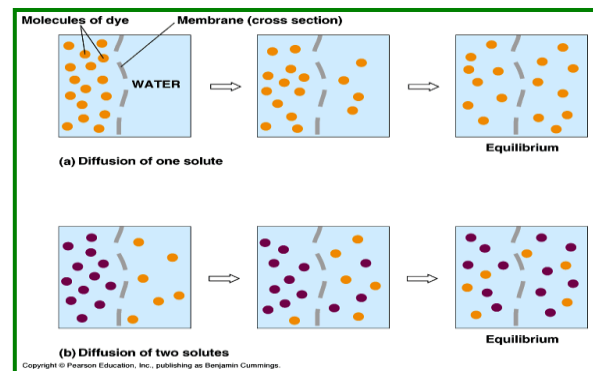
- Diffusion passive** : la plus courante, la molécule passe librement.
- Les canaux** : si la molécule est de taille suffisamment petite et hydrophile elle pourra passer
- Diffusion passive facilitée** : des transporteurs qui viennent aider le médicament à passer à travers la membrane biologique
- Transport actif** : on a absolument besoin d'un transporteur et d'énergie pour permettre au médicament de diffuser.

différentes voies d'administration des médicaments



3) Diffusion passive = la plus fréquente

La diffusion passive se fait selon **un gradient de concentration**. Les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles ne sont pas ionisées (donc lipophiles), ni liées aux protéines et de faible PM. (*poids moléculaire*)



- Ce processus suit la loi de Fick :**
- Dépendant du poids moléculaire
 - Dans le sens du gradient de concentration (du compartiment le + concentré vers le moins concentré)
 - Non spécifique
 - Non saturable
 - Sans dépense d'énergie (pas besoin d'ATP)
 - Sans compétition entre molécules

En raison de leur taille et / ou de leur coefficient de partage certaines molécules sont incapables à traverser les membranes, elles nécessitent l'aide de **transporteurs**.

Notions de physico-chimie (pH, pK_a...), formes ionisée et moléculaire des médicaments

Le pH influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire les acides et les bases faibles. L'équilibre entre les deux formes est régi par la loi **d'HENDERSON-HASSELBACH** :



En cas de différence de pH entre les deux côtés de la barrière lipidique, le passage du médicament est favorisé dans le sens du milieu acide vers le milieu alcalin pour un acide faible et en sens inverse pour une base faible.

Forme non ionisée = moléculaire = lipophile (diffusible)
Forme ionisée = hydrophile (peu ou pas diffusible)

Les pH de l'organisme ne sont pas les mêmes, dans la voie orale entre le pH de la bouche et le pH de l'anus il y a eu énormément de modifications (estomac acide, intestin basique...).

Les pH dans l'organisme	
Plasma	7,35
Urines	5 à 8
Lait	6,5 à 7,3
Bouche	6,2 à 7,2
Estomac	1 à 3
Duodénum	4,8 à 8,2
Grêle	7,5 à 8
Côlon	7 à 7,5

Pour les acides : $pH = pK_a + \log \frac{[Forme\ ionisée]}{[Forme\ non\ ionisée]}$

Pour les bases : $pH = pK_a + \log \frac{[Forme\ non\ ionisée]}{[Forme\ ionisée]}$

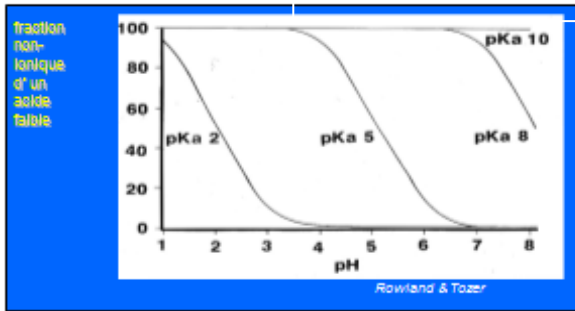
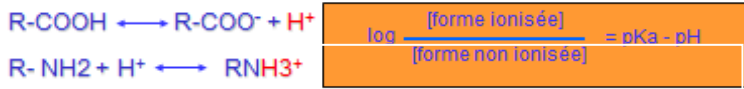
Lorsque les deux formes sont en équilibre, $[Forme\ non\ ionisée] = [Forme\ ionisée]$
 $pH = pK_a$ (car $\log 1 = 0$)

A un pK_a bas correspond soit un **acide fort, soit une **base faible****

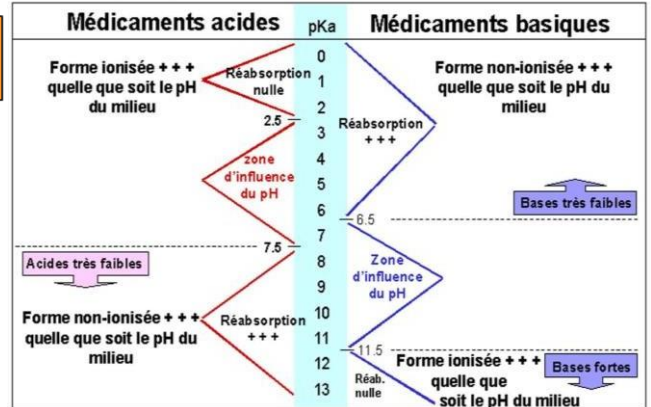
Pas à savoir par cœur

Apport des propriétés physico-chimiques à la pharmacocinétique des médicaments :

Rôle du rapport entre pH et pKa



Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



En fonction du pH, la fraction non ionisée va varier selon le pKa (quand vous avez un pKa très bas, dès que le pH monte un peu, la forme non ionisée a tendance à diminuer de manière très importante avec ces courbes en S).

Liposolubilité des acides et bases faibles (exemples d'applications en thérapeutique)+++

$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$
 $[NI] \quad [I]$
 $pKa = pH + \log(HA/A^-)$

$B + HCl \rightleftharpoons BH^+ + Cl^-$
 $[NI] \quad [I]$
 $pKa = pH + \log(BH^+/B)$

ASPIRINE pKa = 4.5 (ac. faible)
100mg per os

0.1 = [I] (Sang pH = 7.4)

99.9 = [NI] (Estomac pH = 2)

➔ Action rapide

STRYCHNINE pKa = 9.5 (base faible)
100mg per os

99.9 = [I] (Sang pH = 7.4)

0.1 = [NI] (Estomac pH = 2)

➔ Action différée

Pour résumer :

- Un médicament acide faible, en milieu acide sera non-ionisé donc diffusible, en milieu basique sera ionisé donc non diffusible
- Un médicament base faible, en milieu basique sera non-ionisé donc diffusible, en milieu acide sera ionisé donc non diffusible

Ça peut paraître chaud au début mais aller voir bientôt ça ira tout seul !

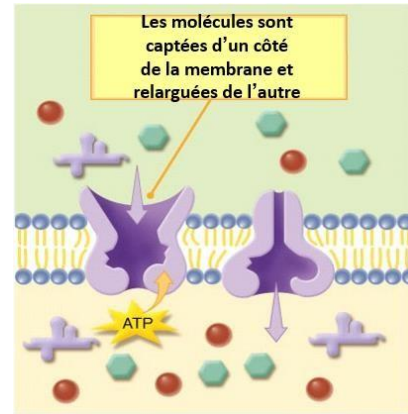
4) Transport actif

Fait appel à un transporteur membranaire

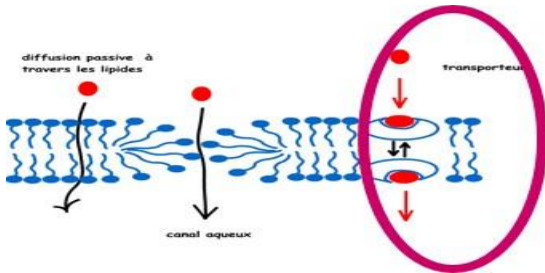
- ♥ Indépendamment du gradient de concentration
- ♥ Spécifique
- ♥ Saturable
- ♥ Energie fournie par l'hydrolyse de l'ATP
- ♥ Compétition entre molécules
- ♥ Inhibible

Présents au niveau de très nombreux tissus

Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules



5) La diffusion facilitée (ou transport facilité)



Ce mécanisme de diffusion est facilité par des **transporteurs membranaires**. Il correspond au passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des **protéines de transport**. Ce processus ne consomme **pas d'énergie** et ne relève donc pas du transport actif.

6) Autres mécanismes possibles, excessivement rares

Je skip cette partie pour pas trop vous surcharger mais vous allez revoir ça en +++++ en biocell no stress.

II. Absorption Entérale

1) La Biodisponibilité

L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif



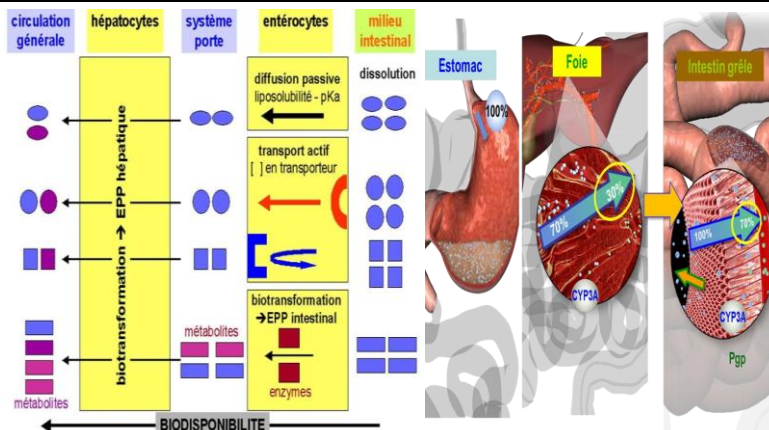
Entérale = qui passe par le **tube digestif**,

Attention : celle-ci caractérise TOUTES les voies extravasculaires et pas seulement les voies entérales. Ici on va voir un exemple avec la voie orale.

La **biodisponibilité (noté F=)** correspond à la fraction de la dose administrée qui va être absorbée en fonction du temps par une voie d'administration donnée : *Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée, ...*

Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnée) : de 0 (médicament non absorbé) à 100% (médicament totalement absorbé).

Exemple de la voie orale : (si vous avez tous compris le schéma va vous paraître hyperrr logiq



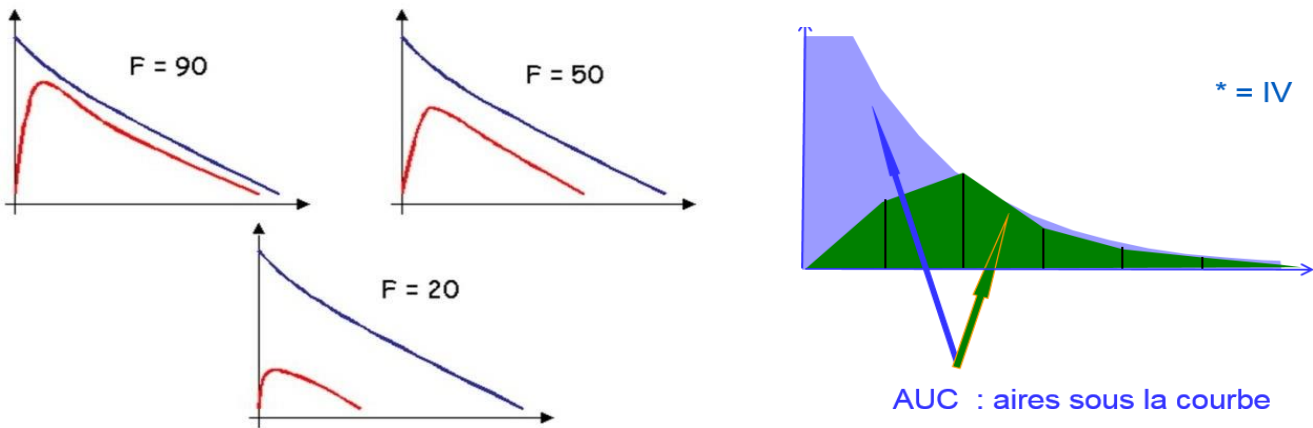
Ex : Si on prend le cas de la voie Orale (aussi appelée Per Os) :

Le médicament peut être dégradé par des enzymes au niveau du tube digestif, il doit franchir la barrière entérocytaire (les cellules intestinales quoi) et aussi traverser le foie (donc peut être métabolisé) ce qui diminue grandement les chances d'avoir une Biodisponibilité parfaite... (C'est logique en vrai, t'as capté).

Donc F_{oral} inférieur à 100%



petit p1 triste face à toutes ces nouvelles notions (sniff)



L'absorption se caractérise par la biodisponibilité : la fraction de la dose de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

On prend le même médicament avec **une forme IV de référence** et la **forme galénique** qu'on veut tester à la même dose. On compare les surfaces sous courbe, et la comparaison des 2 va nous donner F qui est la biodisponibilité.

En fonction de la biodisponibilité, on adapte les doses pour être sûr que le patient reçoive la bonne dose de traitement (si biodisponibilité à 50% on double la dose).

Une **biodisponibilité à 20% est rédhibitoire**, trop faible, on n'utilisera pas cette forme galénique

Calcul de la biodisponibilité (formule à connaître et savoir appliquer)

Biodisponibilité Absolue

Quelle que soit la voie d'administration, elle sera comparée à la **voie IV (référence)**

(On parle de biodisponibilité absolue quand on a fait la biodisponibilité dans les règles, donc en comparant avec l'IV avec les mêmes doses, sinon on doit apporter un facteur correctif.)

$$F = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC référence}^*}$$

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

Permet de comparer 2 formes galéniques non intraveineuses entre elles. (on compare généralement au princeps)

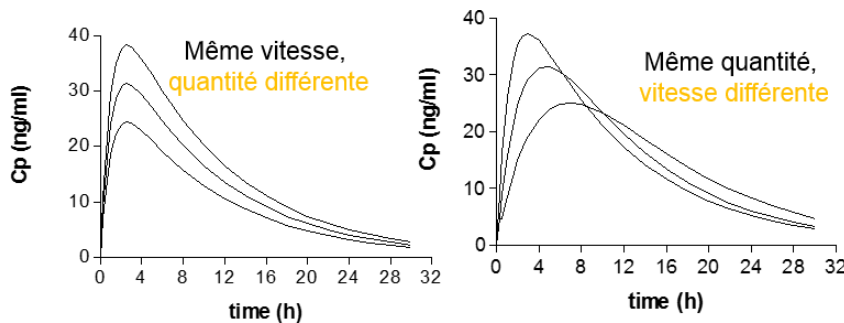
On peut ainsi déterminer la **fraction absorbée relative (FR)**, avec :

$$\frac{\text{Dose forme de référence}^* \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}^*} \times 100$$

* forme du médicament princeps

BIODISPONIBILITE vs BIOEQUIVALENCE

Dans ce contexte la **biodisponibilité** qualifie la **quantité** du PA qui est absorbée à partir de la forme pharmaceutique et la **vitesse** avec laquelle le principe actif est absorbé dans la circulation générale. **Biodisponibilité équivalente (=bioéquivalence)** veut dire que AUC, T_{max} et C_{max} du PA sont très similaires pour les deux formes pharmaceutiques étudiées. (on fait ça pour les génériques). (en gros, pour la biodisponibilité on s'intéresse qu'à l'AUC, 2 médoc ont donc la même biodisponibilité si ils ont la même aire sous la courbe (blc T_{mac} C_{max}) pour la



bioéquivalence la on prend en compte T_{max} et C_{max})

2) Contre-indication voie orale

Intervention de doliman : c'est un cours vraiment long et malheureusement, il y a pas mal de liste à apprendre. Ne vous forcez pas à les connaître dès la première lecture essayez de trouver une logique à chaque élément et ça va rentrer tout seul. Et deuxième conseil, évitez de vous emmêler les pinceaux dans les listes comme avec les contre-indication MELANGER pas les contre-indication d'ordre pathologique et d'ordre pharmacologique.

D'ordre pathologique

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

D'ordre pharmacologique

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

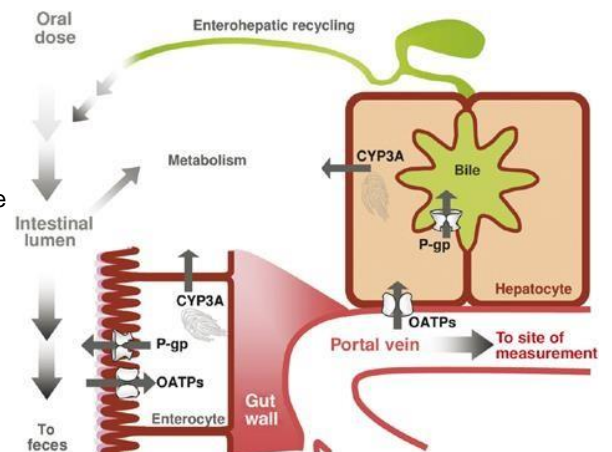
3) Absorption digestive : effet du premier passage hépatique (EPPH)

Définition : perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec le foie.

En fait, Le foie est capable de capter le Principe Actif et de le **métaboliser** avant qu'il arrive dans la circulation générale via un système enzymatique déterminé **génétiquement** et par des **facteurs environnementaux** (variable d'un individu à l'autre).

Il est capable de transformer des pro-drogues en métabolites actifs et les médicaments actifs en métabolites inactifs voir toxiques.

On peut contrer cette effet en envoyant de grandes doses de médicaments pour le saturer et ainsi atteindre les concentration souhaiter.

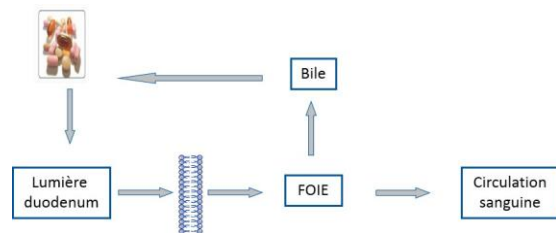
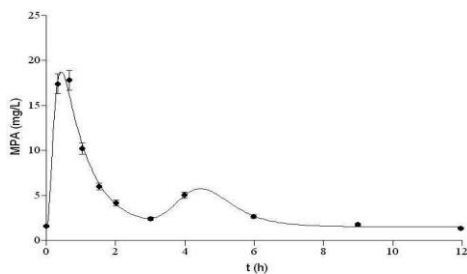


4) Absorption digestive : cycle entéro-hépatique

Boucle de **réabsorption du médicament** après captation hépatique et sécrétion par la bile

Le médicament suit son chemin dans le tractus digestif jusqu'au duodénum et va ainsi rejoindre le foie. C'est alors que le médicament va être réparti de 2 façons :

- une quantité va dans le sang
- une quantité est éliminée par la bile, qui le ramène dans le duodénum : il est réabsorbé et refait un tour, ce qui est visible sur les **courbes pharmacologiques** : on voit un premier pic quand le médicament passe dans le sang, puis encore une remontée de concentration de PA plus tard, quand le médicament est réabsorbé une deuxième fois.



III. Distribution

Définition : répartition du médicament dans l'ensemble de tissus et organes à partir de la circulation générale (compartiment vasculaire). On a deux types de distribution :

- Distribution **sanguine ou plasmatique** (le chemin du médicament rejoint l'organe)
- Distribution dans les **tissus**

La distribution prend en compte :

- ♥ passage transmembranaire
 - lipophilie
 - transporteurs
- ♥ perfusion tissulaire
- ♥ fixation réversible et affinité du PA aux protéines sanguines et tissulaires

La distribution est le processus de **transfert réversible** du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes. Le paramètre pharmacocinétique qui décrit le processus de distribution d'un principe actif dans l'organisme est le **volume apparent de distribution VAD**.

La liaison aux protéines plasmatiques/tissulaires joue aussi un rôle important dans la distribution des médicaments :

- Décrit **la vitesse et l'importance** de la distribution tissulaire d'un médicament
- Est déterminée essentiellement par la **liposolubilité et la liaison aux protéines** car seule la fraction libre est capable de **diffuser à travers les membranes**

Intérêt

- Permet de comprendre les différences dans la rapidité d'action
- Explique la rémanence (et la toxicité de certains médicaments)
- Oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique (ex : *infection dans le sang ou dans le SNC on ne choisira pas la même galénique*)
- Influence la demi-vie d'élimination d'un médicament

1) Distribution sanguine

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous 2 formes, soit **liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques ou non liée, appelée **libre**. La liaison aux protéines plasmatiques ne concerne pas tous les médicaments. Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exception) réversible.+++

Équilibre dynamique régit par la loi d'action de masse:



Cela veut dire que quand la **forme libre** est éliminée ou atteint les tissus, la **forme liée** libère le médicament pour toujours avoir la **même concentration** de médicament sous **forme libre** dans le sang.

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

- ❖ Liaison aux protéines plasmatiques : paramètre d'analyse de la distribution

Exemples de protéines plasmatiques liant les médicaments:

- Albumine : 0.5 - 0.7 mM, très nombreuses substances
- α-Glycoprotéine acide : 10 mM, substances basiques (augmente en cas d'infection)
- Transcortine : ~1mM, cortisol

Il faut retenir pour les liaisons ioniques que la force de liaison dépend du pH sanguin et que le taux de liaison d'une molécule à une protéine peut être très variables (de 0.1 % et 100 %)

Liaison aux protéines plasmatiques : paramètre d'analyse de la distribution

Exemples de protéines plasmatiques liant médicaments : *Albumine, α-Glycoprotéine acide, Trans cortine*

A retenir que :

- Liaisons ioniques : dépendent du pH sanguin
- Taux de liaison très variables

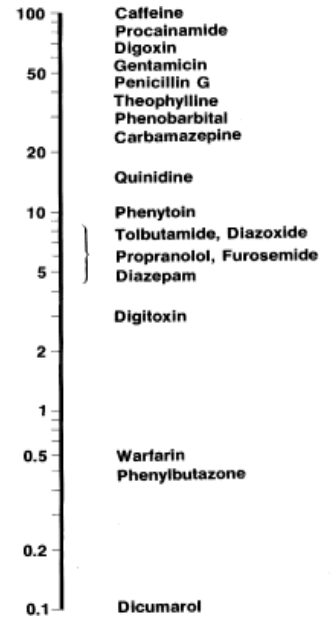
Forces impliquées dans la liaison ligand-récepteur

Tous les types de forces intermoléculaires peuvent être impliquées dans la liaison entre une substance médicamenteuse et son récepteur, par exemple :

- Forces de **van der Waals** (faible)
- Forces **ioniques**
- Liaisons **hydrogènes** $R - C=O \cdots H - NH - X$
- Liaisons **covalentes** (en général irréversibles) $R-S=O \quad H-S-X \quad R-S=S-X$

Liaison aux protéines plasmatique : passages trans-membranaire

A l'état libre, (non fixés aux protéines plasmatiques), les médicaments liposolubles (s'il existe un gradient de concentration favorable), traversent les membranes biologiques, alors que les médicaments liés aux protéines plasmatiques/tissulaires ne les traversent pas.





- Non saturable
- Diffusible
- Biotransformable
- Éliminable
- Supporte l'effet pharmacologique

- Saturable
- Non diffusible
- Libéré progressivement
- Non éliminable
- Pas d'effet pharmacologique

Liaison aux protéines tissulaires :

La forme libre peut **diffuser dans les tissus** selon :

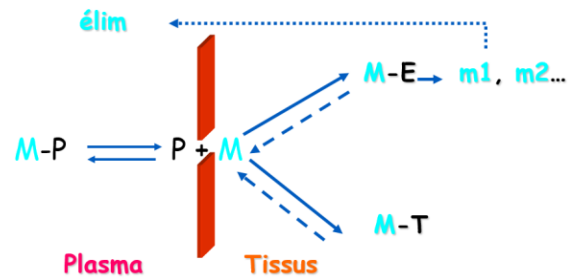
- Affinité respective tissu - protéines plasmatiques
- Affinité particulière : accumulation tissulaire
- Caractéristiques du PA : poids moléculaire, ionisation, coefficient partage... → Irrigation des organes
- Structure de la barrière tissulaire

❖ **Élimination/distribution non restrictive** : L'affinité pour la cible est plus forte que celle pour la protéine donc le médicament peut se détacher facilement, la distribution (ou l'élimination n'est pas perturbée)

❖ **Élimination/distribution restrictive** : L'affinité pour la cible est plus faible que celle pour la protéine donc le médicament se détache difficilement, la distribution (ou l'élimination est perturbée)

Consequences de la fixation:

- ❖ Diffusion tissulaire retardée, plus lente (*pas bloquée*)
- ❖ Sauf si affinité tissulaire supérieure : prolongation du temps de présence dans organisme
- ❖ Une variation de la concentration en protéine dans le sang = conséquence sur la distribution du médicament

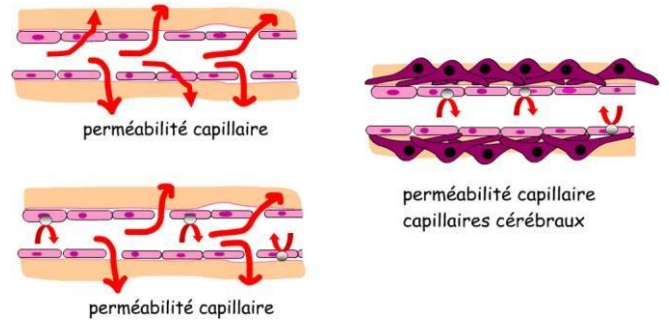


2) Distribution Tissulaire

Épithélium vasculaire et barrière tissulaire :

En grande majorité ce sont des épithéliums facilement franchissables par le PA :

- passage à travers les cellules de l'épithélium sanguin, **transcellulaire**
- utilisation les interstices entre 2 cellules (petit et hydrophile), **paracellulaire**



Certains tissus sont plus "protégés" que d'autres :

- Protection efficace des organes et tissus (SNC, testicules...)
- Relative (placenta)
- Sites protégés : difficulté d'accès des médicaments, administration « in situ » (SNC, prostate, œil)

Système nerveux central et volume de distribution :

- Le système nerveux central est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible.

La pénétration et la sortie d'une drogue dans le système nerveux central est liée à sa lipophile et à son affinité pour certains transporteurs

3) Rôles de la surface d'échanges et du volume de diffusion des médicaments

❖ **L'espace péri vasculaire** égalité entre le volume de l'espace vasculaire par rapport au volume extravasculaire : la diffusion se fait très bien l'équilibre est très rapide.

Espace péri vasculaire



SE = VD



Equilibre rapide

Tissus richement vascularisés

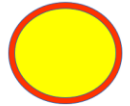


SE > VD
(SE / VD > 60)



Equilibre rapide
plasma = tissu

Cas du péritoine



SE < VD
(SE / VD < 10)

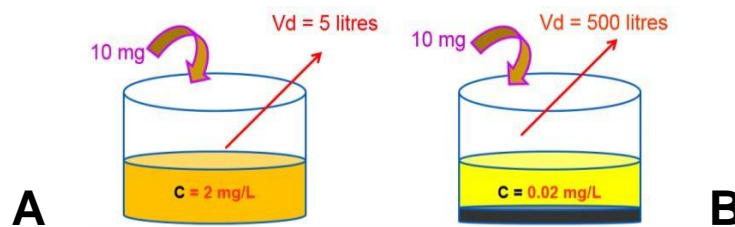


Equilibre lent
fluctuations atténuées
plasma / tissu

❖ **Tissus richement vascularisés** : la surface d'échange est ≥ au volume de distribution, l'équilibre tissu/plasma va se faire rapidement

❖ **Le péritoine** : en cas de péritonite, la taille du volume de diffusion est bien plus importante que celle de la surface d'échange avec les vaisseaux, l'équilibre va être très long et la répercussion se fera très tardivement.

Pourquoi volume apparent de distribution



On a 2 cristallisoirs. On met la même concentration de colorant dans les deux. Dans le B, il y a du charbon actif qui absorbe le colorant et fausse le calcul du volume. Dans le corps, c'est pareil avec les médicaments absorbés dans les organes pour lesquels ils ont plus d'affinité : ça fausse le volume de distribution (*exemple* : on sature la thyroïde d'iode en cas de contact radioactif pour la protéger, parce que l'iode ne va pas de distribuer dans l'organisme, elle se concentre dans la thyroïde).

4) Autre paramètre de la distribution : le volume apparent de distribution

Constante de proportionnalité entre la quantité de substance présente dans l'organisme et la concentration plasmatique.

La distribution dépend de :

- La fraction libre
- Transport à travers les membranes → Débit sanguin de l'organe
- Taille de l'organe

❖ **Volume de distribution (exprimé en litres ou L/kg) :**

→ Son calcul est simple en cas d'injection IV unique :

$$Vd = \text{Dose injectée} / C_0 \text{ avec } C_0 = \text{concentration à l'origine ,}$$

→ Le calcul est plus complexe dans les autres situations (cinétique pluricompartimentale, administration entérale ou extravasculaire)

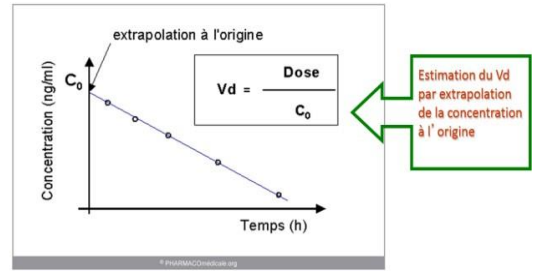
❖ **Volume apparent de distribution (exprimé en litres ou L/kg)** : volume dans lequel devrait être dissout le médicament pour être partout à la même concentration dans le plasma.

❖ **Modalités possibles de calcul du volume apparent de distribution :**

Le volume de distribution peut être obtenu :

- ❖ **Graphiquement** avec $V_d = \frac{Dose}{C_0}$ (pour un système mono-compartimental)
- ❖ Par résolution de l'équation, selon la formule $V_d = \frac{CL}{k_e}$ avec CL = clairance et k_e = constante d'élimination

Vd, calculé après IV



Volume de Distribution et volumes physiologiques:

$$CL = ke \times V_d$$

A l'équilibre

($C_{u,plasma} = C_{u,tissus}$) :

$$V_d = V_{plasma} + \frac{f_u}{f_{uT}} \times V_{Tissus}$$

Donc: $V_d = V_{plasma} + V_{extraplasma}$

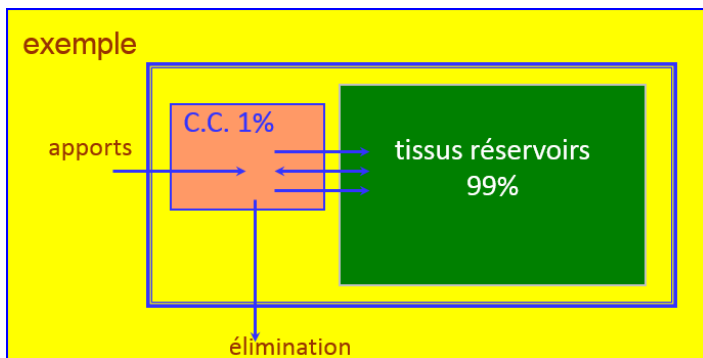
Le volume de distribution apparent peut être **considérablement plus grand** que les volumes physiques à cause de la distribution de la substance en dehors du compartiment central. L'intérêt de ce volume de distribution c'est qu'on le **compare directement au volume physiologique** de l'organisme, ce qui va nous donner une idée de comment va se **distribuer le médicament**.

14L : correspond au volume extracellulaire, on conclue qu'il est resté dedans et ne sort pas de cette zone-là.

28L : le médicament est capable de pénétrer en intracellulaire.

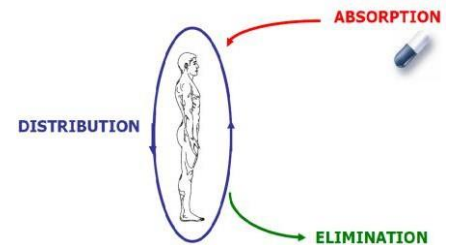
Ce volume peut être très variable, de 3 à 50000L ce qui est complètement invraisemblable et montre qu'il est coincé quelque part.

Liters/70 kg	Drug	Liters/Kg
50,000	Quinacrine	500
20,000	Chloroquine	200
10,000		100
5,000	Desmethylinpramine	50
2,000	Pentamidine	20
1,000	Nortriptyline	10
500	Digoxin	5
200	Meperidine	2
100	Ethchlorvynol	1
50	Amphetamine	0.5
20	Propranolol	0.2
10	Quinidine	0.1
5	Procainamide	0.05
2	Lidocaine	0.02
1	Tetracycline	0.01
0.5	Phenobarbital	0.005
0.2	Phenytoin	0.002
0.1	Digloxin	0.001
0.05	Theophylline	0.0005
0.02	Gentamicin	0.0002
0.01	Acetazolamide	0.0001
0.005	Salicylic Acid	0.00005
0.002	Warfarin	0.00002
0.001	Tolbutamide	0.00001



IV. Métabolisme (= Biotransformation)

Le métabolisme précède l'élimination, mais peut être couplé à elle : le métabolisme hépatique se qualifie aussi « d'élimination hépatique »



1) Ambivalence : métabolisme et élimination

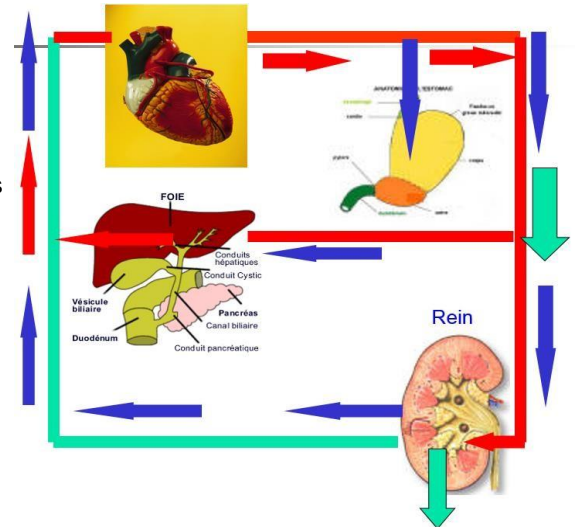
Métabolisme et/ou Elimination

C'est l'ensemble des processus qui permettent aux produits administrés de quitter l'organisme.

→ Dans l'**excrétion** : le produit administré est éliminé sous forme inchangée. (= pas modifier dans l'organisme)

Exemples : *excrétion biliaire, urinaire, salivaire, dans le lait...*

→ Dans le **métabolisme** : l'ensemble des processus qui modifient les structures chimiques des produits administrés, essentiellement au niveau du foie, mais aussi intestins, poumons, sang, reins...



Paramètres essentiels pour quantifier les capacités d'élimination

❖ Aide au choix d'une posologie:

→ La **clairance (CL)**, aide à préciser la **dose** car elle donne une idée de la capacité d'élimination du produit par l'organisme.

→ La **demi-vie d'élimination (T1/2)**, pour choisir le **rythme** d'administration (selon la relation concentration/effet). Le rythme d'administration sera aussi régulé par l'aspect pharmacodynamique. (*a-t-on besoin d'une dose élevée toute la journée ou alors est-ce qu'on peut avoir des interruptions*)

❖ Bien qu'ils donnent des indications différentes, ces deux paramètres restent néanmoins liés.

La Clairance : De quoi parle-t-on?

On peut exprimer la clairance de différentes manières.

> Par entité d'élimination → L'organisme lui-même (**Clairance totale, brute, systémique**)

→ Un organe défini (**Clairance hépatique : foie ; Clairance rénale**)

> Par mécanisme → Clairance métabolique (**souvent clairance hépatique**) cf page 1 → Clairance d'excrétion / d'élimination (**rénale, biliaire**)

> Clairance sanguine vs plasmatique

$$CL_{\text{TOTALE}} = CL_{\text{RENALE}} + CL_{\text{EXTRA-RENALE}} (CL_H)$$

❖ Par mécanisme :

→ Clairance **métabolique** (souvent CLH)

→ Clairance **d'excrétion = d'élimination** (rénale, biliaire)

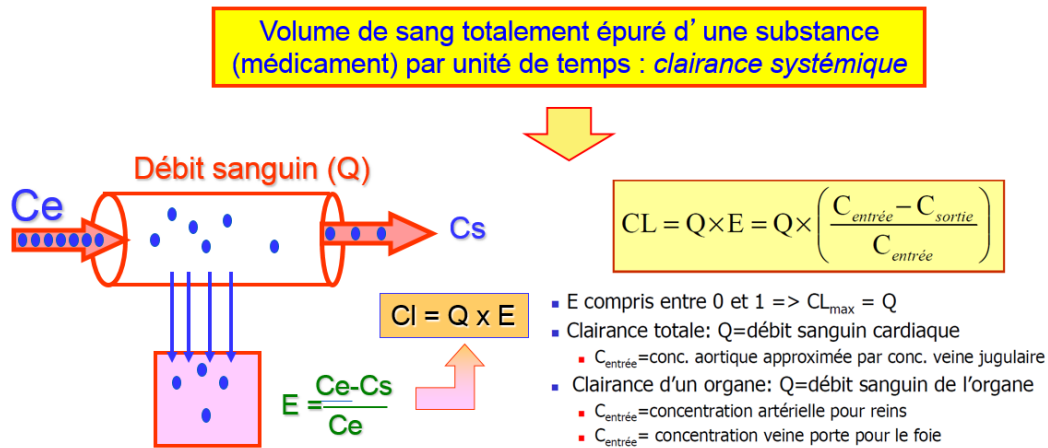
❖ Clairance sanguine vs Clairance plasmatique

$$CL_{\text{PLASMA}} = CL_{\text{SANGUINE}} \times \text{RATIO}_{\text{SANG/PLASMA}}$$

Modèle général

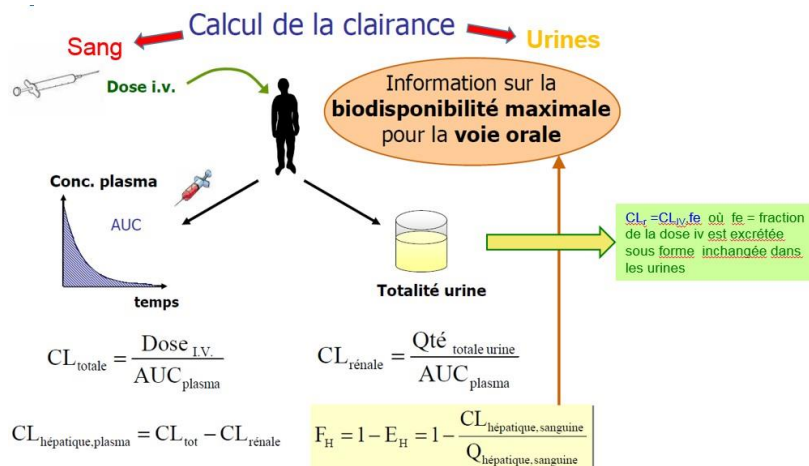
Pourquoi une différence entre la clairance sanguine et la clairance plasmatique ?

D'une molécule à l'autre, le **ratio des concentrations dans le sang** par les concentrations dans le plasma peut varier. On a des substances, comme les **immunosuppresseurs** ou le **tacrolimus** qui pénètrent en grande quantité dans les **érythrocytes**. Si on se base uniquement sur un dosage plasmatique, la **clairance plasmatique sera surestimée**. En pratique, quand on doit doser un médicament chez des patients qui ont été transplantés, on fera un dosage sur le sang total et non sur le plasma pour tenir compte de cette répartition qu'il y a entre les éléments figurés du sang et le plasma.



Si une certaine quantité de médicament rentre, il en ressort moins : qu'une partie a été prélevée par l'organe dans lequel le sang est passé. On peut donc calculer le coefficient d'extraction E.

Mesure d'une clairance



- ❖ Généralement, le calcul de la clairance se fait par le sang, mais il est possible de le faire aussi par les urines. Cela donne une idée de la **clairance rénale**. Cependant, le recueil est aléatoire (il peut y avoir des pertes), ce n'est pas très précis. De plus, on donne un produit par **voie orale** : la biodisponibilité n'est pas maximale. (c'est pourquoi on préfère les données systémiques). Par voie IV, la **biodisponibilité** est maximale (pas d'interférence), on pourra calculer la clairance systémique.

- ❖ Pour connaître une clairance spécifique : **clairance totale – clairance rénale**

La clairance totale comprend l'ensemble des clairances possibles.

Exemple : si on sait que l'élimination se fait par le rein et le foie, si on enlève la clairance rénale on peut estimer la **clairance hépatique**.

2) Le métabolisme en lui-même

Définition

- ❖ C'est l'ensemble des **biotransformations** que va subir le médicament
- ❖ Il ne concerne pas tous les médicaments
- ❖ On a des modifications de la structure chimique (phase I)
- ❖ Il transforme le PA en **métabolite(s)** plus **hydrosolubles**, éliminables dans les urines
- ❖ Réactions **enzymatiques**
- ❖ Dans le **foie** principalement (mais possible aussi dans les intestins, poumons, rein...)
- ❖ Concourt à l'élimination car le médicament en tant que tel disparaît de la circulation

Le métabolisme se fait en **2 étapes** :

- 1) **Chimique** : on va transformer la structure du PA de la molécule mère en un métabolite plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable via des substitutions et ajouts, grâce à des réactions enzymatiques
- 2) **Conjugaison** : Ne modifie pas la structure propre de la molécule mère mais va accrocher une substance endogène qui va solubiliser la molécule et inactiver le PA.

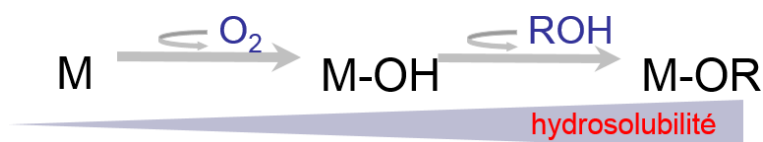
Clairance hépatique

La **clairance hépatique** se décompose en deux :

- → **clairance métabolique** : nécessite une biotransformation du PA par les hépatocytes pour devenir un métabolite
- → **clairance biliaire** (pas besoin de métabolisme)

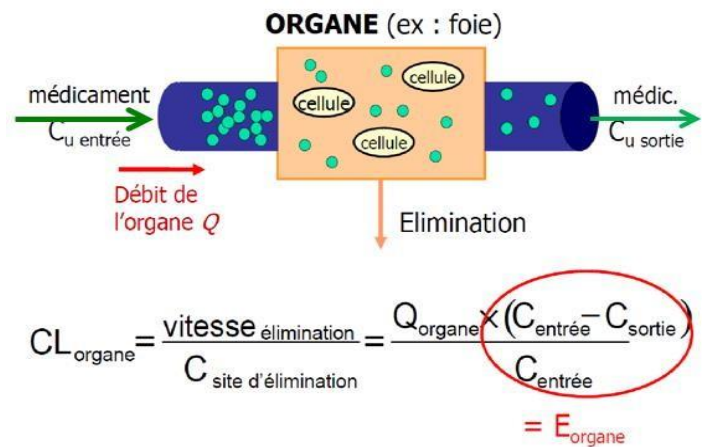
Biotransformation : Réactions mises en jeu

- On distingue deux types de biotransformations :
 - ❖ **Réactions de phase I** : oxydation, réduction, hydrolyse
 - *création ou modification d'un groupement fonctionnel*
 - ❖ **Réactions de phase II** : conjugaison (acide glucuronique, acétyl, sulfates...)
 - *Le médicament se lie à une molécule endogène (+ hydrosoluble, - toxique)*

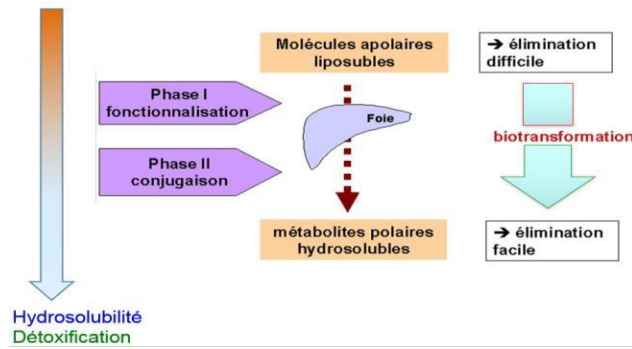


Ces réactions peuvent être **indépendantes** ou **couplées**. Si elles sont couplées, la phase de **fonctionnalisation** est la **1^{ère} phase de métabolisme**. Les métabolites obtenus pourront, dans un **2^{ème} temps**, subir une réaction de **conjugaison**.

Modèle de clairance

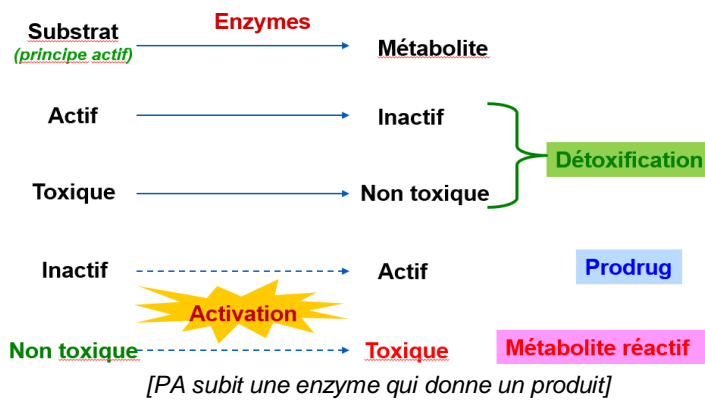


Mécanismes et objectifs



Généralement, ce sont les molécules apolaires ou liposolubles qui vont subir des biotransformations (donnent des métabolites polaires éliminés plus facilement).

Conséquences du métabolisme sur les médicaments



❖ **Prodrug** : (ou promédicament) : la molécule telle qu'on l'administre n'est pas active, elle doit nécessairement être métabolisée pour avoir une activité pharmacologique. On peut choisir de développer une prodrug, car celle-ci pourra par exemple faciliter le passage du substrat vers les cellules de l'organisme, ou le protéger de certaines destructions lors de son trajet.

❖ **Métabolite réactif** : la molécule telle qu'on l'administre n'est pas toxique, mais le devient lorsqu'il est biotransformé.

Exemple : le paracétamol, dont le métabolite est très réactif et crée des cytolyses hépatiques lors de surdosages importants.

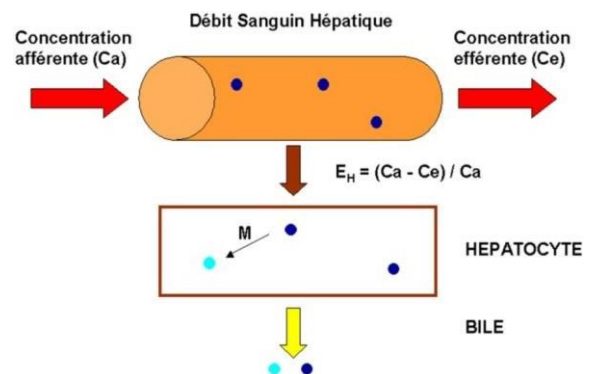
3) Paramètres influençant la clairance hépatique

La clairance hépatique dépend du débit sanguin hépatique (QH), de l'activité enzymatique hépatique (CL_{int} = clairance intrinsèque) et de la fraction libre fu.

❖ On observe une **variabilité d'équipement enzymatique** entre les individus et leur santé.

❖ Le coefficient d'extraction ici va prendre en compte en plus l'**activité enzymatique intrinsèque**.

❖ S'il y a une activité enzymatique importante on verra une élimination et de la molécule mère **et** du métabolite.



Notion de clairance intrinsèque

C'est le reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique. (Le débit sanguin hépatique permet l'amener plus ou moins de médicaments et donc défavoriser plus ou moins la clairance 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

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

- ☐ Si on a un débit sanguin relativement faible mais une forte capacité de clairance intrinsèque, la clairance hépatique sera donc significative.
- ☐ Si on a un débit sanguin très important mais une clairance intrinsèque très faible, la clairance hépatique n'augmentera pas.

Notion de coefficient d'extraction

On a fait une classification des médicaments en fonction de leur **coefficient d'extraction**. Celui-ci est très utile quand on va prescrire. On a fait 3 catégories :

❖ Si $E > 0,7$: **extraction hépatique importante**

→ La clairance hépatique ne dépend que du débit sanguin = facteur limitant, car la clairance intrinsèque est naturellement forte. Notre foie étant capable d'éliminer beaucoup de médicament, plus on en amène, plus il en élimine.

❖ Si $0,3 < E < 0,7$: **extraction hépatique modérée**

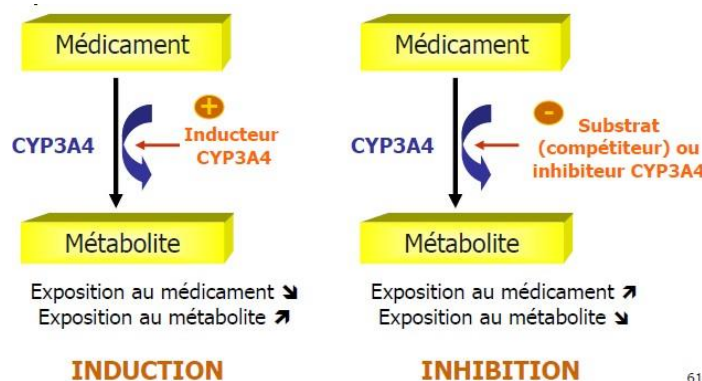
❖ Si $0,3 < E$: **extraction hépatique faible** → La clairance hépatique dépend de la **fraction libre** et de la clairance intrinsèque

Facteurs influençant la clairance hépatique

- ❖ Modification du **débit sanguin hépatique** : Insuffisance cardiaque, shunt porto-cave, repas, médicaments (*bétabloquants, vérapamil*)
- ❖ Modification de la **clairance intrinsèque** : Induction et Inhibition enzymatique (*Exemple : le pamplemousse*), polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire ; hypoxie ; âge
- ❖ Modification de la **fraction libre** : distribution
- ❖ Modification de la **clairance biliaire** : cholestase intra et extra-hépatique (blocage de la clairance biliaire, et donc de l'élimination du médicament).

Notion d'induction et d'inhibition hépatique

L'activité enzymatique peut être modifiée par la prise de certains médicaments, qui provoquent **soit une induction, soit une inhibition des cytochromes P450**, et plus particulièrement 3A4, qui sont responsables du maximum de biotransformations

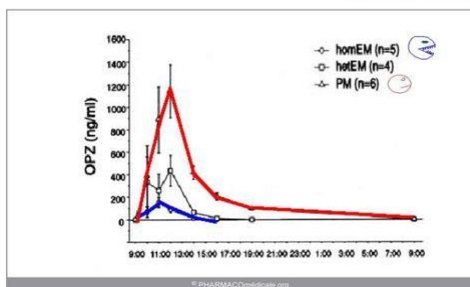


61

<u>Induction</u>	<u>Inhibition</u>
<p>Fonctionnement moléculaire On va augmenter la synthèse protéique au niveau de la partie qui correspond aux cytochromes. Si vous avez 10 cytochromes P450, et qu'en présence de médicaments inducteurs vous arrivez à 100 cytochromes, vous allez multiplier par 10 la capacité métabolique. L'exposition au médicament/substance mère va diminuer, et en contrepartie, l'exposition au(x) métabolite(s) qui auront été formé(s) va augmenter. Plusieurs jours pour avoir les effets (le temps de synthétiser les protéines), mais après l'arrêt du médicament, il faudra attendre plusieurs jours pour que l'effet cesse.</p>	<p>Fonctionnement physique On a un médicament qui est associé au premier médicament (celui qui normalement doit être biotransformé par les cytochromes). Ce 2e médicament est aussi substrat des mêmes cytochromes, mais avec une forte affinité. Le 2e médicament va venir se fixer sur les sites de biotransformation de ces cytochromes et va donc empêcher la biotransformation du premier médicament en occupant sa place. Donc l'exposition au premier médicament = substance mère va augmenter puisque celui-ci ne sera pas éliminé, et l'exposition aux métabolites va diminuer puisque ceux-ci ne seront pas formés. La durée correspondra au temps de présence du 2e médicament dans l'organisme. Quand on arrêtera l'administration du médicament, dans les heures qui suivent, le métabolisme reprendra normalement.</p>

Effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un médicament

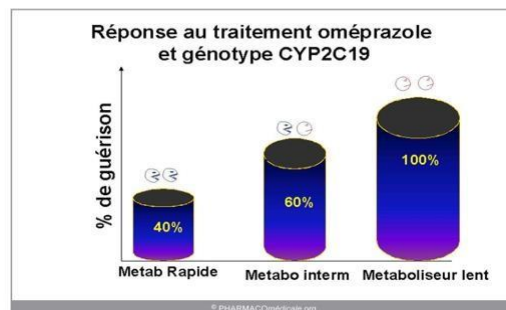
Oméprazole et CYP 2C19



Effet pharmacocinétique



Effet pharmacodynamique



Ex : Métabolisme de l'oméprazole avec le cytochrome 2C19 :

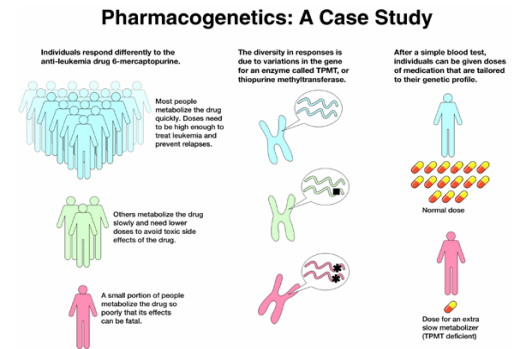
On a 3 catégories de patients :

- ❖ En noir (*au milieu*), on retrouve la pharmacocinétique normale, des patients « normaux ».
- ❖ **Les métaboliseurs rapides = extensifs** : à la même dose (*en bleu – en bas*), on a une perte importante de l'exposition du malade au médicament, car celui-ci a été très métabolisé. On pourra se permettre d'augmenter les doses afin de maximiser l'effet.
- ❖ **Les métaboliseurs lents** : à la même dose (*en rouge – en haut*), vont avoir une exposition bien plus prolongée (conduisant à 100% de guérison, contrairement aux métaboliseurs rapides où cela est à 40%). Il faudra diminuer la dose, afin d'éviter un phénomène d'inefficacité/ de toxicité lié à un surdosage.

Ex : Pharmacogénétique et posologie de la 6-mercaptopurine :

C'est un médicament **anti-leucémique** et **immunosuppresseur**. On l'utilisait dans les préventions de rejet de greffe.

- → Chez la plupart des patients il n'y a pas de mutation sur les chromosomes, ils pourront éliminer le produit normalement.
- → Chez des patients avec **une mutation hétérozygote**, cela ne change pas grand-chose, on a le même genre de posologie que chez les patients sans mutation.
- → Chez les patients avec **une mutation homozygote**, on est dans l'obligation de diminuer drastiquement la posologie. À cause de la mutation, une dose normale provoquerait une très grande toxicité.



Avant de donner ce médicament, on est obligé de faire un phénotype pour être sûr de la dose à administrer et de ne pas faire courir de risques inutiles.

4) Excrétion biliaire

- ❖ Concerne surtout les **molécules de haut poids moléculaire**
- ❖ Touche aussi bien la molécule mère que le(s) métabolite(s)
- ❖ **Polarité, ionisation** favorisent cette voie
- ❖ Transport actif possible (saturable, induit ou inhibé)
- ❖ Interactions médicamenteuses possibles
- ❖ Participation éventuelle à **un cycle entéro-hépatique** (favorise la réabsorption au niveau de l'intestin)



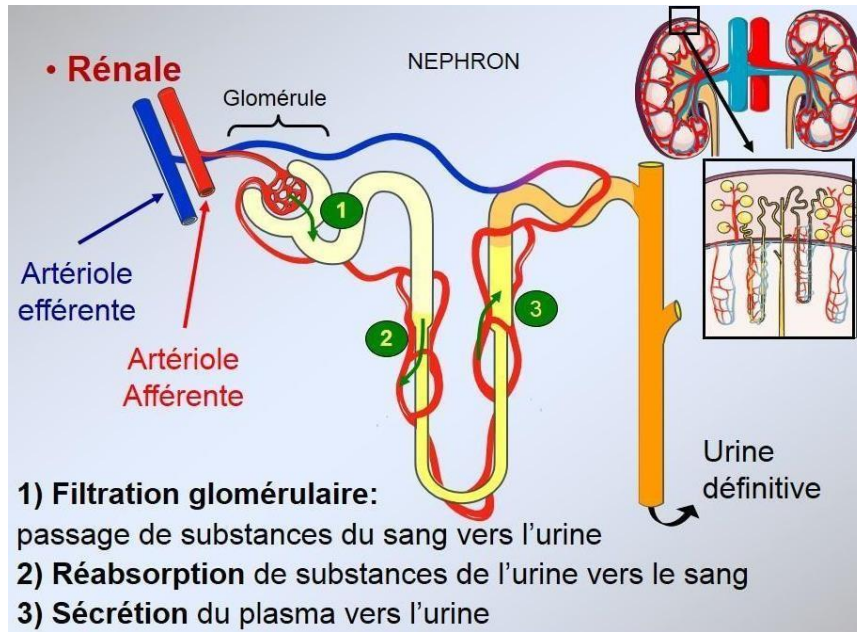
Un P1 qui travaille ce cours sans avoir été à la Tut' rentrée vs un même P1 qui a assisté à la Tut' rentrée



COURAGE



V. Elimination



- ❖ **Reins** : principal organe d'élimination des médicaments et/ou de leurs métabolites
- ❖ Sang □ néphrons □ urines

L'unité de base qui permet l'élimination est le **néphron**. Son rôle c'est de récupérer à partir du sang qui passe au niveau du **glomérule** un certain nombre d'éléments. Il va former l'**urine primitive** puis l'**urine définitive** qui va être éliminée.

Il y a **3 étapes particulières** au niveau de ce néphron :

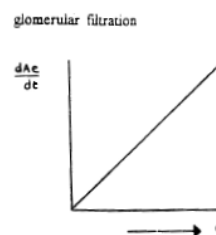
- 1) **La filtration glomérulaire** : les substances vont être filtrées, et vont passer au niveau du glomérule dans l'urine primitive avec des substances libres (= pas liées à une protéine): si le médicament peut passer, le médicament avec une protéine qui est volumineuse ne pourra pas.
- 2) **La réabsorption tubulaire** : des substances qui vont de l'urine vers le sang. Une fois arrivée dans le tubule, la substance peut retourner dans le sang. Cela dépend de ses propriétés physico-chimiques : pKa, poids moléculaire, pH du milieu.
 - Cela est mis à profit par les urgentistes : on peut modifier le pH des urines, selon la molécule avec laquelle on a été intoxiquée.
- 3) **La sécrétion** : concerne les molécules qui n'ont pas été ultrafiltrées. Elles vont shunter les 2 premières étapes et vont passer des **vaisseaux sanguins** (qui sont le long du néphron) à l'**urine** définitive.

1) Filtration glomérulaire

- **Débits**
 - Débit sanguin rénal : 1200 mL/min pour les 2 reins (20-25 % débit cardiaque)
 - Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : 125 mL/min
- **Ultrafiltration**
 - Mécanisme passif
 - Molécules de PM < 68000
 - Seule la **fraction libre** est filtrée

$$CL_{R \text{ filtration}} = f_u \times DGF$$

Note: Créatinine $f_u=1$ et $CL=CL_R \cong DGF$

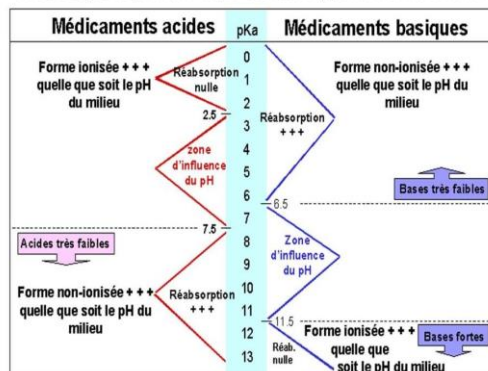


Le **débit sanguin rénal** est important, il permet de faire des comparaisons entre le **débit de filtration d'un médicament donné** et le **débit maximal théorique**. Cela permettra de savoir dans quelle proportion un médicament est filtré.

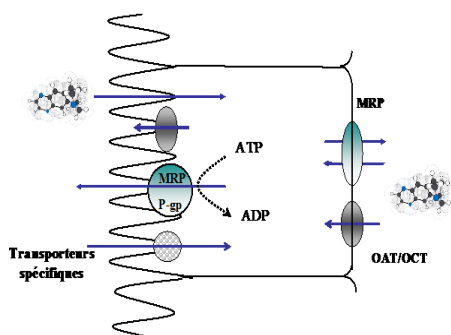
2) Réabsorption tubulaire

- ❖ Processus **non obligatoire** pour un médicament
- ❖ Concerne les molécules qui ont été **filtrées**
- ❖ Retour dans la circulation sanguine
- ❖ Diffusion passive
 - Sensible au **pH urinaire** (degréionisation)
 - Ralentit/retarde l'élimination
 - Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines

Réabsorption passive et pH du milieu, pKa de la molécule



3) Sécrétion tubulaire



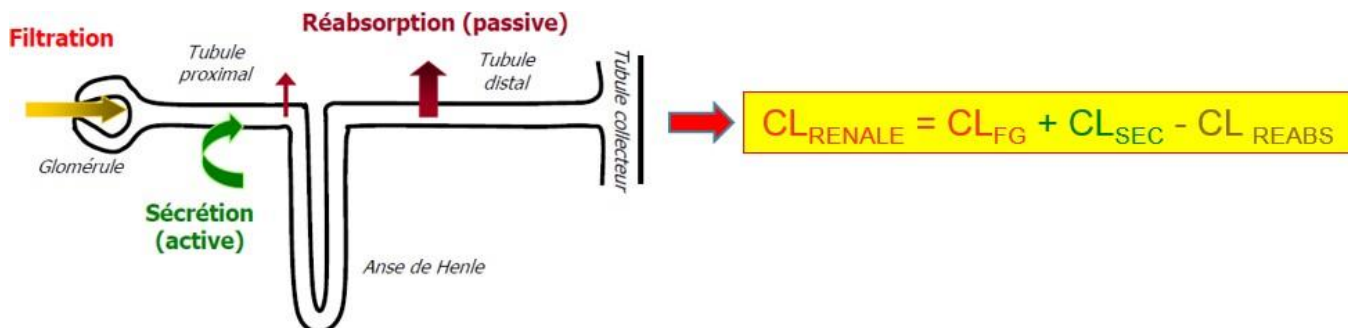
- ❖ Processus **non obligatoire** pour un médicament
- ❖ Concerne les molécules qui **n'ont pas** (encore) été filtrées ou qui ont été réabsorbées
- ❖ Transport **actif** via transporteurs :
 - Saturation
 - Compétition
 - Risque d'interactions médicamenteuses

Ces interactions médicamenteuses peuvent être mises à profit notamment avec des médicaments s'éliminant **rapidement par voie urinaire**, dont on veut prolonger artificiellement la durée de rémanence dans l'organisme (*Exemple : pénicilline*).

4) Clairance rénale

Facteurs influençant la clairance rénale:

- ❖ Débit du FG (insuffisances rénale, cardiaque, âge)
- ❖ ST (insuffisances rénale, cardiaque, âge, interactions médicamenteuses)
- ❖ RT (pH, débit fraction filtrée, âge),
- ❖ Variation de fraction libre



Calcul de la clairance rénale

❖ La clairance systémique après IV se calcule selon:

$$Cl = \text{dose}_{IV} / ASC_{IV}$$

❖ Si le médicament est administré per os:

$$Cl = F \times \text{dose}_{orale} / ASC_{orale}$$

❖ Importance relative de l'élimination rénale par rapport à l'élimination totale ?

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

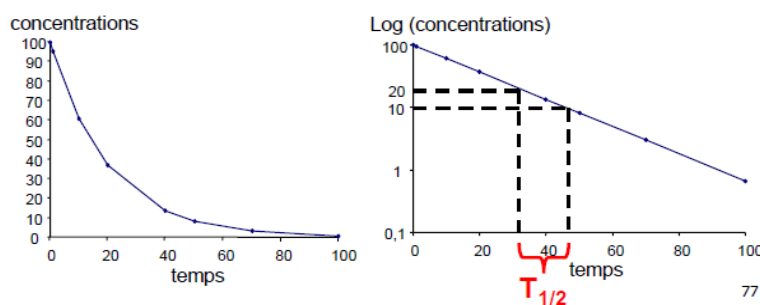
Si un des fonctions d'élimination est perturbées = posologie à adapter

Demi-vie d'élimination

C'est le temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa **concentration plasmatique diminue de moitié**. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.

Par calcul graphique

■ Cas d'une décroissance mono-exponentielle



Par résolution de l'équation suivante :

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

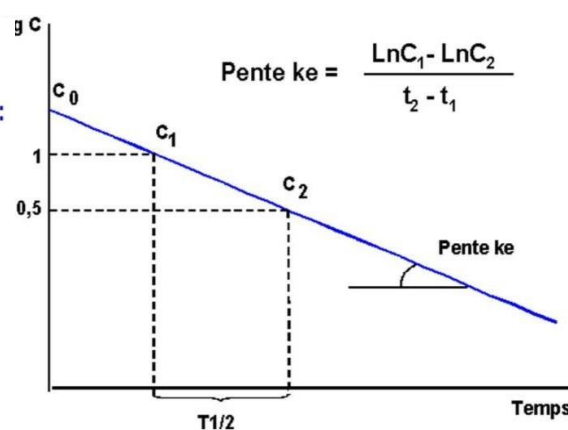
Pour $t = T_{1/2}$ et en passant en logarithme népérien:

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

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

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

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

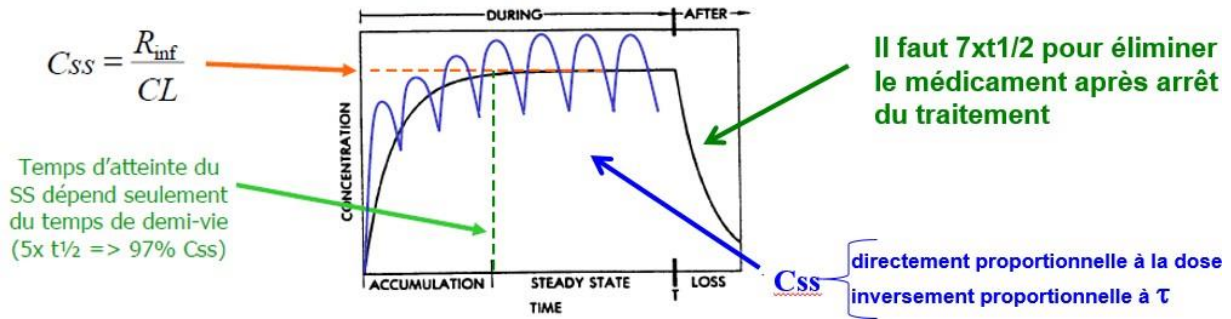


- La clairance joue sur la **dose**, mais demi-vie joue sur le rythme **d'administration**.
- La demi-vie est plus facile à interpréter sous forme logarithmique que décimale, que ce soit en graphique ou en calcul.

Apport de la demi-vie d'élimination en pratique clinique

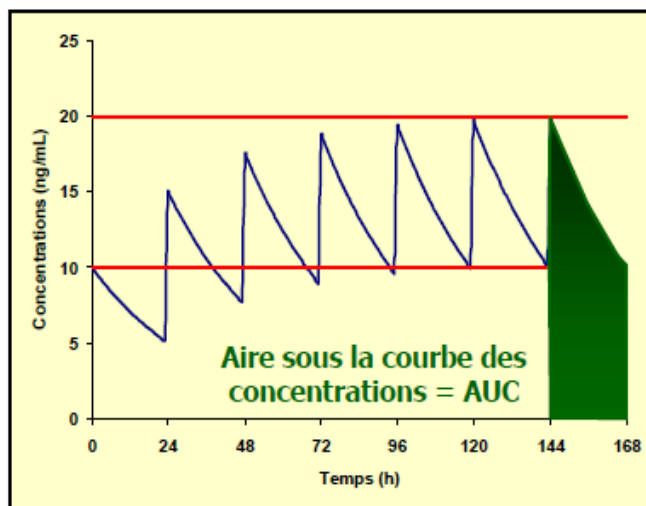
Pour mémoire, $CL = k_e \times V_d$, donc $T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$

- Prédire le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre (steady-state) lors d'une perfusion ou de prises répétées
- Prédire l'accumulation après prises répétées



- Il faut **5 demi-vies** pour atteindre l'état d'équilibre, nécessaire pour raisonner sur la bonne exposition d'un patient à un médicament.
- Quand on veut arrêter un traitement, il faut attendre **7 demi-vies** après la dernière administration pour considérer le médicament éliminé.
- La concentration à l'équilibre est **proportionnelle** à la dose administrée et au rythme d'administration.
- S'il y a une accumulation due à **des prises répétées**, il faut diminuer la dose administrée ou espacer les prises.

Définition d'une exposition cible

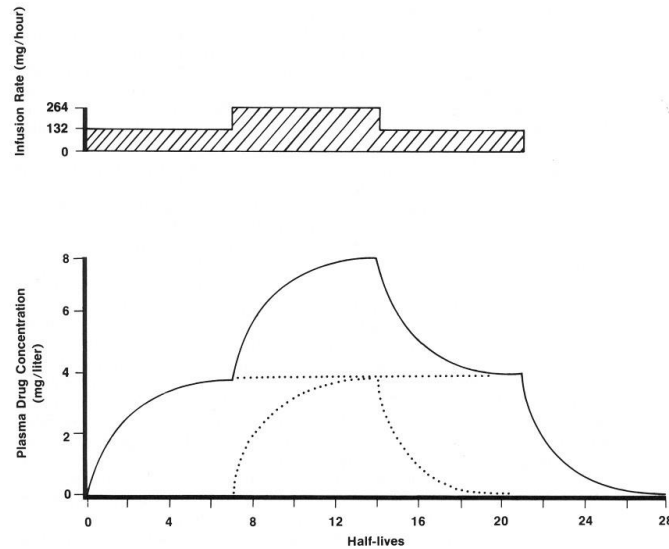


FENETRE D'INTERET



- ❖ On définit l'exposition au médicament en calculant l'aire sous la courbe une fois à l'équilibre.
- ❖ Il faudra se trouver dans la fenêtre d'intérêt : c'est là où le médicament est efficace et a une toxicité moindre. La fenêtre d'intérêt s'appelle aussi **l'index thérapeutique**.
- ❖ Il y a des médicaments avec des index thérapeutique très élevé pour lesquels il n'est pas difficile de connaître les posologies.
- ❖ D'autres médicaments (surtout ceux très efficaces dans des pathologies sévères) ont des index thérapeutiques très étroits : il faudra faire très attention à la posologie.

Administration de doses modifiées



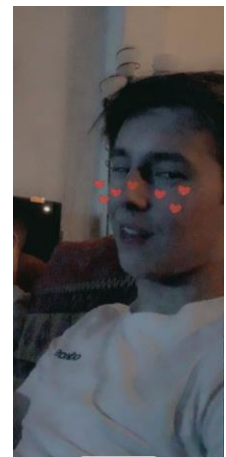
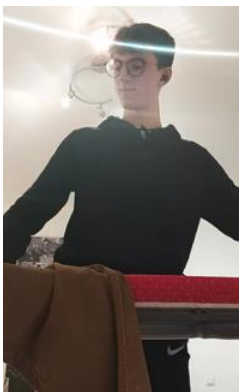
On souhaite réadapter la posologie d'un patient, car celui-ci était en surdosage, le temps nécessaire pour atteindre le plateau d'équilibre ne dépend que de la demi-vie d'élimination du médicament. Pour évaluer la nouvelle posologie il faut attendre le plateau d'équilibre, donc 5 demi-vies.

Finito pour la fiche, j'ai enlever quelques élément que je rajouterais dans la fiche finale. Vous allez voir au début vous allez rien comprendre au cours mais au bout de 3-4 lecture tout ira mieux. Le seul conseil que je pourrais vous donner c'est de trouver votre méthode de travail et de vous forcer au plus possible de comprendre vos cours et NE SURTOUT PAS les apprendre par cœur dès aout.

C'est le moment que j'attend depuis 1 ans : LES DEDICASSSES :

*Grosse dédiasses à mes BG de co-tut Nathanaël et Assyl avec qui vont vous faire kiffer cette merveilleuse matière qu'est la pharmaco
Dédiasses aussi à tous mes vieux et surtout ceux de la Grande dynasties qu'est la pharmaco : Romane, Anis, Louis qui ont fait un taff de ouf l'année dernière*

Dédiasses à quelques fréro Lucas, Bart, Arthur, Axel Le Fumier, Mathieu, Gecko le gitan, Leo l'hétéro très curieux et son garage, Paul et sa gadji de 50 ans, Helene et son baby et pour finir Kylian et la table en physique



Quelques photo pour finir le cours en beauté :