

SALUT À TOUS LES AMIS VOUS ALLEZ BIEN ? JE REVIENS AUJOURD'HUI POUR VOUS PROPOSER DU LOURDSSSSSS, UNE NOUVELLE FICHE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE. Je sais que c'est une période difficile mais ne lâchez rien c'est la que se fait la différence. Sur ceux, FOR WARRRRRRRRRRRRR !!!!!!! PS= pour rester dans le thème la fiche est sur la coupe du monde !!!!! PS: alors, dédiés à la roneiste Claire j'ai repris à balle sa présentation qui était juste topet ma évitez de perdre des heures de sommeil

PHARMACOCINÉTIQUE

1) APPORTS DE LA PHARMACOLOGIE

orsqu'un patient est malade, la prise de médicaments est souvent la solution pour le guérir. La finalité de la pharmacologie est de découvrir, développer, bien 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, l'administrer le médicament approprié, à la bonne dose / posologie pendant la bonne durée de traitement avec un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou un minimum d'effets indésirables.



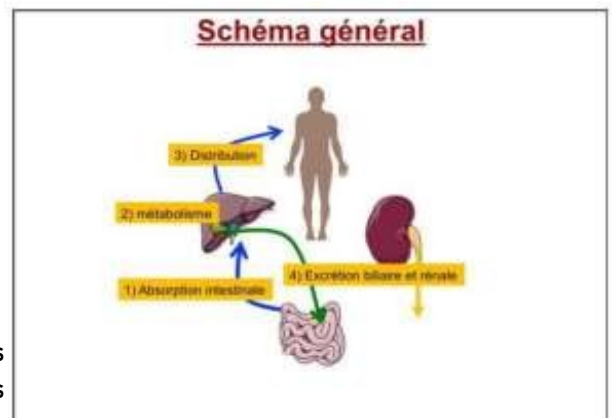
2) GENERALITES SUR LE DEVENIR D'UN MEDICAMENT DANS UN ORGANISME VIVANT

On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament au «parcours de santé» d'un principe actif devant atteindre une cible puis, disparaître. Ce parcours sera composé d'étapes dont le franchissement de certaines barrières et la pénétration dans certains liquides.

û

En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'Absorption de la molécule, sa Distribution dans l'organisme, son Élimination incluant les biotransformations ou Métabolisme et l'Excrétion (ADME).

Durant les différentes parties de ce cours, nous allons voir les différentes étapes du devenir du médicament, mais également les fortes variabilités de ces phases et enfin les moyens dont nous disposons pour les apprécier.



3) DEFINITIONS

→ PHARMACOCINETIQUE

Science qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme et repose sur la détermination/quantification de la concentration sanguine du médicament au cours du temps chez un individu.

Elle contribue à définir la relation dose-concentration et l'impact de facteurs comme l'âge ou les maladies sur les différentes phases du médicament (dans des études cliniques ou précliniques).

On pourrait la définir l'impact du corps sur le médicament.

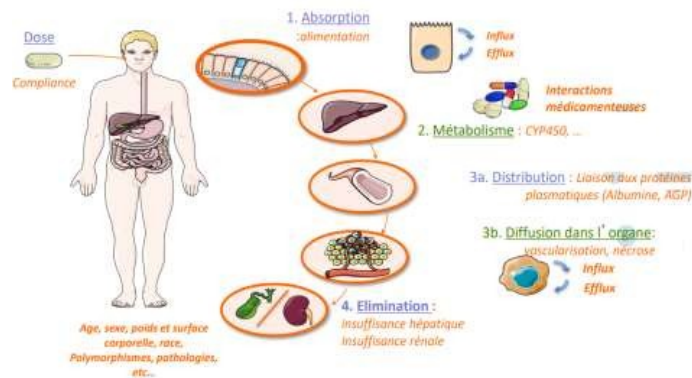
→ PHARMACODYNAMIE

Étudie les effets des médicaments sur leur cible (étude du médicament sur le corps) et en fonction des concentrations obtenues.

Précise donc la relation dose-concentration- effet thérapeutique ou effet indésirable.



4) FACTEURS POUVANT INFLUENCER LES DIFFÉRENTES PHASES



Premièrement l'observance : si le patient ne prend pas son médicament, difficile de vérifier l'impact du corps sur le médicament et des effets du médicament sur le corps puis chaque phase peut avoir une source de variabilité : par exemple, l'alimentation sur l'absorption du médicament (*Ex : le tacrolimus (immunosuppresseur), lorsqu'il est pris avec un repas on a une diminution d'environ 30% de l'exposition globale chez un patient*).

Il y a également les interactions médicamenteuses qui pourront avoir un impact sur le métabolisme du médicament mais également sur son élimination. On peut également voir une modification de la distribution du principe actif en cas de modification de la liaison aux protéines plasmatiques. Enfin en cas de pathologie, comme une insuffisance rénale, celle-ci pourra avoir un impact sur l'élimination du médicament.

I. Les étapes ADME

1) L'ABSORPTION

A) Aspects qualitatifs : notions préalables

L'administration d'un médicament par voie IV est réservée aux situations particulières où :

- Un effet rapide est recherché
- Pour les médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire (orale) car peu ou mal absorbés, quand les propriétés du médicament ne permettent pas son utilisation par voie orale
 - Ex : la vancomycine est un antibiotique qui n'est pas absorbé lorsqu'il est administré par voie orale, on l'utilisera donc par voie IV lorsque l'on veut agir sur un endroit bien particulier lors d'une infection systémique.

• **LES ÉTAPES D'ADME COEXISTENT DANS LE TEMPS** : la distribution ne commence pas uniquement lorsque l'absorption est terminée, on a vraiment une coexistence de l'ensemble des phases dans le temps

• L'étape d'absorption existe pour toutes les voies d'administration extravasculaire (orale, cutanée, intra-musculaire, pulmonaire,...). Elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale : cela dépend du mode d'administration du médicament

- Lorsqu'on injecte par voie IV l'absorption est totale, en revanche lorsqu'on utilise une administration extravasculaire (ex : per os) en fonction du médicament on pourra observer une fraction absorbée et une fraction non absorbée.



- **LES ETAPES A, D ET E NECESSITENT LE FRANCHISSEMENT DE BARRIERES PHYSIOLOGIQUES** (diffusion ou transport)
 - Passage de la molécule d'un site de l'organisme a un autre
 - Transfert a travers les membranes biologiques (transferts transmembranaires)

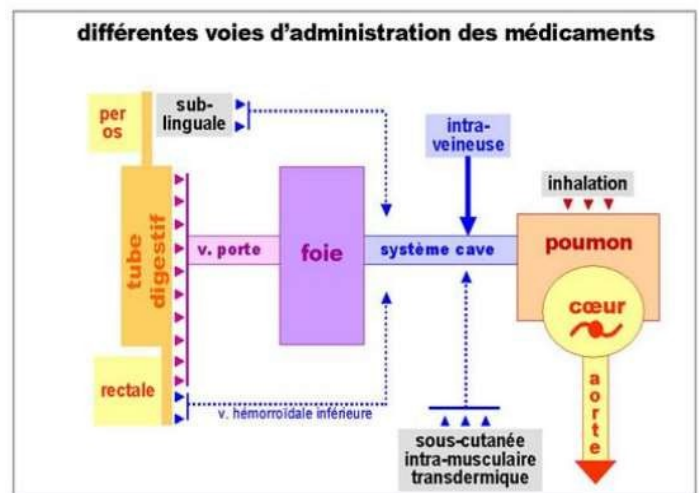
• La phase d'absorption peut être limitante (car peut être saturée) et l'étude de ce processus est indispensable pour chaque voie d'administration extravasculaire envisagée.

B) Les différentes voies d'administration

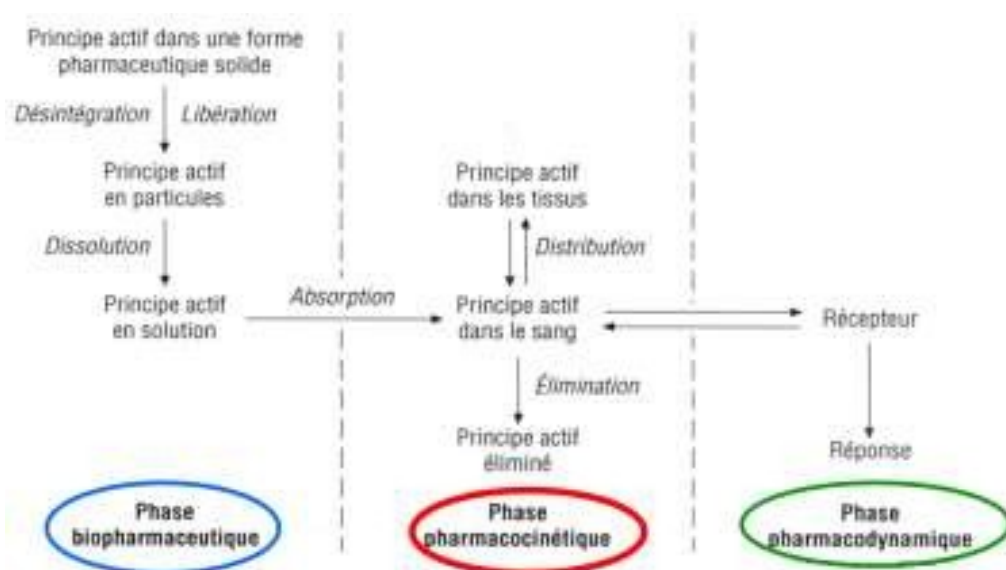
PAR VOIE GENERALE OU SYSTEMIQUE	PAR VOIE LOCALE OU IN SITU
<ul style="list-style-type: none"> → Intra-veineuse et intra-artérielle → Sous-cutanée (per os) et intra-musculaire → Nasale → Sub-linguale → Orale (per os) → Rectale 	<ul style="list-style-type: none"> → Inhalée (asthme) → Oculaire et intra-oculaire → Cutanée ou transdermique (sous Intra-articulaire et intrathécale l'arachnoïde)

Le choix dépend de:

- L'objectif thérapeutique (rapidité d'action, limitation des effets systémiques),
- Possibilités du malade
- Propriétés physico-chimiques et taille des molécules (résistance a l'acidité gastrique/enzymes digestives, franchissement des barrières capillaires ou intestinales...)
- Processus d'élimination de ces médicaments (sites des biotransformations).

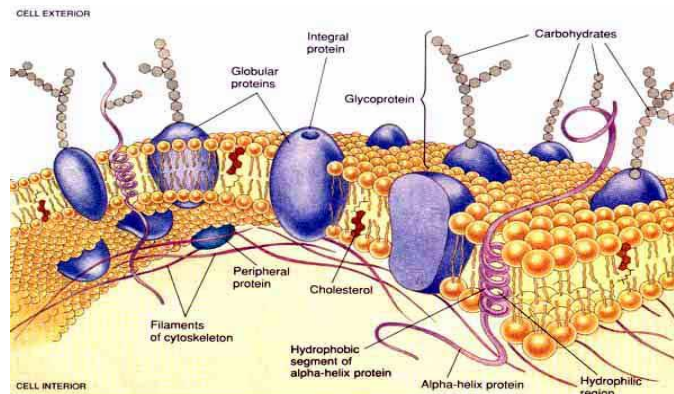


SCHEMA DES ETAPES A FRANCHIR PAR UN PRINCIPE ACTIF ENTRE SON ADMINISTRATION ET L'OBTENTION D'UN EFFET THERAPEUTIQUE



C) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

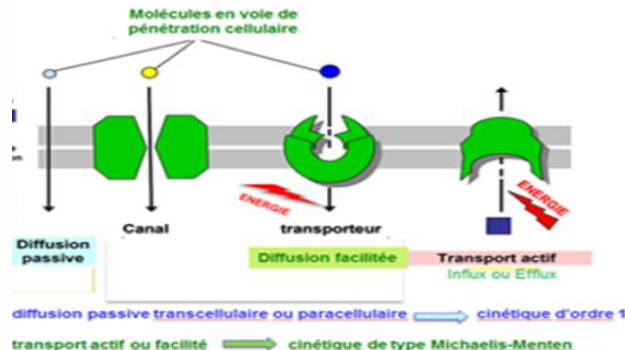
1. Notions préalables sur les transferts transmembranaires



Un médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour son absorption (sauf IV) et pour sa distribution dans l'organisme, afin d'atteindre sa cible moléculaire. Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer. La principale caractéristique d'une membrane biologique est sa grande lipophilie malgré des couches hydrophiles aux extrémités : cette propriété favorise le passage des molécules liposolubles.

2. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

Les possibles de pénétration laire des médicaments



@hugoguilletmet

"certes ce fut un accouchement difficile mais nous sommes restés organisés tactiquement je remercie mes parents qui ont fait un gros boulot"



A tout instant, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments de l'organisme ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière biologique ». 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. Cela va permettre de connaître les potentiels effets indésirables ou encore les potentielles doses à administrer.

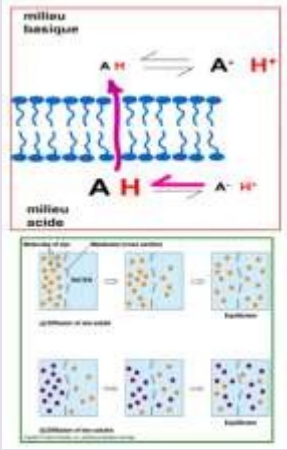
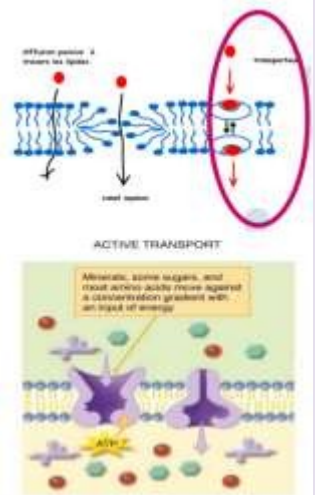


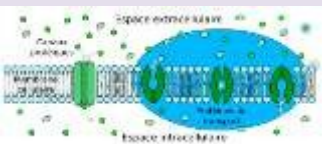
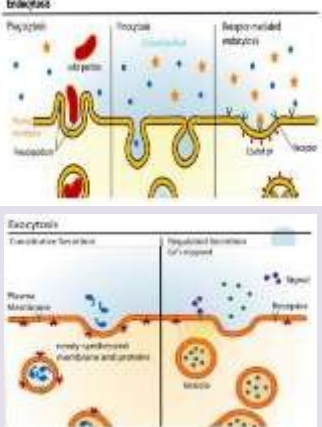
I. Les membranes cellulaires à l'origine de ces barrières pourront être éventuellement franchies grâce à différents mécanismes potentiellement utilisables par les médicaments.

II. Le franchissement qualitatif et quantitatif dépend :

- Des modalités de transfert transmembranaire (actif / passif)
- De l'irrigation des tissus concernés (débit sanguin = afflux, plus un tissu sera vascularisé, sera irrigué en sang, plus la concentration de la molécule sera importante au niveau du tissu)
- Des propriétés physico-chimiques du médicament (PM, degré d'ionisation, pKa).

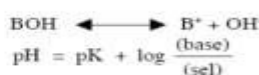
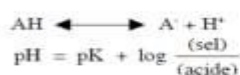
3. Les différents types de passages

<p>DIFFUSION PASSIVE</p>	<p>= LA + FREQUENTE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se fait SELON UN GRADIENT DE CONCENTRATION : les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles ne sont pas ionisées, ni liées aux protéines et de faible PM - Ce processus suit la loi de Fick : <ul style="list-style-type: none"> → Dépendant du poids moléculaire → Dans le sens du gradient de concentration → Non spécifique → Non saturable → SANS DEPENSE D'ENERGIE (pas besoin d'ATP) → Sans compétition entre molécules 	
<p>TRANSPORT ACTIF</p>	<p><i>En raison de leurs taille et / ou de leur coefficient de partage certaines molécules sont inaptes à traverser les membranes, elles nécessitent l'aide de transporteurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fait appel à un transporteur membranaire - INDEPENDAMMENT DU GRADIENT DE CONCENTRATION : <ul style="list-style-type: none"> → Spécifique → Saturable → ÉNERGIE fournie par hydrolyse de l'ATP → Compétition entre molécules : rend le passage parfois difficile, certaines molécules vont pouvoir inhiber ou induire ce type de transport → Inhibable - Présents au niveau de très nombreux tissus : <ul style="list-style-type: none"> → Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules <p><i>Ex : au niveau cérébral, on a une grande concentration de PGP qui va limiter la pénétration de certaines molécules au niveau du SNC</i></p>	

<p>DIFFUSION/ TRANSPORT FACILITE(E)</p>	<p>- Ce mécanisme de diffusion est facilité par des transporteurs membranaires.</p> <p>- Il correspond au passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport</p> <p>- Ce processus NE CONSOMME PAS D'ENERGIE et ne relève donc pas du transport actif.</p>	
<p>AUTRES MECANISMES POSSIBLES, EXCESSIVE MENT RARES</p>	<p>1) L'endocytose survient à la fois par la phagocytose et la pinocytose. C'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter la transferrine.</p> <p>2) Au cours de l'exocytose, la vésicule contenant les déchets est fusionnée avec la membrane plasmique afin d'éliminer son contenu (ex: libération des médiateurs (lymphocytes, neutrophiles))</p> <p>L'endocytose se réfère à la prise de matière à la cellule de l'environnement externe tandis que l'exocytose désigne l'exportation de matériel hors du complexe de Golgi via des vésicules de sécrétion dans l'environnement externe.</p>	

NOTIONS DE PHYSICO-CHIMIE (PH, PKA...), FORMES IONISEE ET MOLECULAIRE DES MEDICAMENTS

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 (figure 1.1.-3).

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
Colon	7 à 7,5

➤ FORME NON IONISEE = moléculaire = lipophile (diffusible)

➤ FORME IONISEE = hydrophile (peu ou pas diffusible) : si la molécule est sous forme ionisée, elle sera plus hydrophile et ne passera donc pas la barrière

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

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

Lorsque les deux formes sont en équilibre, $[\text{Forme non ionisée}] = [\text{Forme ionisée}]$
 $\text{pH} = \text{pK}_a$ (car $\log 1 = 0$)

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

Ce rapport va permettre de calculer les concentrations de forme soit acide, soit basique ce qui va nous permettre de déterminer à partir de quel lieu l'absorption sera maximale dans le corps pour une molécule.

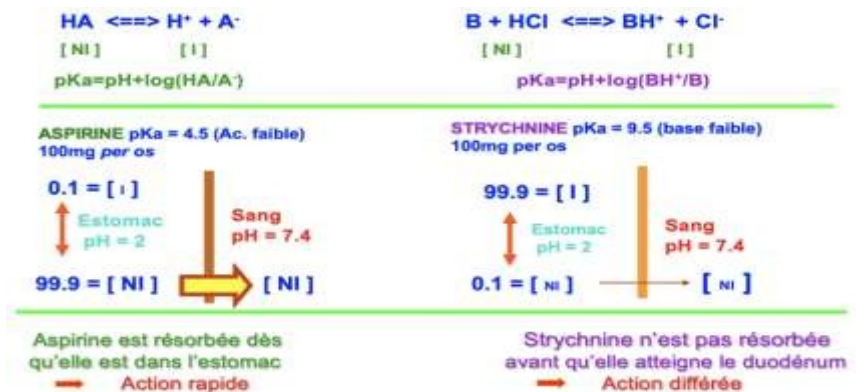
➔ Ex : nous pouvons savoir si une molécule pourra passer dans le lait et sera déconseillée pendant l'allaitement ou encore à quel niveau de l'intestin une molécule sera absorbée

LIPOSOLUBILITE DES ACIDES ET BASES FAIBLES : EXEMPLES D'APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE

1) L'aspirine est un acide faible, avec un pKa à 4,5 : lorsqu'elle se situe dans l'estomac, le pH du milieu sera inférieur à son pKa, elle sera majoritairement sous forme non ionisée. Elle pourra donc être absorbée (absorption intense), passer les barrières membranaires et pénétrer au sein de la circulation sanguine.

2) La strychnine est une base

faible, avec un pKa à 9,5 : elle ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac (absorption minimale) car le pH de l'estomac est proche de 2 (sécrétion d'acides importante). Elle se retrouve majoritairement sous forme ionisée (99,99%) : seulement 0,1% sera sous forme non ionisée et pourra passer à travers la membrane. En revanche, le pH va s'alcaliniser au niveau de l'intestin et plus on va descendre dans l'intestin plus le pH sera basique et plus l'absorption de la strychnine sera maximale.



D) Absorption entérale

1. Administration orale = per os

➤ Avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament :

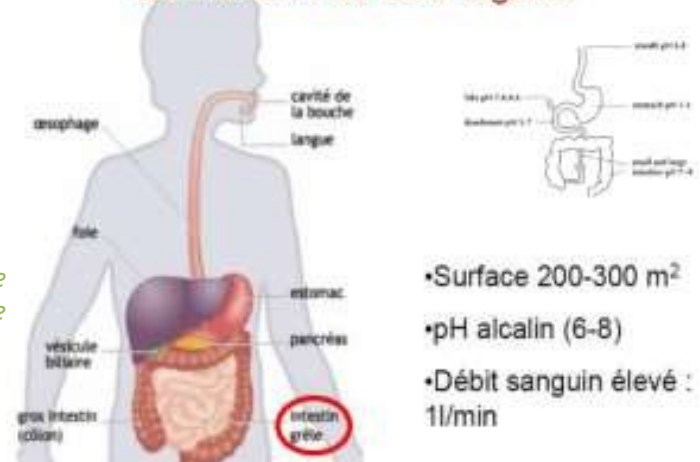
- ➔ Peut être dégradé dans la lumière du tube digestif (si sensible à l'acidité, niveau estomac)
- ➔ Doit franchir la barrière entérocytaire

- Ex : la vancomycine ne passe pas cette barrière et donc ne sera jamais absorbée lorsqu'elle est prise par voie orale

➔ Doit traverser le foie (hépatocytes et sécrétion biliaire) :

- Effet de 1^{er} passage hépatique : les molécules, une fois administrées et absorbées au niveau intestinal, vont entrer dans la circulation sanguine, mais seront rapidement dégradées par le foie avant même d'atteindre le site d'action

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



- Surface 200-300 m²
- pH alcalin (6-8)
- Débit sanguin élevé : 1l/min

➤ Processus complexe impliquant :

- ➔ Le franchissement de membranes
- ➔ Une possible dégradation éventuelle par les enzymes extra et intracellulaires
- ➔ Une possible activation par les enzymes (prodrogue)

➔ CARACTERISEE PAR LA BIODISPONIBILITE ORALE



2. La Biodisponibilité

a) Définition

• La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée du médicament qui va être absorbée et atteindre la circulation sanguine générale pour une voie d'administration donnée et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

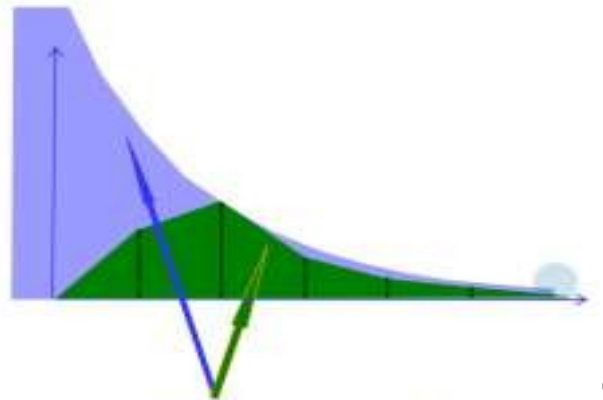
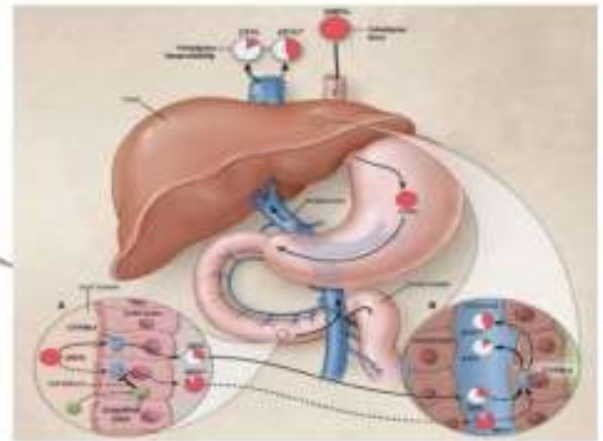
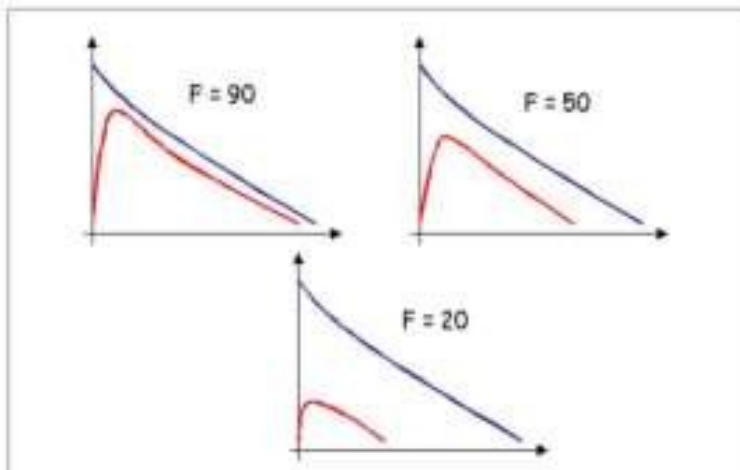
→ Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée,...

• Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnés) :

→ de 0 (médicament non absorbé)
→ à 100% (médicament totalement absorbé)

Pour calculer la biodisponibilité :

On prend le même médicament, avec une forme IV de référence forme galénique qu'on veut tester, à la même dose. On compare les surfaces sous la courbe (AUC) de la voie qu'on teste et de la référence qui est l'IV car la biodisponibilité est de 100, et la comparaison des 2 va nous donner la biodisponibilité.



et la

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

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

b) Biodisponibilité absolue/relative

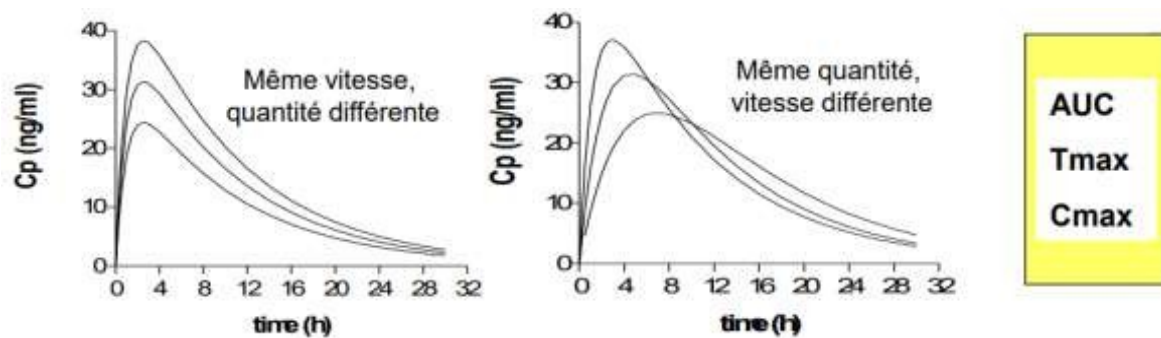
→ **Biodisponibilité Absolue** = quelle que soit la voie d'administration, elle sera comparée à la voie IV (référence)

→ **Biodisponibilité Relative** = permet de comparer 2 formes galéniques non intraveineuses entre elles

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

$$\text{FR} = \frac{\text{Dose forme de référence} \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}} \times 100$$

c) Biodisponibilité/bioéquivalence (génériques)



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. Le but est que le générique soit de même biodisponibilité que la molécule princeps.

Lorsque deux formes pharmaceutiques ont une biodisponibilité équivalente (=bioéquivalence), cela veut dire que AUC, Tmax (temps ou la concentration est max) et Cmax de leurs PA sont très similaires.

3. Contre-indications (absolues ou relatives) de la voie orale

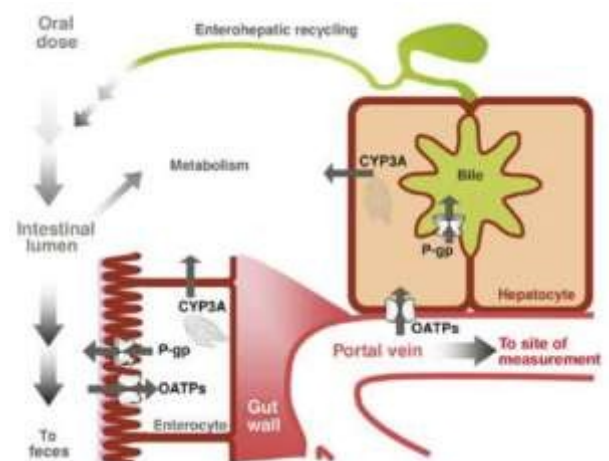
D'ORDRE PATHOLOGIQUE	D'ORDRE PHARMACOLOGIQUE
<ul style="list-style-type: none"> → Certaines pathologies intestinales (ileus, ischémie intestinale...) → Résidus gastriques → Nausées et vomissements → Syndrome de malabsorption → Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%). 	<ul style="list-style-type: none"> → Interactions avec certains médicaments: pansements gastriques, modificateurs du pH gastrique... sur ou sous exposition au médicament → Cations bi ou trivalents (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec quinolones, tétracyclines...

4. Effet de premier passage hépatique (absorption digestive)

• Perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile)

Petites explications bonus du prof :

Le médicament, lorsqu'il sera pris par voie orale, va arriver au niveau de l'intestin et sera absorbé au niveau des entérocytes avec passage de la membrane, via transporteur facilité ou actif. Il sera déjà métabolisé au niveau des entérocytes (présence de CYP3A par exemple) mais une partie va également passer jusqu'à la circulation sanguine. Lorsque l'on prend par voie orale un médicament, il va arriver directement au niveau de la veine portale. A ce niveau, il y aura absorption et passage au niveau des hépatocytes : il va y avoir un grand nombre de métabolismes qui vont se mettre en place -> perte du médicament avant même son arrivée au niveau du site d'action de ce médicament.



• Caractéristiques :

- ▢ **Système enzymatique**
- ▢ **Variable**
- ▢ **Déterminé génétiquement**
- ▢ **Sensibles aux facteurs environnementaux**

- ▢ **Prodrogues en médicaments actifs (codéine qui sera métabolisée en morphine bcp + puissante, azathioprine...)**

Médicaments actifs en métabolites (inactifs, toxiques...)

▢

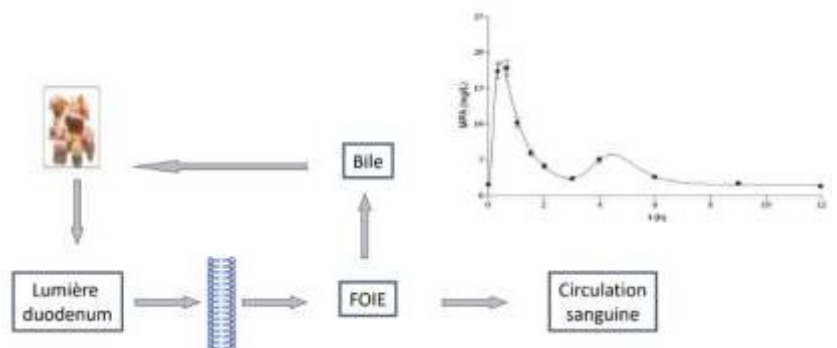


5. Cycle entéro-hépatique (absorption digestive)

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

Petites explications bonus du prof :

Lorsqu'un médicament est absorbé par l'intestin, il va passer la membrane, il va passer par le foie : une partie va atteindre la circulation sanguine et une autre partie va passer par la bile et être réabsorbé/éliminé au niveau de l'intestin et donc il va avoir une nouvelle forme circulante qui peut être réabsorbé c'est ce que l'on observe sur cette courbe.



Ex : Cellcept (médicament immunosuppresseur) : on va avoir une première absorption qui va se faire au niveau du pic, après on voit les phases de distribution, d'élimination du médicament et on voit un rebond entre 4-6 h :

- ➔ En fait, une fois que le médicament sera dans la circulation sanguine, à chaque fois qu'il va passer niveau du foie, le médicament sera capté, passera dans la bile, passera de la forme glycurono-conjuguée à la forme libre au niveau de la lumière du duodénum et sera réabsorbé dans la circulation sanguine, repassera par le foie et ainsi de suite. C'est pour cela qu'on obtient ce rebond alors que le médicament n'a pas été pris depuis 4-6 h.

E) Voies parentérales

1. Intérêt et Limites des voies parentérales

➤ AVANTAGES

- Elles permettent une posologie précise
- Effets très rapides, dans le cas de la voie IV ils sont immédiats.
- Elles permettent d'éviter l'effet du 1er passage hépatique.
- Administration chez les malades inconscients et non coopérants (comateux).
- Administration des médicaments non résorbables par voie orale ou détruits par cette voie (ex: la pénicilline) ou irritants pour la muqueuse digestive.

➤ Inconvénients:

- Parfois douloureuses.
- Personnel qualifié.
- Le malade ne peut que rarement pratiquer lui-même les injections.
- Disposer d'un matériel stérile.
- L'association de plusieurs produits dans la seringue est à déconseiller (risqué d'incompatibilités)

Petites explications bonus du prof :

- La vancomycine n'est pas absorbable par voie orale alors que la pénicilline est juste détruite par l'acidité de l'estomac
- « Personnel qualifié » = infirmier, sage-femme, médecin (et il faut que ce personnel soit disponible)
- Très déconseillé de mélanger plusieurs médicaments au sein d'une même seringue car risques d'incompatibilité, risques de complexification et de sédimentation
 - o 1 médicament/seringue au lieu de mélanger tout en même temps, et donc cela veut dire plusieurs administrations chez le patient

2. Voies d'administration parentérales

- Obligatoire pour les médicaments non absorbés et/ou inactivés dans le TD (vancomycine, pénicilline, insuline, héparine)
- Situations où l'administration orale n'est pas possible ou pas fiable
- Inconvénients: risque septique, intolérance locale, douleur
 - ➔ Création d'un point douloureux : sécrétion d'éosinophiles puis d'histamine -> réaction allergique au niveau de l'administration
- Problème des personnes alitées, des petits enfants et des sujets âgés (IV, IM)

a) Voies parentérales disponibles en injectable

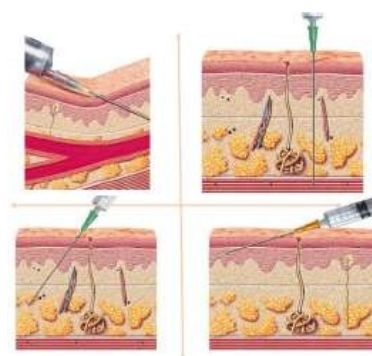
- **Voie intraveineuse IV** = directement dans le compartiment central, dose administrée connue, **SITUATION D'URGENCE**
- **Voie intramusculaire IM** ou voie sous-cutanée SC (auto-injections) : héparine, insuline
 - ➔ Injection d'un petit volume de solution concentrée : si on injecte 10 ml en sous-cutané, ça fera une grosse poche de solution qui fera extrêmement mal
 - ➔ La vitesse d'absorption dépend de la solubilité et du débit sanguin dans le tissu concerné (muscle > tissus sous-cutanés)
 - o Ex : Cabotegravir et Rilpivirine : médicaments long-acting utilisés dans le traitement du VIH, avec une administration intra musculaire dans des solutions un peu huileuses. On va avoir un délitement lent de ces molécules dans la circulation sanguine et donc une concentration qui fluctue. On va pouvoir administrer le médicament de manière bcp moins fréquente que si le patient le prenait par voie orale.
- **Voie intra-artérielle** : concentration plus élevée dans un territoire pendant la durée de la perfusion (cancérologie), explorations (artériographie)
- **Voie sous-arachnoïdienne**: rachianesthésie (utilisé pour les césariennes), antibiothérapie, anticancéreux pour avoir action locale et éviter effets indésirables systémiques
- **Voie intrapéritonéale** : absorption par une surface de 1-2 m² de surface épithéliale
- **Voie péridurale** : anesthésie du petit bassin (accouchement) et des membres inférieurs

b) Voies parentérales en pratique

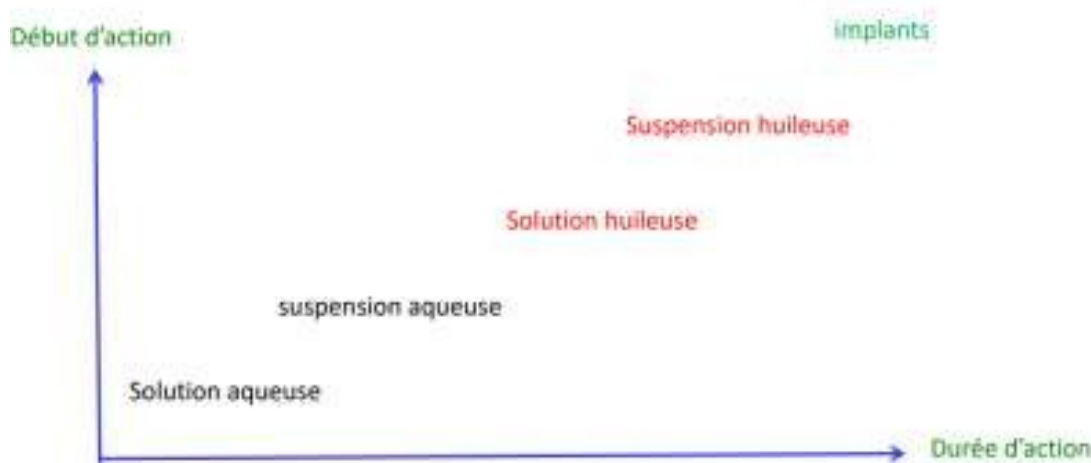
Schéma 1 (en haut à gauche) : intravasculaire ou intra- artériel

Schéma 2 (en haut à droite) : intra musculaire, on pique droit

Schéma 4 (en bas à droite) : voie sous-cutanée, angle + aigu pour libérer juste sous la peau, vitesse d'absorption moins rapide



➤ Durée d'action de la voie parentérale fonction de la forme galénique



Solution aqueuse < suspension aqueuse < solution huileuse < suspension huileuse < implants
(du + ou - vite absorbé, de la durée d'action la + a la - faible, du + au - vite éliminé)

Implants ? Ex : implant oestroprogestatif dans le biceps comme moyen de contraception chez les femmes, qui va libérer de manière constante des hormones durant plusieurs années.

c) Administration par voie cutanée (crèmes)

▪ Administration :

➔ Topique : traitements dermatologiques

➔ Ou systémique : quelques substances à haut coefficient de pénétration (petit poids moléculaire, liposolubles)

○ Ex : nitroglycérine (patch, provoque vasodilatation), œstrogènes (crème), nicotine (patch) et autrestoxiques : organophosphorés, DDT (plutôt utilisé à des fins criminelles)

▪ Absorption très dépendante de l'état normal ou pathologique de la peau ! La peau lésée ou malade peut augmenter fortement la résorption de certains PA et favoriser l'apparition d'effets indésirables ! (Attention par exemple aux effets systémiques des corticostéroïdes topiques)



d) Administration par voie des muqueuses/transmuqueuses

VOIE SUBLINGUALE (PERLINGUALE)	A la différence du per os, évite l'EPPH	
VOIE RECTALE (miam)	<ul style="list-style-type: none"> - Irritation possible de la muqueuse - Elle aussi évite l'EPPH - Permet de shunter partiellement (environ 30 %) le tube digestif et les effets des sucs gastriques, passage rapide mais erratique dans le système porte par les veines hémorroïdaires inférieures - Utile pour les médicaments sensibles aux sucs digestifs - Emploi fréquent en pédiatrie (convulsions, fièvre élevée) 	
VOIE VAGINALE VOIE UTERINE	<ul style="list-style-type: none"> - Ovules (mycose) - Stérilets + hormones - Traitements locaux (antifongiques...) 	
VOIE TRANSDERMIQUE OU PERCUTANEE	<p>Apport percutané du médicament au contact de la peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patch de divers médicaments et hormones (œstrogènes à la ménopause), apports continus du médicaments, libération progressive - Effets majorés chez le nourrisson - Utilisable pour la vaccination 	
VOIE OCULAIRE VOIE CONJONCTIVALE	<ul style="list-style-type: none"> - Collyres, pommades, bains oculaires - Effets locaux mais effets systémiques possibles (bétabloquants, sympathomimétiques...) 	
VOIE AURICULAIRE	Gouttes antalgiques pour les otites douloureuses	
VOIE NASALE	<p>Par le nez LOLLLLLLLLLLLLLLLLLL</p> <p>➤ Essentiellement locale mais aussi générale insuline... (finesse de la muqueuse)</p>	

e) Administration par inhalation

• Voie bronchique :

- Aérosols ou microparticules qui se déposent sur les muqueuses bronchiques
- Topique pour bronchodilatateurs (asthme) et broncho/vasoconstricteurs
- Systémique : nicotine !

• Voie pulmonaire (alvéolaire) :

- Utilisation "locale" possible (antibiotiques et mucoviscidose)
- Très grande surface et perfusion sanguine très importante => absorption potentiellement très rapide des gaz ou substances volatiles (utilisation clinique : surtout gaz anesthésiques, mais aussi important pour toxiques gazeux!)

• Voie nasale :

- Essentiellement locale mais aussi générale insuline... (finesse de la muqueuse)

- Ex : dans le rhume pour décongestionner le nez



Résumé : ++++++

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, alités, anticoagulants, faible volumes.
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100%	Utile 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 hépatique

Petites explications bonus du prof (GRAVE UTILE I'M CHOQUÉ) :

- Soluté huileux = possible augmentation viscosité sang et donc création embolies, caillots
- En IM, on évite personnes âgées car ont beaucoup moins de muscles, patients alités car on veut éviter provoquer traumatisme musculaire, anticoagulants pour éviter hémorragie niveau musculaire lors administration
- Intolérance locale = réactions allergiques
- Intra rectale : si enfant fait crise convulsive on va administrer valium (Diazepam) pour avoir action rapide du sans EPPH important donc on a effet important directement

3) LA DISTRIBUTION

- La distribution est le processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes.
 - Répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes
 - À partir du compartiment vasculaire (=compartiment central)
 - Donc, phénomène à deux niveaux:
 - Distribution sanguine ou plasmatique (vasculaire)
 - Diffusion dans les tissus (tissulaire)
- Le paramètre pharmacocinétique qui décrit le processus de distribution d'un principe actif dans l'organisme est le volume apparent de distribution VD/F.
- Décrit la vitesse et l'importance de la distribution tissulaire d'un médicament
- Est déterminée essentiellement par la dissolution dans les graisses et la liaison aux protéines plasmatiques
- Intérêt de la détermination du VD/F?
 - Permet de comprendre les différences dans la rapidité d'action
 - Explique la rémanence (et la toxicité de certains médicaments)
 - Ex : le THC (molécule active du cannabis), liposoluble : quand on va ingérer du THC elle va se distribuer et se stocker au niveau graisse et en cas lipolyse elle va pouvoir être relarguée de manière opportune
 - Oriente le choix d'une molécule en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique (récepteurs)
 - Influence la demi-vie d'élimination d'un médicament
- La distribution d'un médicament sera, comme pour l'absorption, impactée par différents facteurs, notamment :
 - Les caractéristiques d'un médicament à passer les barrières transmembranaires :
 - soit par diffusion simple si suffisamment lipophile
 - soit par transport facilité ou actif
 - Perfusion tissulaire : si un tissu est peu vascularisé, peu de chances que la molécule diffuse dans ce tissu
 - Fixation réversible du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires

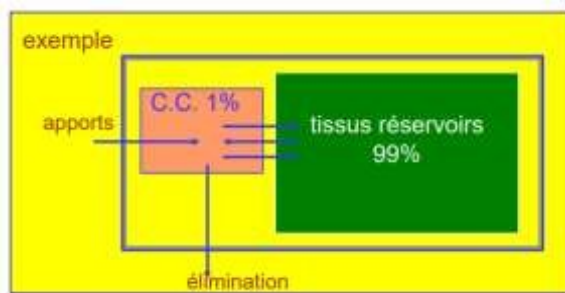


A) Volume (apparent) de distribution

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 (dans les tissus).

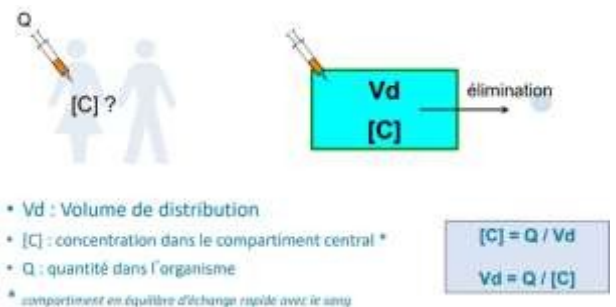
Certaines molécules ont des VD de plusieurs centaines voire plusieurs milliers de litres : par exemple le VD de la chloroquine est de 20 000 L alors que le corps humain n'a un volume extra vasculaire que d'environ 70L

→ Le VD, quand il est grand n'est en fait que théorique



Lorsque deux individus prennent une quantité Q d'un médicament, on observe des concentrations dans le compartiment central qui peuvent différer entre ces deux individus. Cela peut s'expliquer en partie par le volume de distribution.

→ Ex : alcool : si on prend deux individus qui ne boivent pas fréquemment et qu'on leur fait boire une bière, l'éthanolémie entre ces deux individus sera différente en partie à cause de leur VD. On aura des éthanolémies beaucoup plus importantes pour des petits gabarits et des éthanolémies moins importantes pour des gabarits plus importants.



- Vd : Volume de distribution
- [C] : concentration dans le compartiment central *
- Q : quantité dans l'organisme
- *compartiment en équilibre d'échange rapide avec le sang

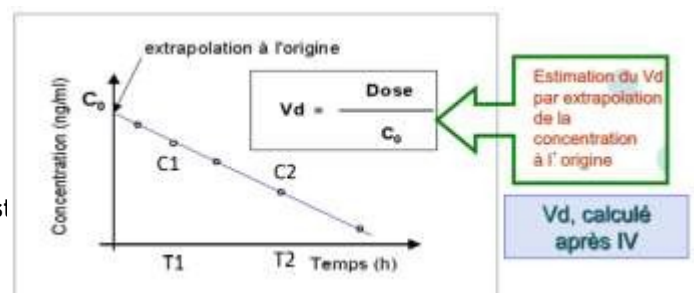
Formules à retenir pour le jour du concours ++Le

volume de distribution peut être obtenu :

- Graphiquement avec

$$Vd = \text{Dose} / C_0$$

(pour un système monocompartimental = le médicament se distribue)
C₀ = concentration à l'origine déterminée graphiquement en extrapolant la droite



Pour une injection IV, on considère que la C₀ est équivalente à la concentration maximale.

- Par résolution d'équation, selon la formule suivante avec

$$Vd = CL / k_e$$

k_e = pente d'élimination = (C₁ - C₂) / (T₂ - T₁) et CL = clairance

B) Distribution sanguine

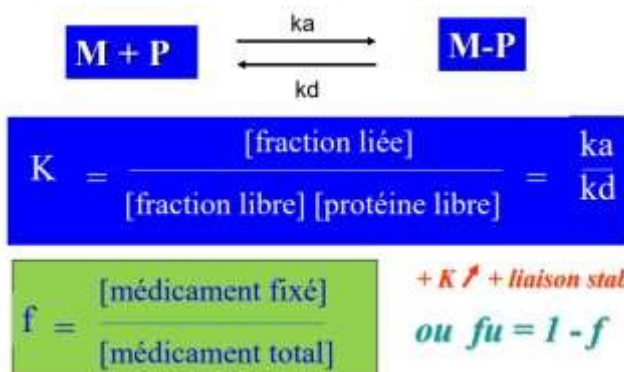
- Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous 2 formes :
 - Liée aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques
 - Non liée = libre, correspondant à la forme hydrosoluble du médicament
- La liaison aux protéines plasmatiques ne concerne pas tous les médicaments
- Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exceptions) réversible :
 - Équilibre dynamique

→ Loi d'action de masse



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

1. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques



k_a = cste association

k_d = cste dissociation

$[]$ = « concentration »

f = fraction liée

→ + K est important + la liaison à la protéine sera dite stable et donc difficile à casser

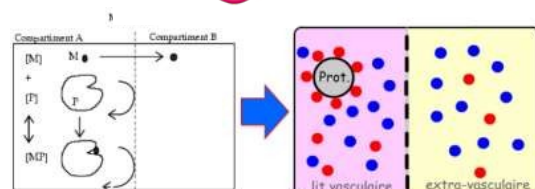
→ On pourra déterminer assez facilement le pourcentage de forme libre d'un médicament avec f_u = fraction libre = $1 - f$ et grâce à f_u on pourra déterminer la fraction de médicament potentiellement actif

2. Liaison aux protéines et passage transmembranaire

À l'état libre, c'est-à-dire 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 comme l'albumine (ou aux protéines tissulaires) ne les traversent pas

Les molécules en rouge sont fixées au niveau de la protéine et du fait de la taille de la protéine, il est difficile de passer à travers la barrière et donc se retrouver au niveau du compartiment extra vasculaire.



Le Tutorat c'est fait par des rats pour des rats, c'est pas fait pour être repris par des groupes privés et revendus 7k sous peine de sanction (non)

• Caractéristiques de la liaison :

- ⇒ Rapide (quelques secondes)
- ⇒ Réversible (très grande majorité des médicaments)
- ⇒ Plus ou moins spécifique (*certaines molécules vont préférentiellement se fixer sur l'albumine d'autres sur l' α -1 glycoprotéine acide par exemple*)
- ⇒ Parfois saturable (au bout d'un certain moment on aura atteint le stock de fixation aux protéines et donc on va avoir une concentration libre qui sera stable) et soumise à compétition



Petites explications bonus du GOATTTTTT :

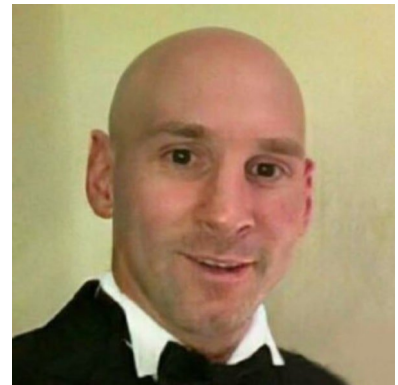
- Biotransformable et éliminable = métabolisé hépatiquement et éliminé au niveau rénal ou par la bile
- « Libéré progressivement » -> sous forme libre selon loi action masse et non métabolisable et éliminable car liée aux protéines

• Liaison aux protéines plasmatiques :

- ⇒ Dépendent du pH sanguin :
 - Attention aux modifications de fraction libre en cas d'acidose ou d'alcalose : déséquilibre de la forme libre vers la forme liée ou inversement
- ⇒ Taux de liaison aux protéines plasmatiques très variables :
 - La fraction libre peut varier entre 0.1 % et 100 %

➤ Exemples de protéines plasmatiques qui lient les médicaments:

- Albumine : fixe de très nombreuses substances
- α -1 glycoprotéine acide : substances basiques
- Transcortine : cortisol
- γ globulines, lipoprotéines



• Conséquences de la fixation:

- ⇒ Diffusion tissulaire retardée, plus lente, moins importante
 - Sauf si affinité tissulaire supérieure
- ⇒ Prolongation du temps de présence dans l'organisme

• Intérêts en pratique :

- ➔ Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques (*syndrome néphrotique = fuite des protéines plasmatiques au niveau des urines, les molécules fixées seront éliminées et on aura donc une exposition moindre au médicament pouvant entraîner perte d'efficacité, cirrhose, dysgammaglobulinémies...*)

➔ Risque d'interactions médicamenteuses :

Le Tutorat c'est fait par des rats pour des rats, c'est pas fait pour être repris par des groupes privés et revendus 7k sous peine de sanction (non)

- Impact modéré si c'est le seul processus concerné
- Pertinence clinique si processus d'élimination altéré également (par le médicament interfèrent lui-même ou altération physiopathologique)
- Si 2 médicaments avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation : l'une va se fixer préférentiellement sur les protéines plasmatiques car elle aura une affinité + importante et va donc laisser l'autre sous forme libre qui aura un effet pharmacologique bcp + important que celui voulu de base

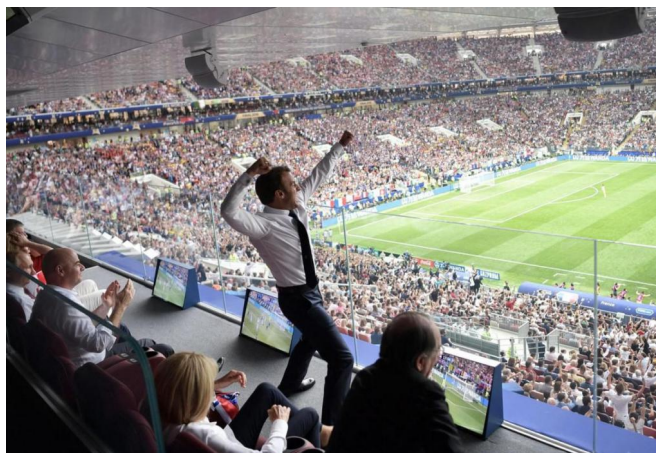
C) Distribution tissulaire

- Le médicament doit atteindre son site d'action pour produire l'effet pharmacologique
- Il atteindra tous les tissus dans lequel il est capable de diffuser (stockage ou effets latéraux voire toxicité)
- La forme libre peut diffuser dans les tissus selon:
 - Affinité respective tissus - protéines plasmatiques
 - Affinité particulière : accumulation tissulaire
 - Caractéristiques du PA : poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage (si la molécule est hydrophile ou lipophile),...
 - Irrigation des organes
 - Structure de la barrière tissulaire (présence ou non)
- Certains tissus sont mieux "protégés" que d'autres :
 - Protection efficace des organes et tissus :
 - Le SNC (barrière hémato encéphalique ou le site d'action est derrière cette barrière)
 - 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 lipophilie et à son affinité pour certains transporteurs
 - Ex : Les différences dans le début et la durée de l'action de la morphine (plutôt hydrophile/hydrosoluble) et du fentanyl peuvent s'expliquer par le fait que le fentanyl est 100 x plus liposoluble que la morphine
 - Testicules ...
 - Administration in situ parfois nécessaire



- Protection relative :
 - Le placenta : filtre/évite le passage in utero de certaines molécules et donc leurs impacts sur le fœtus

Relatif car filtre uniquement certaines molécules alors que d'autres vont pouvoir passer librement in utero



I. LE METABOLISME

A. Définition

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

B. Biotransformations

2) Réactions mises en jeu

- On distingue deux types de biotransformations :

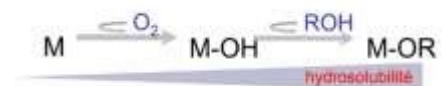
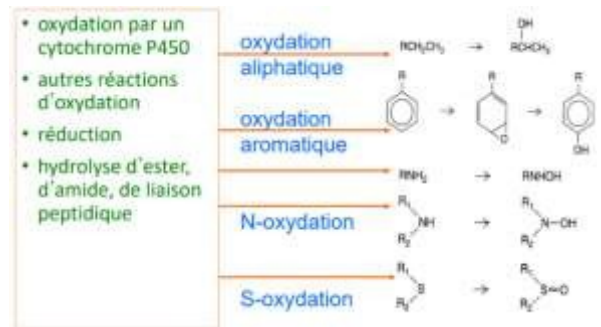
→ Réactions de phase I/ de fonctionnalisation : oxydation,

réduction, hydrolyse

- Création ou modification d'un groupement fonctionnel

→ Réactions de phase II/ de conjugaison (acide glucuronique, acétyl...)

- Le médicament se lie à une molécule endogène

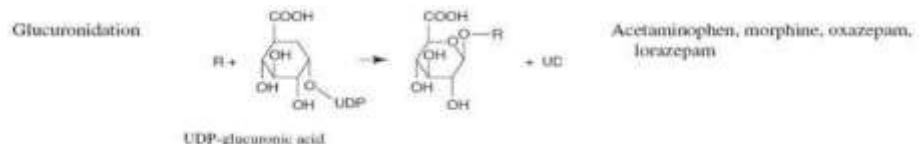


- Ces réactions peuvent être indépendantes ou couplées : si elles sont couplées, la phase de fonctionnalisation est la 1ère phase de métabolisme. Les métabolites obtenus pourront, dans un 2ème temps, subir une réaction de conjugaison.

3) Enzymes des réactions de conjugaison

- UDP-glucuronyl-transférases : (new) principalement celles-ci qui vont glucuronocoupler les molécules afin de les rendre plus hydrosolubles

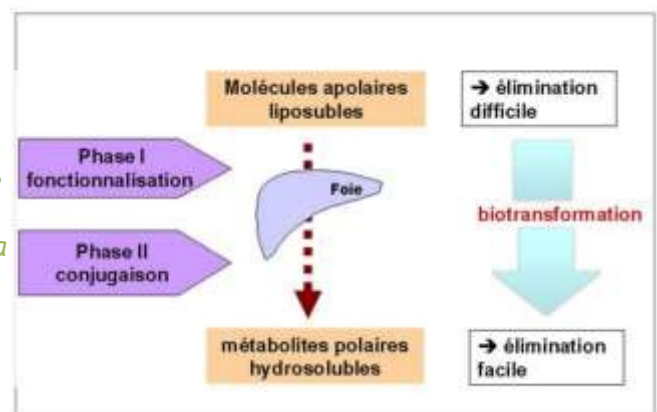
→ Classification similaire (ex.UGT1A1*28)



- Sulfo-transférases
- N-acétyl-transférases
- Glutathion-S-transférases

SCHEMARECAP :

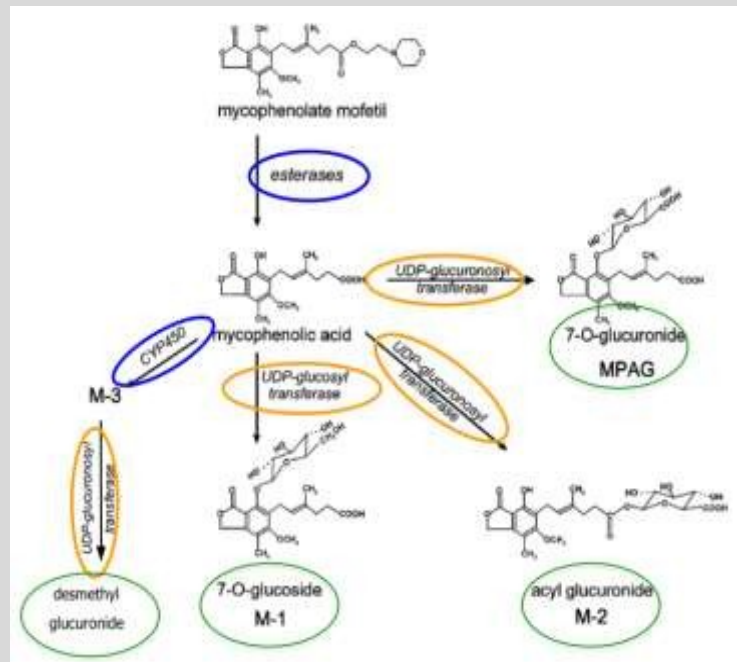
On part d'une molécule apolaire, liposoluble et qui va avoir une difficulté à être éliminée. Lorsqu'elle va passer dans le foie, elle va subir les premières étapes de biotransformation (dite de fonctionnalisation) avec l'ajout de groupements rendant la molécule beaucoup plus hydrosoluble, puis on va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



4) Vue d'ensemble, rappel et précision (NEWWWWW WTFEEEEEE)

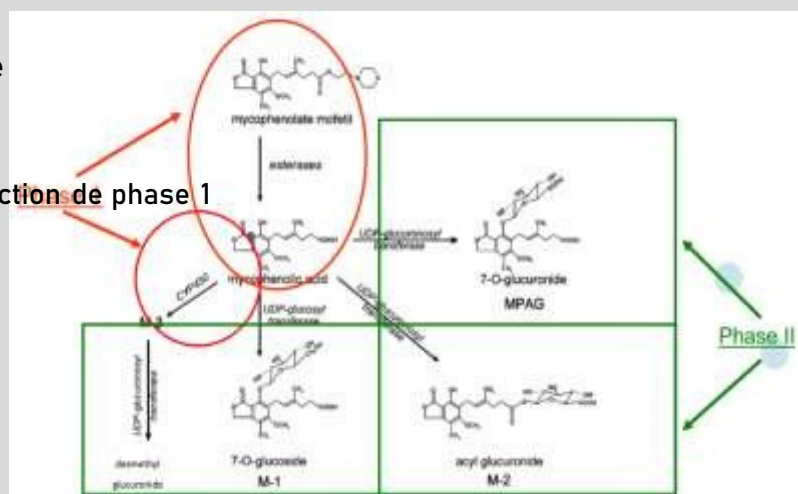
Le mycophénolate mofétil :

- ➔ Anti métabolique utilisé en transplantation comme immunosuppresseur
- ➔ Lorsque le patient va prendre le mycophénolate mofétil ,il est sous forme de prodrogue et va être hydrolysé par des estérases au niveau intestinal pour être sous forme d'acide mycophénolique afin d'être absorbé
 - Une partie de cet acide mycophénolique va être métabolisée au niveau des cytochromes p450 afin de donner le métabolite M-3, puis il sera glucurono-conjugué



- ➔ Il peut y avoir directement une glucuronoconjugaison (qui est cette fois-ci le métabolisme principal) avec cette fois-ci la création du MPAG
- ➔ On peut également avoir d'autres types de glucuronoconjugaisons, avec par exemple la création du métabolite M-1 ou du métabolite M-2
- ➔ Dans le métabolisme du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique :

- La partie issue de l'hydrolyse de la fonction mofétil par les estérases = réaction de phase 1
- Celle au niveau des cytochromes p450 = réaction de phase 1
 - Car on a une réduction de la molécule !
- Lorsqu'on a un ajout, que ce soit un glucuronide ou un sulfonyle, on va avoir une polarisation de la molécule et comme on



ajoute une fonction c'est une étape de phase 2

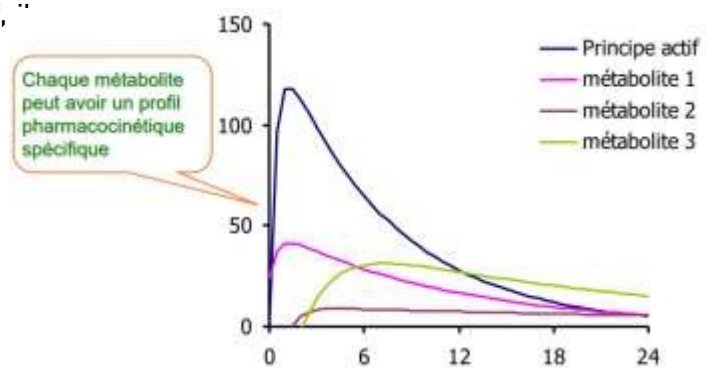
Il y a donc plusieurs espèces circulantes :

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

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

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

- La métabolisation de la molécule (du principe actif) va débuter dès le début de son absorption avec la création du métabolite 1 : elle va attendre son T_{max} à peu près au même moment que celui du principe actif
- Il peut y avoir d'autres métabolisations qui se mettent en place avec un décalage, comme c'est le cas par exemple pour les métabolites 2 et 3. Il peut y avoir une création qui va être plus ou moins importante en fonction de la voie de métabolisation préférée par la molécule



5) Caractéristiques du métabolisme

- Les métabolites peuvent être :

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

- Donc, ce processus :

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

- Mais :

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

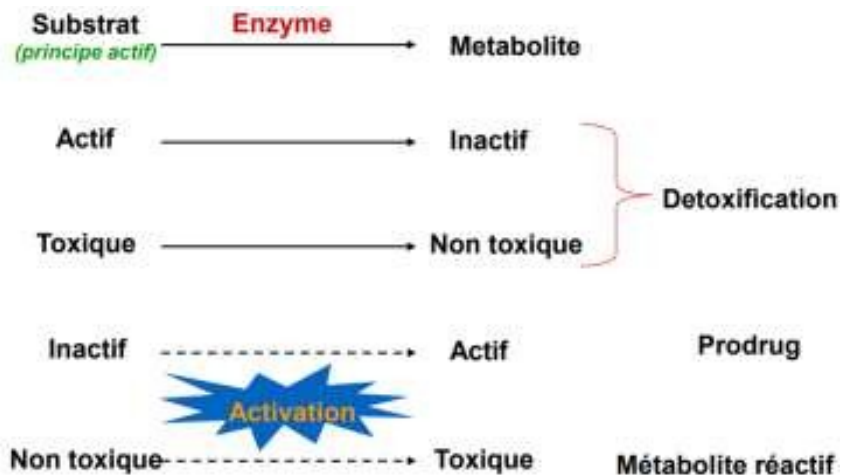


6) Conséquences du métabolisme des médicaments

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

4. Souvent, on passe :

- d'une molécule qui est active à une molécule inactive
- ou d'une molécule toxique à non toxique (étape de détoxification)



5. Mais il peut y avoir des cas particuliers, comme par exemple la prise de molécules sous forme de prodrogue (mycophénolate mofétil) et l'étape enzymatique va permettre d'activer la molécule et de la rendre donc active

6. Il peut y avoir également la création par le métabolisme d'une molécule qui est dite toxique alors que le principe actif n'était pas toxique de base (ex : paracétamol lors de la création du NAPQI par le CYP 2E1)

7) Informations utiles au professionnel de santé

- Intensité du métabolisme :
 - Varie de 0 à 100% en fonction du PA
 - Sensible à l'état de fonctionnement du foie (sur certains patients qui sont en insuffisance hépatique, on peut avoir une perte de fonctionnalité de détoxification du foie et donc les molécules sont peu ou pas éliminées du corps humain)
- Nature des métabolites formés :
 - Actifs, inactifs, toxiques
- Voies enzymatiques impliquées :
 - Permettra d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies :
 - Interactions médicamenteuses
 - Facteurs génétiques
 - Ex : on a certains cytochromes qui vont être exprimés dans certaines populations alors qu'ils sont inactifs dans d'autres

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



INDUCTION ENZYMATIQUE

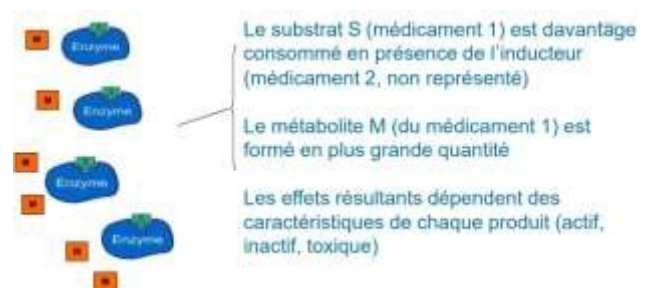
DEFINITION. (cette partie est beaucoup mieux détailler donc+++++++ bosser là bien)

- Médicament A induit l'organisme à produire plus d'enzymes responsables du métabolisme du médicament B
 ➔ Interaction avec un autre médicament qui augmente la synthèse d'enzyme
- Cela conduit à réduire les concentrations de B, et donc son efficacité thérapeutique (si molécule mère active)
 - Dans le cas d'une prodrogue, on va avoir une absence de formation du métabolite actif et donc également une perte d'activité
 - Mais dans certains cas on va favoriser l'induction enzymatique parce que la molécule mère peut être toxique et on va donc l'induire pour avoir une élimination beaucoup plus importante et détoxifier plus rapidement le corps

MECANISME

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

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



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

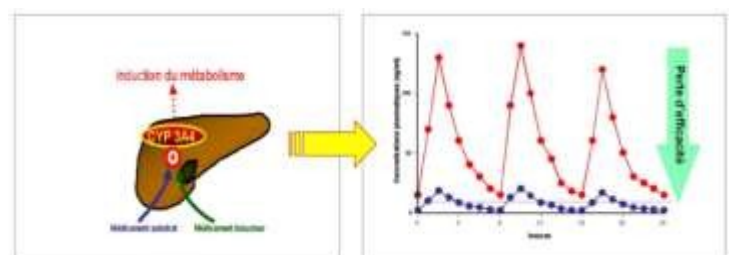
Les effets qui vont en résulter vont dépendre des caractéristiques du substrat S, en fonction de s'il est actif/inactif au début et en fonction du métabolite, s'il est lui-même actif/inactif.

CONSEQUENCES

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

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

médicament 1 et lors de la prise d'un inducteur (médicament 2) on va se retrouver avec une exposition globale du médicament beaucoup moins importante et donc une perte d'efficacité.



INHIBITION ENZYMATIQUE

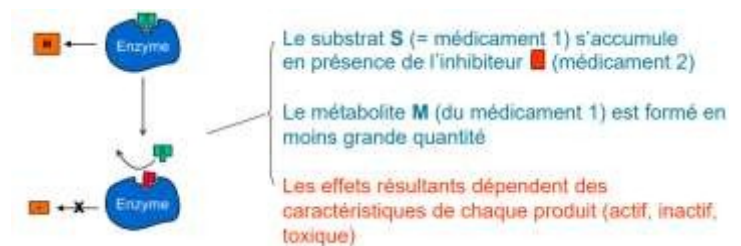
DEFINITION

- Médicament A inhibe l'activité des enzymes responsables du métabolisme du médicament B
 - Interaction avec un autre médicament qui entre en compétition ou non avec la même enzyme
- Cela conduit à augmenter les concentrations de B, et donc son activité et/ou sa toxicité

potentielle MECANISME

On va avoir une interaction du substrat S avec un autre médicament (médicament 2) qui va aller inactiver l'enzyme :

- Soit par compétition en allant se mettre au niveau du site actif (ou en tout cas du site de métabolisation) de la substance
- Soit de manière non compétitive en allant inactiver l'enzyme sur un autre site



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

La plupart des substances qui inhibent des enzymes du métabolisme des médicaments sont d'autres médicaments :

- Ex : le ritonavir est un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 qu'on va utiliser en tant que booster dans la trithérapie

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

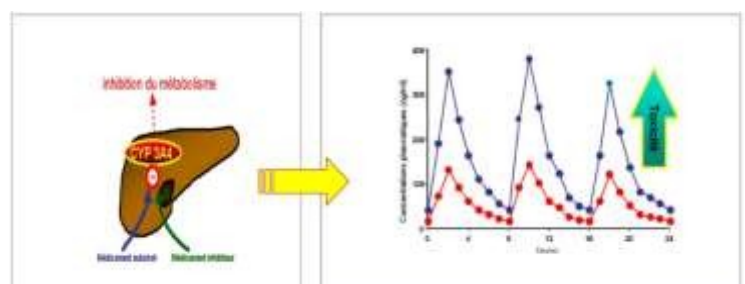
- Ex : c'est le cas par exemple du pamplemousse qui contient une molécule qui va inhiber le métabolisme du cytochrome 3A4 : lorsqu'une molécule substrat du cytochrome 3A4 est prise de manière concomitante avec le pamplemousse on va avoir une élévation des concentrations plasmatiques, une exposition globale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

CONSEQUENCES

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

On récapitule avec le schéma : un médicament substrat S qui est habituellement métabolisé au niveau du cytochrome 3A4 ne pourra pas l'être car on a la présence d'un médicament inhibiteur. Ce qu'on va observer c'est que, le médicament substrat qu'on prend a des concentrations habituelles (en rouge, en bas) globalement normales et lors de la prise de l'inhibiteur on va avoir une élévation des

concentrations (qui peut être très importante) et de l'exposition aux médicaments qui peut provoquer la toxicité.



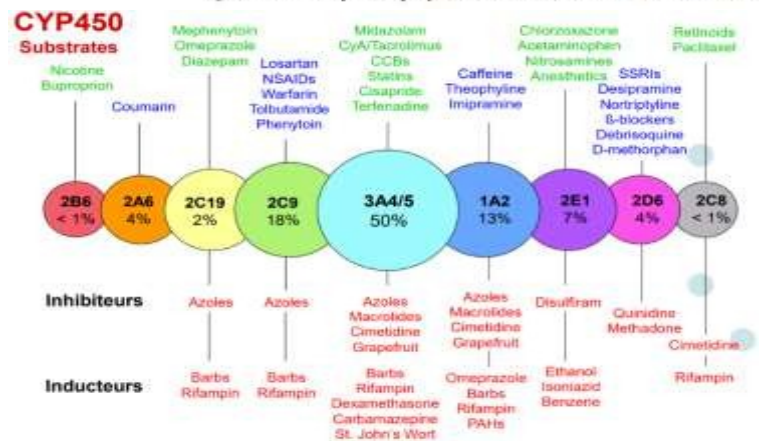
- Les médicaments peuvent être soit inducteurs, soit inhibiteurs, parfois les deux en même temps (mais pas sur le même cytochrome) ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques. Ex : le ritonavir va être un inducteur du CYP 1A2 et être un inhibiteur fort du CYP 3A4

III. Rôle des cytochromes P450

- Biotransformation de substrats endogènes :
 - ➔ Cholestérol
 - ➔ Vitamines
 - ➔ Hormones stéroïdiennes
 - ➔ Acides biliaires
- Biotransformation de médicaments (réaction de phase I et II)
- CYP 3A4 métabolise 50% des médicaments



Cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments



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

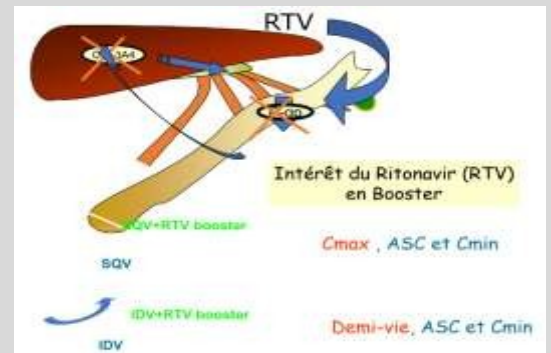
On a des équipes de recherche, notamment le laboratoire de pharmacologie de Genève, qui travaillent sur la détection des médicaments qui vont inhiber ou induire les autres médicaments :

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

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

Le ritonavir :

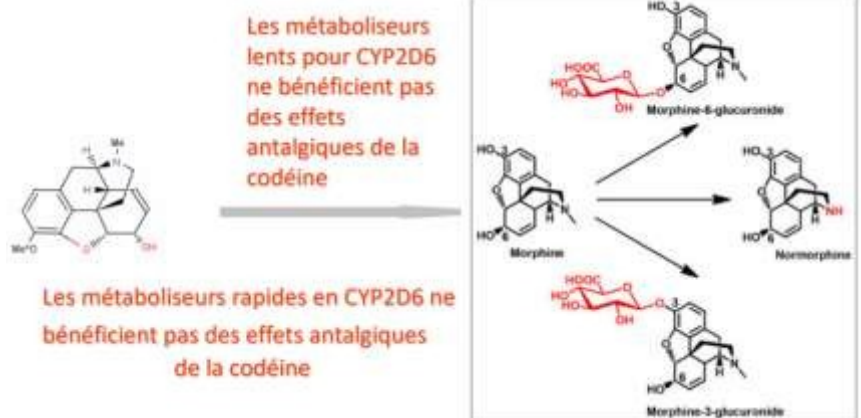
- On va s'en servir en tant que booster
- Il va être un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 qui va éviter la métabolisation des autres antirétroviraux, mais il est également inhibiteur de la P-gp qui est un transporteur d'efflux et qui va permettre de diminuer l'élimination vers les urines ou vers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



IV. Polymorphisme génétique

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

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

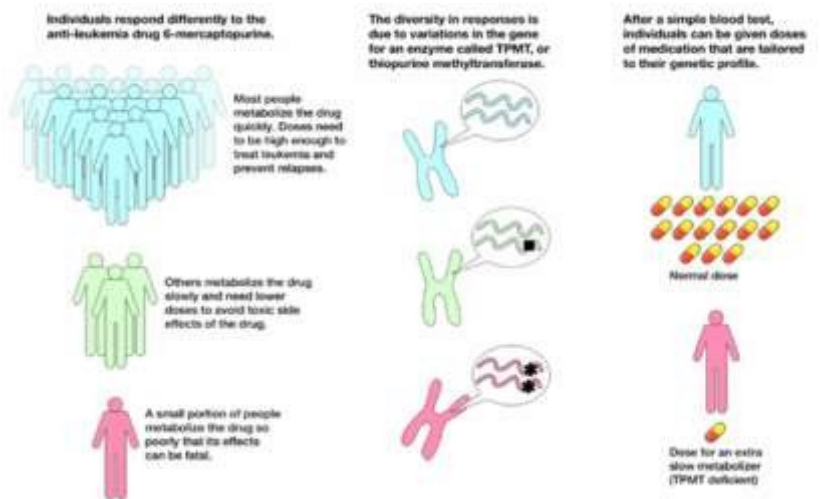


- Lorsqu'un métaboliseur lent va prendre la codéine, peu de codéine va être bio transformée en morphine : on va avoir peu d'effet antalgique parce que la codéine est une molécule peu active, peu antalgique alors que la morphine a elle des propriétés antalgiques assez puissantes
- Chez les métaboliseurs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

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

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

Pharmacogenetics: A Case Study

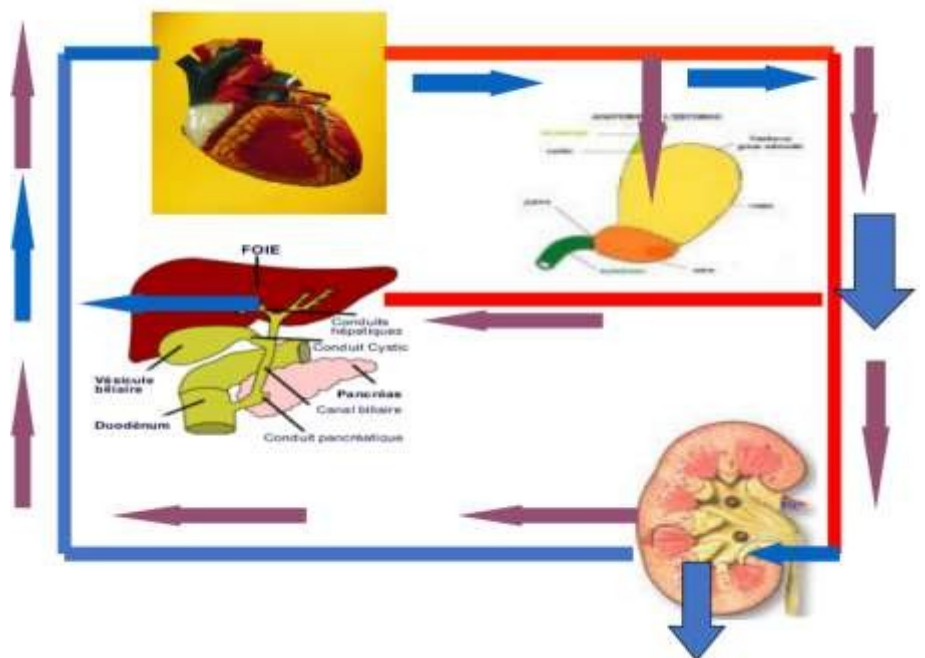


- Si il y a une mutation, on va ralentir le métabolisme de ces médicaments de manière soit partielle, voire même totale et il va falloir adapter la posologie : on va passer d'une dose normale pour un patient lambda à une posologie qui peut être diminuée de 25,50 voire 75%

II. L'ELIMINATION

A. Organes impliqués

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



B. Définition

Disparition du médicament de l'organisme :

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



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

- La clairance (CL) , aide à préciser **LADOSE**
- La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$), pour choisir **LERYTHME** (selon la relation concentration/effet)
 - Les deux restent néanmoins liés

Instant mémo (que je connaissais mais pk pas) : Clairance ça commence par C, Dose par D -> CD c'est proche dans l'alphabet et pareil pour $T_{1/2}$ ça commence par T, Rythme par R -> TR proches dans l'alphabet

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

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

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

$$CL_{iv} = \frac{DOSE_{iv}}{AUC_{0-\infty}} = CL_{systemique}$$

4) par l'intermédiaire de la fraction éliminée (fe) :

$$CL_{systemique} = CL_R + CL_{NR}$$

ier :

$$CL_R = CL_{iv} \cdot fe$$

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

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

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

Clairance orale -> interprétation plus difficile (absorption, effet de 1^{er} passage)

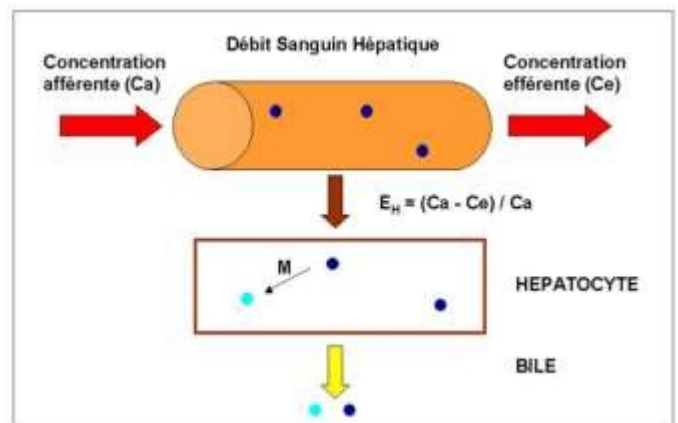
$$CL_{orale} = \frac{DOSE_{orale}}{AUC_{0-\infty}}$$

C. Élimination Hépatique

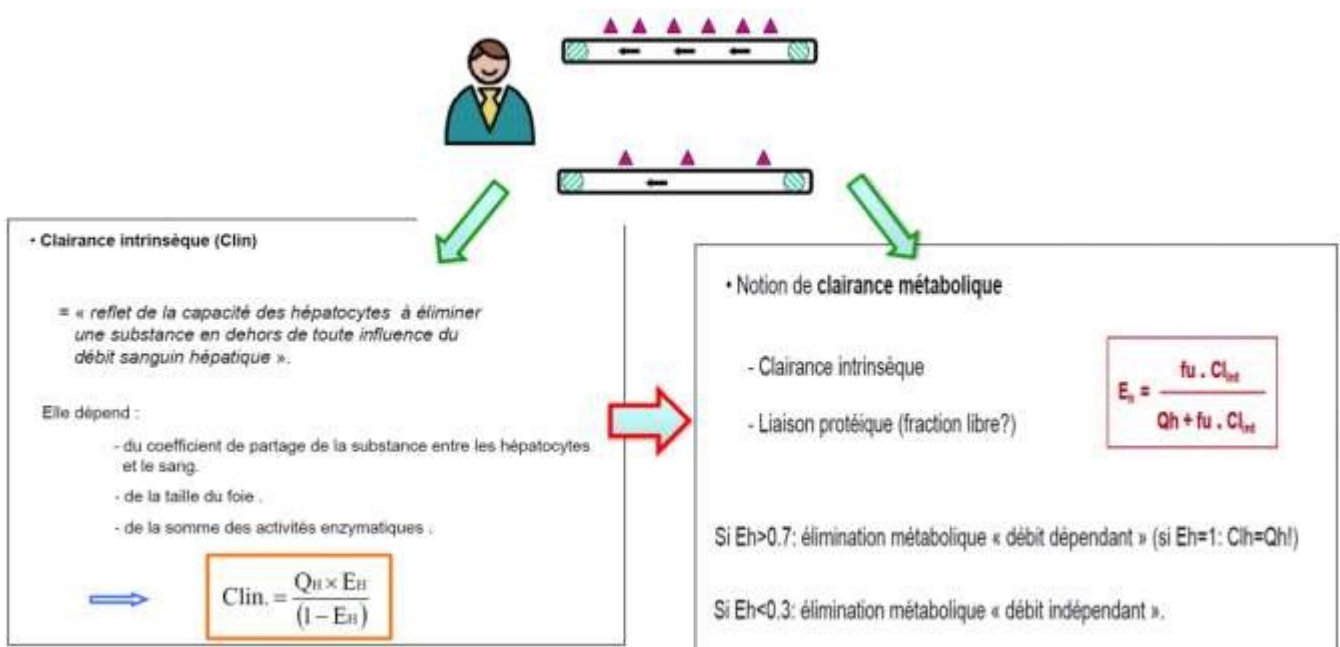
6. Clairance hépatique

La clairance hépatique dépend :

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



Débit = débit cardiaque ++++++ je rajoute moi-même des plus je savais pas mddrrr



7. Notion de coefficient d'extraction PARTIE ESSENTIELLE ++++++

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

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

• Si $E > 0,7$: extraction hépatique importante.

• Si $0,3 < E < 0,7$: extraction hépatique modérée.

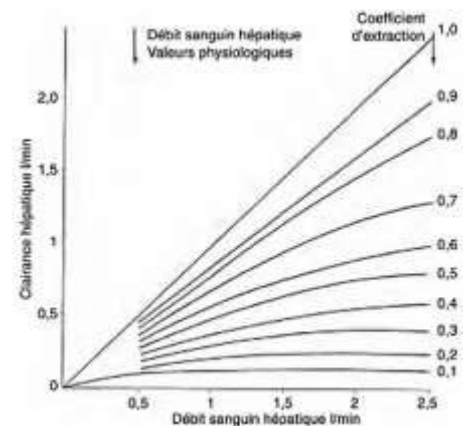
• Si $E < 0,3$: extraction hépatique faible.

	Coefficient d'extraction		
	Faible ($< 0,3$)	Intermédiaire ($0,3 - 0,7$)	Fort ($> 0,7$)
Extraction hépatique	Diazepam Isoniazide Phénobarbital Phénylbutazone Phénytoïne Salicylate Théophylline Tolbutamide Valproate Warfarine	Aspirine Quinidine Codéine Nortriptyline	Alprenolol Labetalol Lidocaïne Métoprolol Morphine Nitroglycérine Pentazocine Propranolol Propoxyphène Vérapamil

Ex : → La clairance hépatique du Diazepam n'est pas dépendante du débit sanguin
→ Pour le Métoprolol ou la Morphine elle va être influencée par le débit sanguin

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

- Pour les valeurs de coefficient d'extraction $< 0,3$, on est quasiment à l'asymptote (quasiment parallèle à l'axe des x) : on comprend pourquoi le débit n'est finalement pas un facteur influençant la clairance hépatique
- Pour les valeurs de coefficient d'extraction $> 0,7$, on voit qu'il y a une proportionnalité qui s'installe jusqu'à arriver à 1 où il y a une proportionnalité : finalement quand on est à un coefficient d'extraction égal à 1, le débit sanguin hépatique est égal à la clairance hépatique



8. Elimination biliaire ou intestinale

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

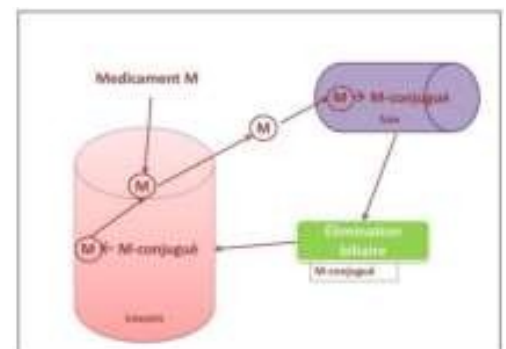
- Ex : la digitoxine, alcaloïde de la digitale pourpre, molécule très liposoluble, subit un métabolisme hépatique de plus de 80% en métabolites actifs. Son excrétion (via la bile) par la bile dans la lumière intestinale avec réabsorption par l'intestin produit un effet prolongé de cette molécule, avec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

Mbappe : Je voudrais jouer au Real
Le PSG : Non, reste stp
Mbappe : Non désolé je pars
Le PSG : * Sort 300 millions, 3 villas et le cul de Miss France *
Mbappe :



Ta magie est puissante, sorcier

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



9. Excrétion biliaire

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

D. Elimination Rénale

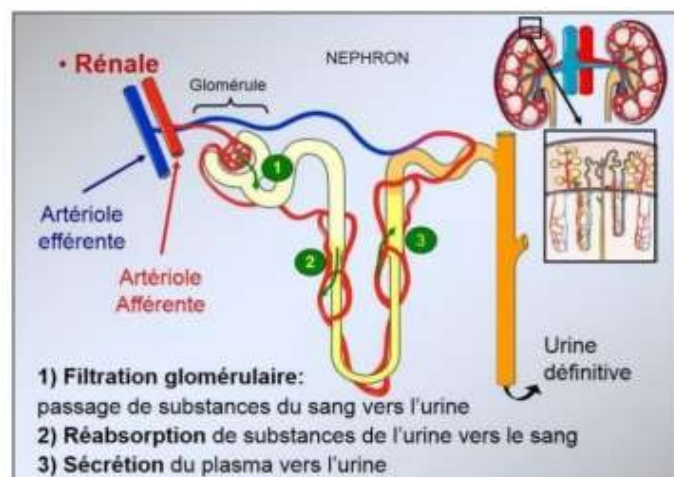
L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments.

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

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

On va avoir une première étape de filtration qui va se faire au niveau du glomérule, il va y avoir cette capsule qui va entourer les artéioles afférentes et le glomérule et on va avoir un

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



QUEL BUUUUUUTTTTT
!!!! il mérite sa
dédicasseeee



> Filtration glomérulaire

Intervention de doliman: dsl j'ai essayé de récupérer des diapos moins floues mais j'ai pas trouvé mais bossez les quand même !!!

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



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

Ce qu'il faut retenir +++++) **OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)
PHENOMENEPASSIF
MOLECULES DE FAIBLE PM, LIBRES

> Réabsorption tubulaire

- Au cours du passage à travers les tubules, le volume de l'urine est réduit de façon très importante puisque 85% de l'eau est réabsorbée, aboutissant à concentrer de façon équivalente la molécule filtrée entre l'urine et le sang (pour provoquer un équilibre et pour éviter une diffusion passive des molécules de l'urine vers le sang).
- La réabsorption tubulaire définit le passage d'une molécule depuis la lumière du néphron vers le sang. C'est le processus par lequel des constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive (pour être réabsorbés au niveau sanguin). La réabsorption peut intervenir par :
 - Mécanisme actif (via l'utilisation de transporteurs → cela peut donner lieu à des interactions pour certains d'entre eux) : la réabsorption active concerne surtout les substances endogènes telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés et les médicaments proches comme l'alpha-méthyl-dopa. VERSIONNNNNN NEWWWW RETENEZ CA LES LAS 2 AUSSI SELON MOI
 - Ou par diffusion passive
- Processus non obligatoire pour un médicament (*des médicaments vont volontiers être réabsorbés alors que d'autres ne vont pas du tout être impactés par ce phénomène*)
- Concerne les molécules qui ont été filtrées (*si une molécule n'est pas filtrée, elle n'arrivera pas au niveau de l'urine primitive et ne sera pas réabsorbée*)

- Retour dans la circulation sanguine de la molécule :
→ Ralentit/ retarde l'élimination médicament
- Diffusion passive :
→ Sensible au pH urinaire (degré ionisation + ou - important en fonction du pH de l'urée)
- Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines

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

- **PHENOMENE PASSIF OU ACTIF**

- ☐ **MOLECULES QUI ONT ETE FILTREES**

- La réabsorption passive va dépendre de l'importance de la fraction non-ionisée de la molécule et donc de son pKa et de la valeur du pH du milieu (ici l'urine).
 - Ce phénomène concerne les fractions non-ionisées liposolubles des médicaments :
→ Alors que le pH plasmatique ne varie presque pas (7,3 à 7,5 : globalement en fonction du type de sens veineux où artériel)
→ Le pH urinaire prend des valeurs beaucoup plus variables (de 4,5 à 7,5 : on va avoir une variation plus importante des molécules de la forme ionisée à non ionisée)
- Aussi les fractions ionisées et non-ionisées d'une substance médicamenteuse peuvent varier en fonction du moment de la journée, des repas :
- Le matin, il y a une stase urinaire qui se fait durant la nuit et donc il va y avoir une concentration des urines : souvent on va avoir des urines beaucoup plus acides le matin ce qui peut forcément influencer la réabsorption tubulaire
 - Le repas peut également influencer cette réabsorption tubulaire : lorsqu'on consomme des aliments ou des boissons dites acides ou basiques on va forcément influencer le pH urinaire et donc modifier la balance entre la forme ionisée et la forme non ionisée
 - Si le pH de l'urine est de 7 :
→ La réabsorption sera faible pour les molécules basiques ayant un pKa de 7,5
→ Et sera élevée pour les molécules ayant un pKa égal à 6,5

Applications cliniques :

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

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

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

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

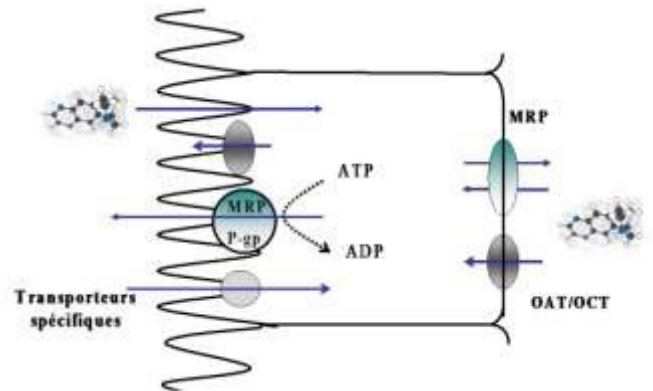
- c) Ex : l'élimination urinaire de l'amphétamine, base de pKa d'environ 5, est augmentée par chlorure d'ammonium qui acidifie les urines

➤ Sécrétion tubulaire

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

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

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



- Ce phénomène est actif car il utilise un transporteur (MRP, OAT, OCT, P-gp ...) :

➔ Risque de saturation et de compétition :

- Saturation : si jamais la concentration est trop importante le médicament et l'efficacité du transporteur arriveront à son maximal et donc on va pas pouvoir éliminer les médicaments
- Compétition : les molécules dont l'affinité pour le transporteur est grande sont éliminées du lp en un seul passage. Si deux médicaments sont éliminés par le même processus, ils entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire. Cette propriété est d'ailleurs exploitée : on a ainsi pu retarder l'élimination de la pénicilline par l'administration de probénécide

- Ce processus concerne les molécules qui n'ont pas (encore) été filtrées ou qui ont été réabsorbées il est non obligatoire pour un médicament (*c'est comme pour la réabsorption tubulaire elle n'est pas obligatoire pour les médicaments elle va dépendre en fait de l'affinité du médicament pour les transporteurs présents au niveau du tube donc on va voir s'ils sont affinis au transporteur un relargage dans l'urine définitive et ce n'est pas du tout obligatoire*).

- Risque d'interactions médicamenteuses, certains médicaments vont inhiber ces transporteurs :

➔ Soit de manière fortuite dans une association de médicaments non voulue

➔ Soit de manière voulue :

- Ex : utilisation de probénécide pour inhiber la sécrétion tubulaire de la pénicilline et donc retarder son élimination pour maximiser l'effet de l'antibiotique

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

- **PHENOMENE ACTIF**

- **MOLECULES QUI N'ONT PAS ENCORE ETE FILTRES OU QUI ONT ETE REABSORBEES**

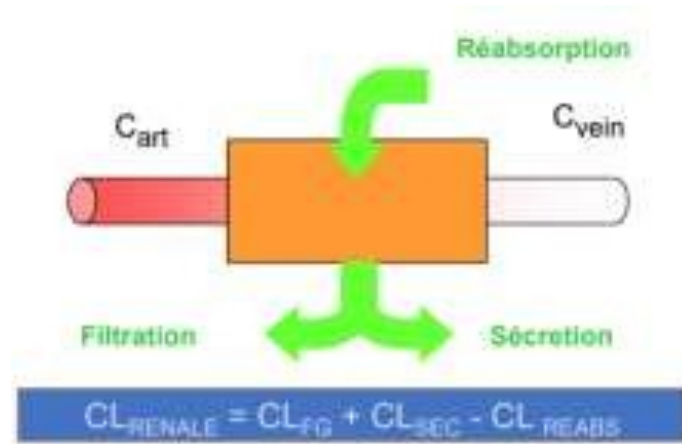
> Clairance rénale

FG = Filtration

glomérulaire SEC =

Sécrétion tubulaire

REABS = Réabsorption
tubulaire



> Conséquences pour l'emploi des médicaments

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

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

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

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

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

- État de fonctionnement du rein :

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

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

- Modification de fraction libre (augmente élimination) :

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

FONCTIONS D'ELIMINATION PERTURBEES -> POSOLOGIE A ADAPTER

➤ La demi-vie d'élimination

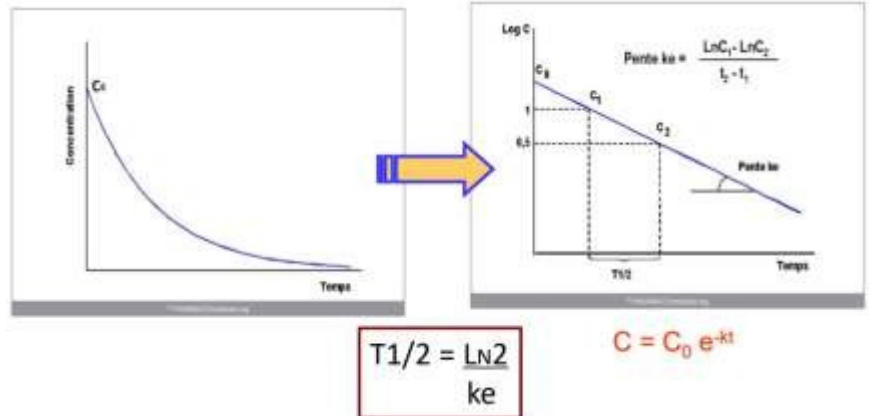
- Modèle monocompartimental (avec une seule exponentielle)

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

- La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié.

La demi-vie

dépend du volume de distribution et de la clairance.



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

- Par résolution d'équation :

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

- Pour calculer k_e qui est la pente d'une droite, on va passer la représentation graphique sous l'échelle logarithmique : l'équation qui était sous forme exponentielle va passer sous une forme affine et on va pouvoir calculer la pente k_e de cette droite avec la formule : **Pente de $k_e = (\ln C_1 - \ln C_2) / (T_2 - T_1)$** (rapport entre logarithme de la concentration la plus élevée C_1 moins le logarithme de la concentration la plus faible C_2 et la différence de temps entre ces 2 échantillons/concentrations)

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

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

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

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

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

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

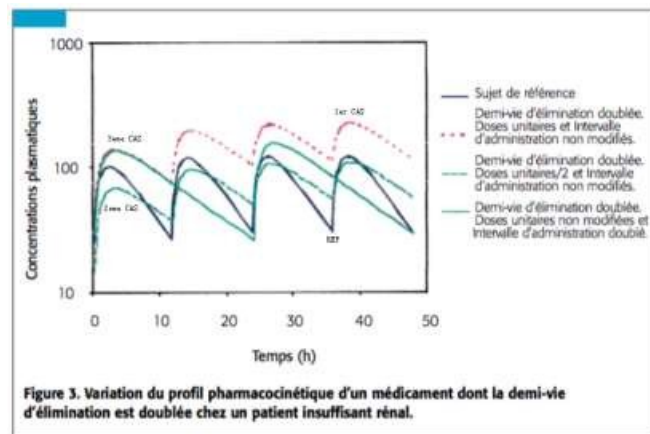
$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

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

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

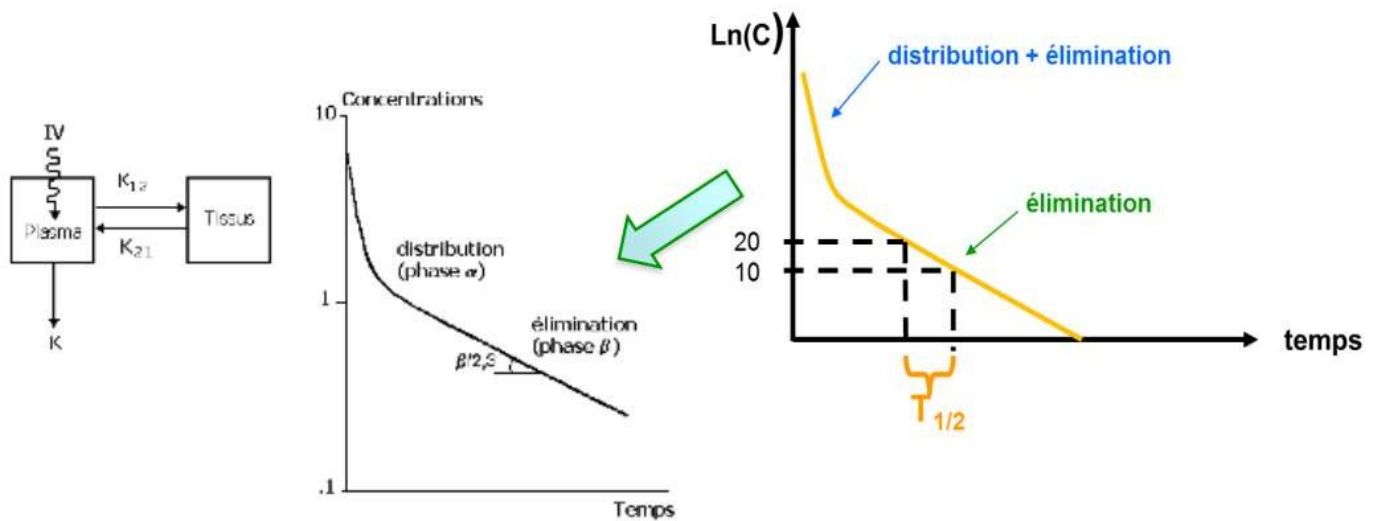
- Par analyse graphique : en déterminant sur l'axe des ordonnées l'intervalle de temps écoulé entre la concentration C et la concentration $C/2$. Il est impératif de tracer cette courbe en échelle semi-logarithmique afin de vérifier l'alignement des points expérimentaux dans la dernière phase.

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



	CONDITIONS	CONSEQUENCES
SUJET DE REFERENCE (TEMOIN)	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale normale - Demi-vie d'élimination classique - Rythme d'administration toutes les 12h - Cmax d'a peu près de 100 - C° résiduelle aux alentours de 50 	
1 ^{er} CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie d'élimination doublée - Dose unitaire non modifiée - Intervalle d'administration identique 	<ul style="list-style-type: none"> - Dès la 1ere administration, Cmax un peu plus importante - Surtout élimination moindre : <ul style="list-style-type: none"> → C° résiduelle qui sera beaucoup plus importante, quasiment le double que chez notre sujet de référence → Cette différence entre notre sujet malade et notre sujet de référence va s'accroître au fur et à mesure des administrations et on va avoir un phénomène d'accumulation qui va se produire
2 ^e CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie d'élimination doublée - Dose unitaire divisée par 2 - Intervalle d'administration identique 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cmax beaucoup moins importante ○ Mais du fait de l'élimination beaucoup plus lente : <ul style="list-style-type: none"> → C° résiduelle plus élevée → Mais une exposition globale (représentée par l'aire sous la courbe) qui sera à peu près équivalente
3 ^e CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> ○ Demi-vie d'élimination doublée ○ Dose unitaire non modifiée ○ Intervalle d'administration doublé 	<ul style="list-style-type: none"> • Cmax un peu plus haute 4. Mais du fait de l'administration toutes les 24h cette fois-ci on va avoir une C° résiduelle qui va arriver au même endroit que pour notre sujet de référence 5. Exposition globale équivalente chez notre patient (alors que le sujet de référence aura une administration toutes les 12h et notre patient malade aura une administration toutes les 24h)

- Modèle ouvert a 2 compartiments



- Lorsqu'un médicament va se distribuer au niveau du compartiment vasculaire, mais également au niveau d'un tissu, on va avoir la formation de ce type de représentation.

- Ici, on a l'injection IV du médicament qui va se distribuer au niveau plasmatique, et par des constantes d'échange (souvent appelés soit K_{12} soit K_{21} en fonction de la direction du transfert), on va avoir un échange vers un ou des tissus (qui est représenté par une boîte) et on va avoir un volume central et un volume périphérique. Le K ici est en fait l'équivalent du k_e vu précédemment.

- Lorsqu'on a un modèle a 2 compartiments, l'équation va être de l'ordre bi exponentielle sous la forme :
 $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

La première phase (α) correspond a la phase de distribution, la deuxième (β) a la phase d'élimination. Pour chaque phase, il est possible de déterminer une $T_{1/2}$:

$T_{1/2 \alpha}$ = la demi-vie de distribution

$T_{1/2 \beta}$ = la demi-vie d'élimination

- En fait, dans l'organisme, le médicament peut se distribuer dans de nombreux compartiments, en particulier un compartiment profond de stockage d'où le médicament n'est relargué que très lentement. Ces situations font l'objet de modélisations mathématiques complexes, pour pouvoir estimer les futures concentrations chez le patient, juste avec quelques informations qu'on aura récupérer dans le dossier du patient.

E. Administration en doses répétées

- Le plus souvent, les médicaments sont administrés de manière répétée
- La connaissance des paramètres pharmacocinétiques (déterminés par l'expérimentation chez l'homme) permet de définir le schéma posologique approprié:
 - Dose (pour une voie d'administration donnée)
 - Intervalle d'administration



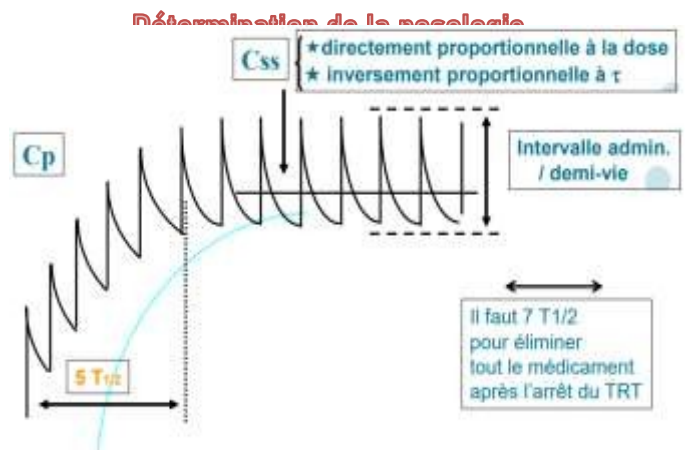
- Notion d'état d'équilibre

Pendant la perfusion:

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

Après ce délai de 5 demi-vies (donc 1, 2, 3, 4, 5 administrations), on a une stagnation. Lorsqu'on va réinjecter le médicament, on n'aura pas de variation entre les C_{max} et C_{min} par rapport à l'administration précédente. On aura une C^0 « steady state » (C_{ss}), c'est-à-dire à l'état d'équilibre qui va être constante et sera :

- Directement proportionnelle à la dose
- Inversement proportionnelle à τ (delta entre deux administrations)



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

III/ Synthèse générale sur la pharmacocinétique

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

Rappel : Les principaux paramètres pharmacocinétiques

○ La biodisponibilité (F) représente la fraction de médicament qui atteint la circulation générale après une administration par voie extravasculaire (ex : orale) ; elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique (EPPH).

○ Le volume de distribution (V_d) représente la capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme ; il pourra être modifié par l'obésité ou l'état d'hydratation du patient.

La clairance (CIT) 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 du médicament dans l'organisme ; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.

PS Dédicas finito: les gars-là c'est le rush final c'est le moment où il faut tout donner. Je sais que c'est une période difficile, que vous n'arrivez plus à travailler, si c'est le cas prenez des micro-pauses 5 à 10 minute et c'est reparti.

Dédicas à vous, mes fillots, à vos tutrices de chimie et embryo pour le salon étudiants !!! CAMNÉSIE ET GLOBINE (ET CAMILLE 2 aka Jordan Belfort 🤪) dédicase aux rebeux de Fréjus et votre future major ALINEEEEEEE

