

PHARMACOCINÉTIQUE (2/2)



coucouuu les boss !!!! la fiche que vous attendiez le plus est enfin là, alors bossez moi là à fond !!!!! honnêtement c'est comme pour la partie 1, prenez le temps de comprendre parce que la fiche est pas très dure mais elle nécessite beaucoup de concentration pour bien comprendre les mécanismes mis en jeu (et elle est juste très longue aussi mdr). D'ailleurs elle est longue mais je vous l'ai aéré +++ et je vous ai mis les schémas en gros donc pas de panique. Bref comme d'hab, si vous avez des questions n'hésitez pas, bisouuus et bon courage ♥

je vous met le sommaire comme pour la première fiche comme ça vous pouvez avoir une vision d'ensemble du cours ;)))

3) Le métabolisme

A) Définition

B) Biotransformations

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

4) L'élimination

A) Organes impliqués

B) Définition

C) Élimination hépatique

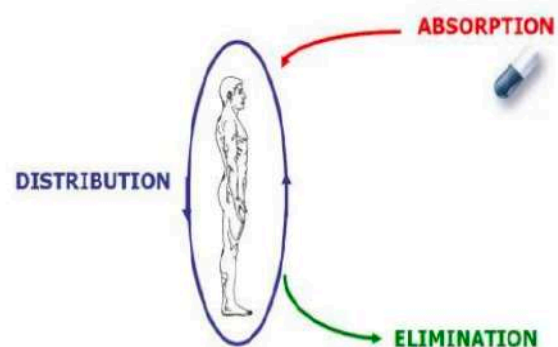
1. Clairance hépatique
2. Notion de coefficient d'extraction
3. Élimination biliaire ou intestinale
4. Excrétion biliaire

D) Élimination rénale

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

E) Administration à doses répétées

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



III - Synthèse générale sur la pharmacocinétique

3) LE MÉTABOLISME

A) Définition

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

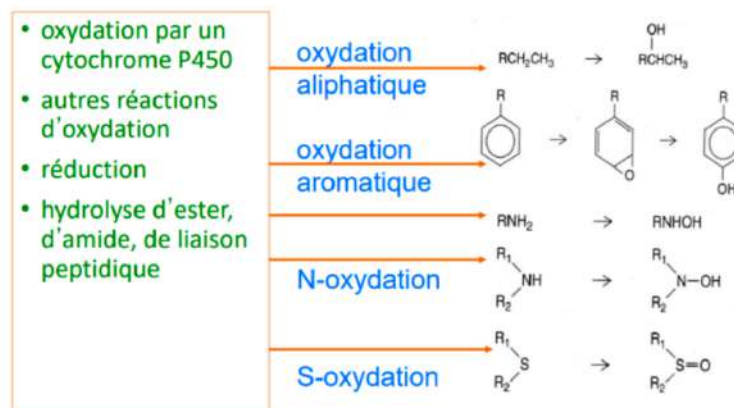
B) Biotransformations

1) Les réactions mise en jeu :

On distingue **2 types de biotransformations** :

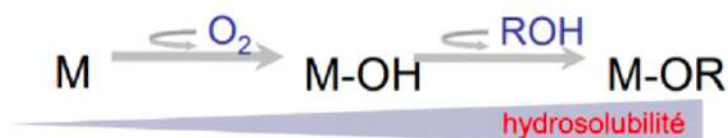
A) **Réactions de phase I = de fonctionnalisation** : oxydation, réduction, hydrolyse

→ Création ou modification d'un groupement fonctionnel



B) **Réactions de phase II = de conjugaison** (acide glucuronique, acétyle...)

→ Le médicament se lie à une molécule endogène



Ces réactions peuvent être **indépendantes ou couplées** : si elles sont couplées, la phase de **fonctionnalisation** est la 1ère phase de métabolisme.

Les métabolites obtenus pourront, dans un 2ème temps, subir une réaction de **conjugaison**.

2) Enzymes des réactions de conjugaison :

→ **UDP-glucuronyl-transférases** : ce sont les principales enzymes à glucuroconjuguer les molécules afin de les rendre plus hydrosolubles → classification similaire avec UGT1A1*28

→ **Sulfo-transférases**

→ **N-acetyl-transférases**

→ **Gluthation-S-transférases**

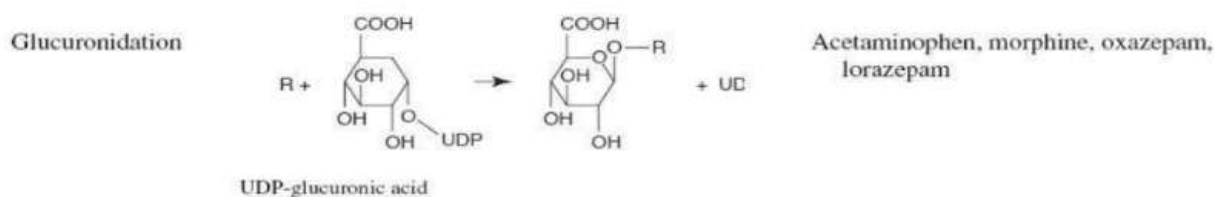
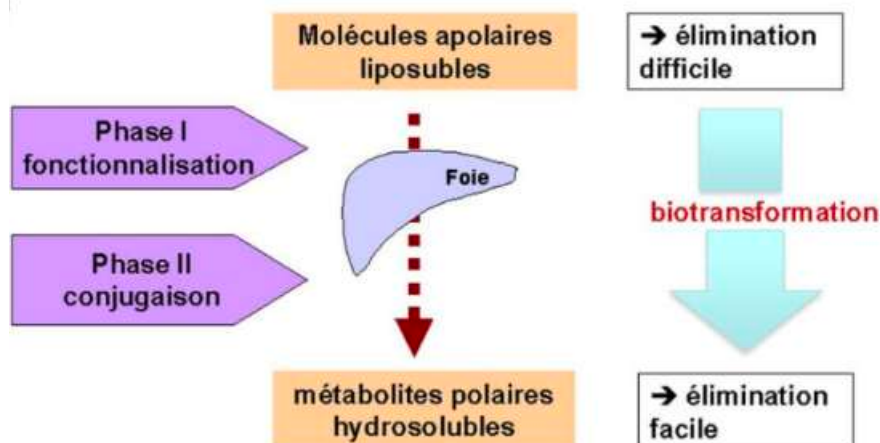


SCHÉMA RECAP :



Explications du prof :

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 glucuroconjugaison) rendant les métabolites des molécules plus polaires et donc plus hydrosolubles facilitant leur élimination.

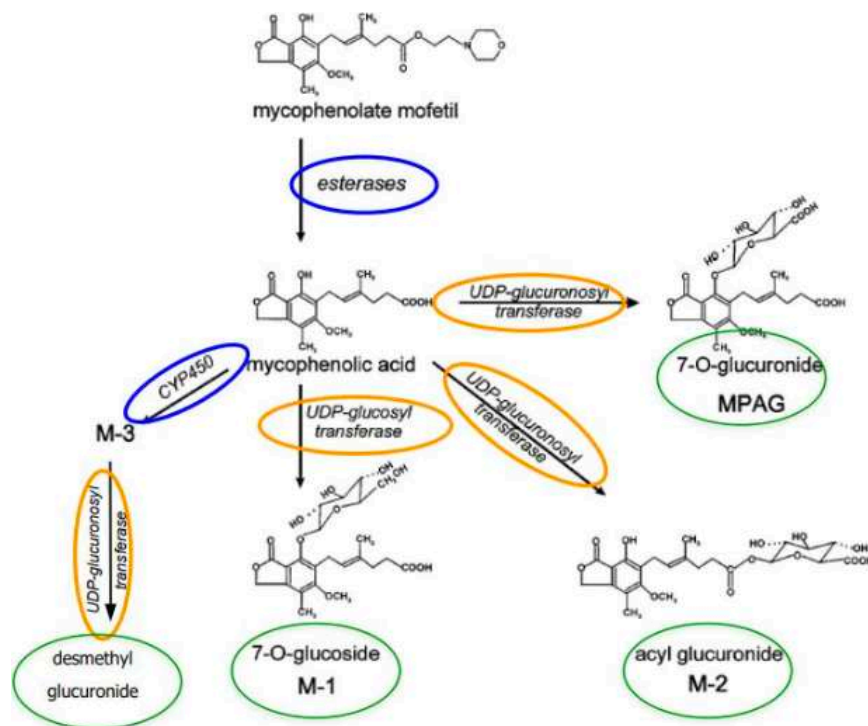
3. Vue d'ensemble, rappel et précision

Le mycophénolate mofetil

C'est un **anti métabolique** utilisé en transplantation comme **immunosuppresseur**.

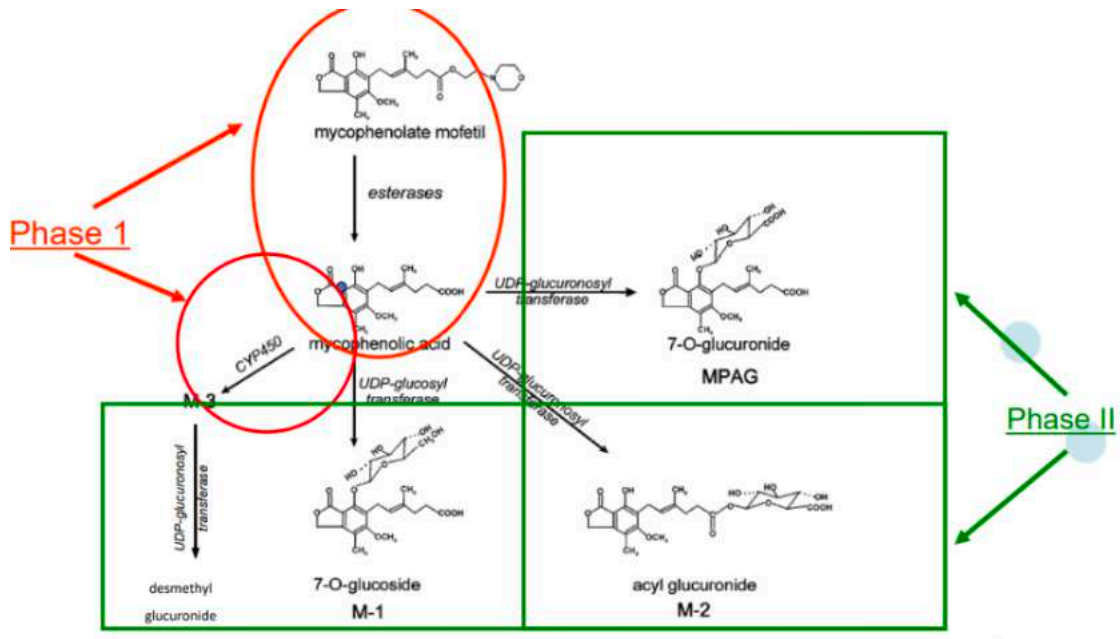
Lorsque le patient va prendre le **mycophénolate mofetil**, il est sous forme de **prodrogue** et va être :

- 1) **Hydrolysé par des estérases au niveau intestinal** pour être sous forme **d'acide mycophénolique** afin d'être absorbé
- 2) 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**
- 3) Il peut y avoir **directement une glucuronoconjugaison** qui est cette fois-ci le métabolisme principal (via l'UDP glucuronyl transférase) avec cette fois-ci la création du **MPAG**
- 4) 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** correspond à :
=> **réaction de phase 1** (=de fonctionnalisation)
- Celle au **niveau des cytochromes p450** correspond à :
=> **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 donc une :
=> **réaction de phase 2**



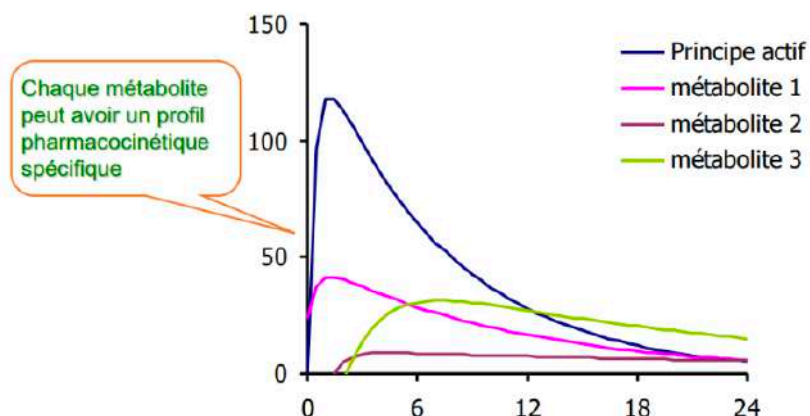
Il y a donc plusieurs espèces circulantes :

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

4. Caractéristiques du métabolisme

Les **métabolites** peuvent être :

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

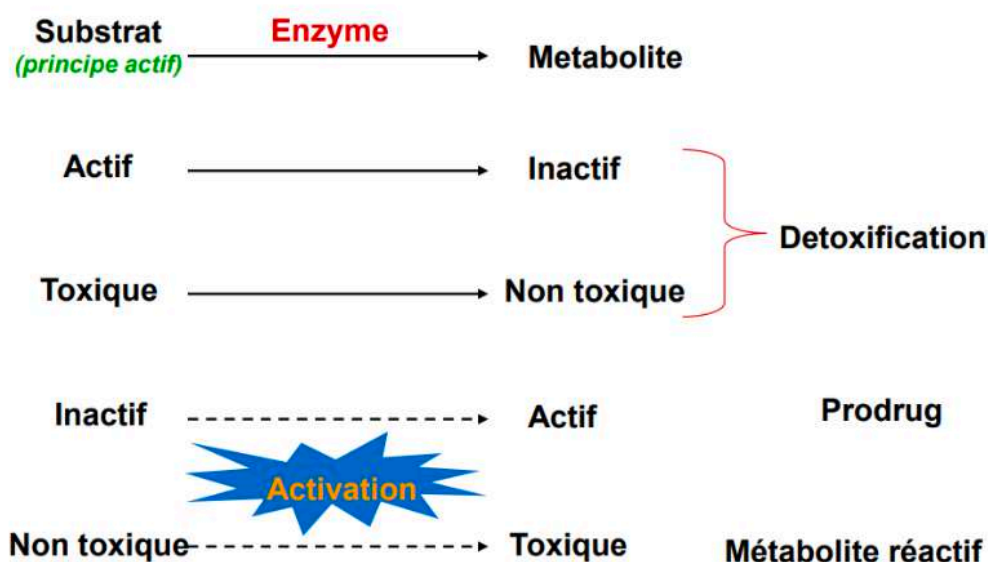
Donc, ce **processus** :

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

Mais :

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

5. Conséquences du métabolisme des médicaments



Petit schéma pour récapituler :

On va avoir le **principe actif** (=substrat) qui va être **métabolisé** par des enzymes pour donner un **métabolite** :

Souvent, on passe :

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

Mais il peut y avoir des **cas particuliers** :

- comme la prise de molécules sous forme de **prodrogue** (ex : mycophénolate mofétil) où l'étape enzymatique va permettre d'**activer** la molécule et de la rendre donc active (**étape d'activation**)
- également la création par le métabolisme d'une molécule qui est dite **toxique** alors que le **principe actif** n'était **pas toxique** de base (ex : paracétamol lors de la création du NAPQI par le CYP 2E1)

6. Informations utiles au professionnel de santé

• **Intensité du métabolisme :**

→ Varie de 0 à 100% en fonction du PA

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

• **Nature des métabolites formés :**

→ Actifs, inactifs, toxiques

• **Voies enzymatiques impliquées :**

→ Permettra d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies :

-**Interactions médicamenteuses**

-**Facteurs génétiques**

(*Ex : on a certains cytochromes qui vont être exprimés dans certaines populations alors qu'ils sont 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.**

Alors là on va commencer à rentrer dans le vif du sujet donc prenez-vous une petite pause pour attaquer cette partie en étant à fond 🙌🙌. Prenez du temps pour cette fiche pour bien la comprendre c'est important pour pouvoir répondre aux qcms +++

7. Modification d'activité d'une voie enzymatique

a) Induction et inhibition enzymatiques

1) L'induction enzymatique

Définition :

Un médicament A **induit** l'organisme à **produire plus d'enzymes responsables du métabolisme** du médicament B

→ C'est donc une 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)

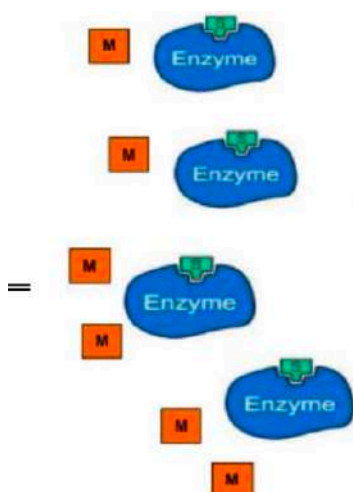
Mais dans certains cas **on va favoriser l'induction enzymatique** parce que **la molécule mère peut être toxique** et on va donc l'induire pour avoir une **élimination beaucoup plus importante et détoxifier plus rapidement le corps**.

Mécanisme :

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 ensuite 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.



Le substrat S (médicament 1) est davantage consommé en présence de l'inducteur (médicament 2, non représenté)

Le métabolite M (du médicament 1) est formé en plus grande quantité

Les effets résultants dépendent des caractéristiques de chaque produit (actif, inactif, toxique)

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.

Récap :

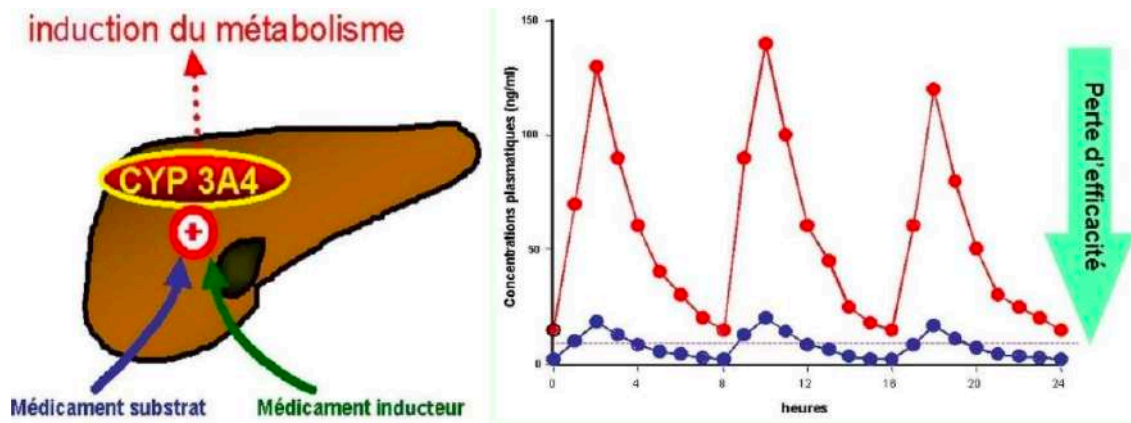
Prise du médicament 2 (inducteur) --> induit la synthèse d'enzymes --> médicament 2 éliminé --> prise du médicament 1 --> métabolisation du médicament 1 par les enzymes

Conséquences :

→ **Accélération** (parfois considérable) de l'**élimination** du médicament (surtout augmentation de sa clairance orale)

→ **Diminution** des **concentrations plasmatiques** avec une **diminution** de l'**efficacité** (si la forme initiale du médicament est active) clinique/thérapeutique voir une **disparition totale de l'effet**

→ Mais dans certains cas, nous pouvons observer une **toxicité accrue** (si le médicament est peu actif/inactif, mais que le métabolite est actif) due à l'**augmentation des métabolites** (surtout lorsque les métabolites eux-mêmes sont actifs ou toxiques)



C'est ce qu'on peut voir sur le schéma :

On a la prise du médicament 1 et la prise d'un autre médicament 2 inducteur (qui peut être pris en amont). Ce dernier va stimuler progressivement la synthèse de CYP 3A4 qui est le métaboliseur du médicament 1 (= 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.

2) L'inhibition enzymatique

Définition :

→ Médicament A **inhibe l'activité** des enzymes responsables du métabolisme du médicament B

C'est donc une 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.

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

On vient de voir, que l'étape enzymatique/le métabolisme permet l'activation des prodrogues (la prodrogue passe de la forme inactive à la forme active).

Donc dans le cas d'une induction enzymatique, on induit la production d'enzymes responsables de la prodrogue, donc on augmente son activité.

Pour l'inhibition enzymatique, c'est l'inverse → inhibition des enzymes responsables du métabolisme de la prodrogue → la prodrogue est moins/n'est plus métabolisée → le médicament reste inactif → perte d'activité

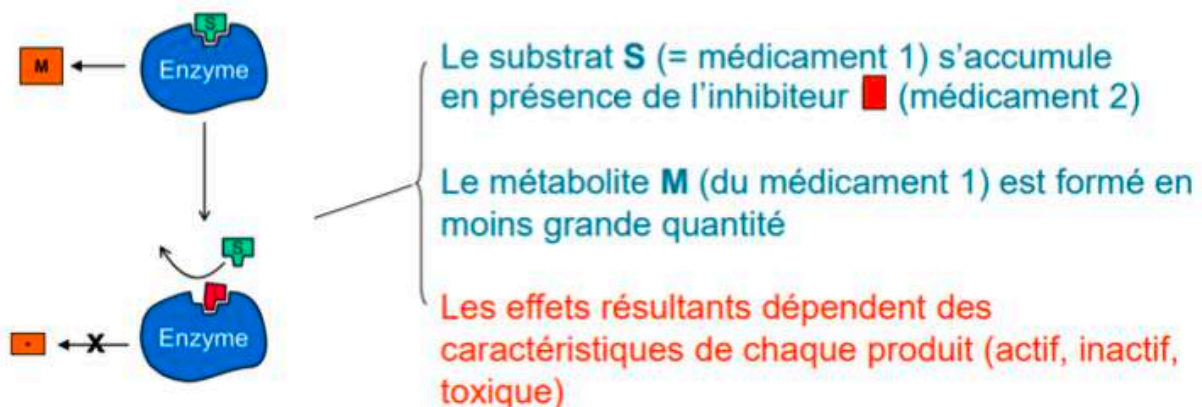
Mécanisme :

On va avoir une interaction du substrat S (médicament 1) 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 que **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 active.



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.

→ 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

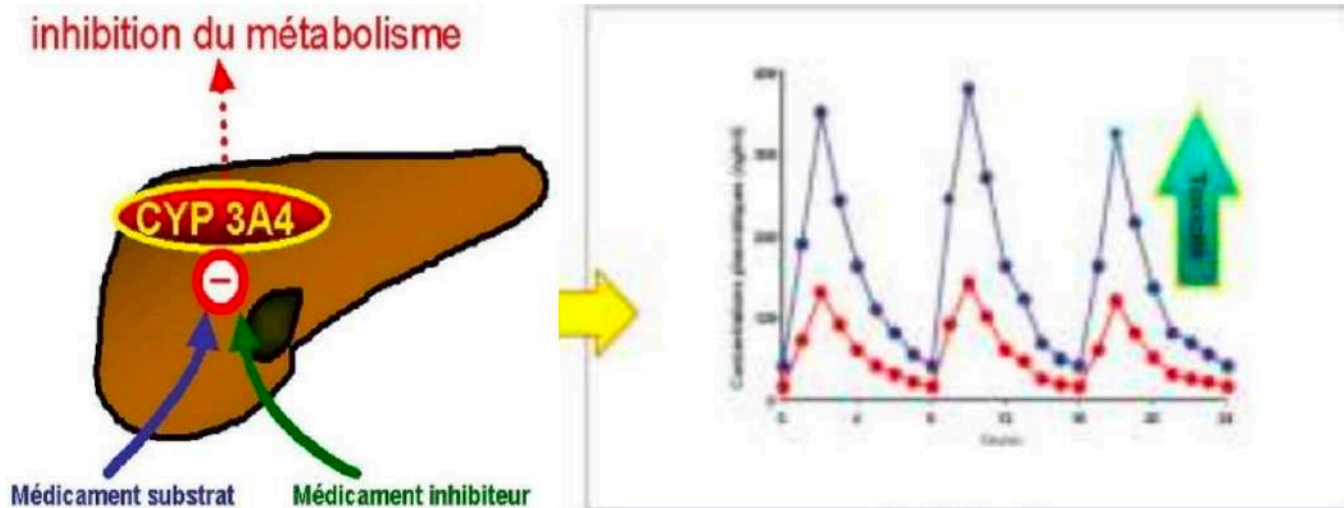
On peut également retrouver une **inhibition** provoquée par des **plantes** ou par des **fruits** :

-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.

Conséquences :

→ **Ralentissement** (parfois considérable) de l'**élimination** du médicament (diminution de sa clairance orale)

→ **Élévation** des **concentrations** plasmatiques avec un risque accru de survenue **d'effets indésirables**.



On récapitule avec le schéma :

Un médicament substrat S qui est habituellement métabolisé au niveau du cytochrome 3A4 ne pourra pas l'être car on a la présence d'un médicament inhibiteur. Ce qu'on va observer c'est que, le médicament substrat 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) (en bleu) et de l'exposition aux médicaments qui peut provoquer la toxicité.

b) Rôle des cytochromes p450

Système des cytochrome p450 = ensemble d'enzymes qui va éliminer une grande partie des médicaments commercialisés.

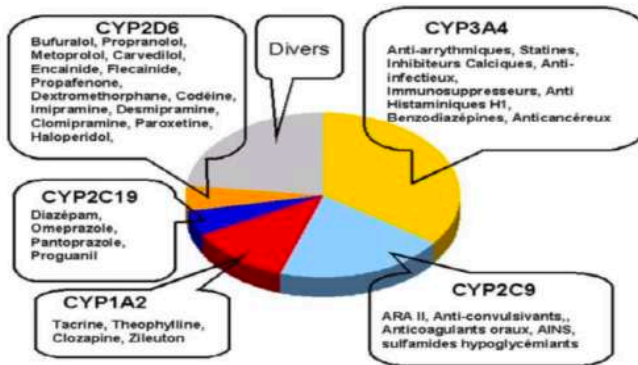
→ **Biotransformation de substrats endogènes**

- Cholestérol
- Vitamines
- Hormones stéroïdiennes
- Acides biliaires

→ **Biotransformation de médicaments**

- réaction de phase I
- réaction de phase II

Cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments:



Le **principal CYP 450** 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.

En effet, le CYP 3A4 métabolise 50% des médicaments.



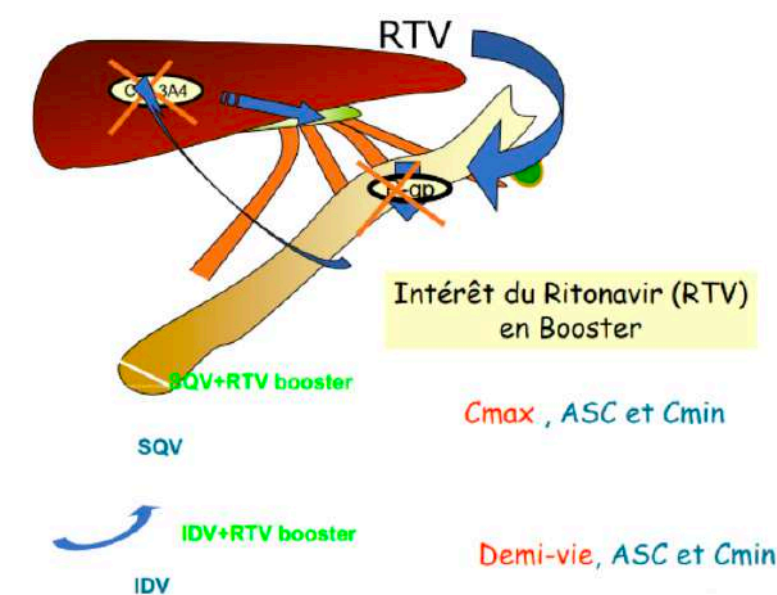
(schéma pas à connaître)

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 :

| INDUCTEURS | INHIBITEURS |
|---|--|
| <p>→ La rifampicine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - est un antibiotique - elle va induire le métabolisme de bon nombre de médicaments parce qu'elle induit la synthèse de beaucoup de CYP p450 comme le 2C19, le 2C9, le 3A4 ... <p>→ Le millepertuis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pris pour la dépression passagère hivernale pour un peu rebooster - peut être retrouvé et acheté en automédication en pharmacie - est un inducteur puissant <p><i>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 entraîner des conséquences dramatiques, surtout dans certains cas comme lors de la prise de médicaments immunosuppresseur.</i></p> | <p>→ Les antifongiques azolés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibiteurs du 2C19, du 2C9 principalement mais également du 3A4. - c'est une famille qui va inhiber beaucoup d'isoformes des cytochromes p450. <p>→ Les macrolides et la cimétidine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui vont inhiber le cytochrome 3A4 <p>→ Le jus de pamplemousse</p> <p><i>Certains médicaments vont pouvoir inhiber 1 cytochrome mais également en inhiber un 2e, un 3e voir un 4e ...</i></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.

Exemple : **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 d'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**.

→ Cela va augmenter **l'exposition globale** aux médicaments et on va pouvoir avoir un **effet thérapeutique** beaucoup plus appréciable sans forcément avoir l'apparition d'effets indésirables.

c) Polymorphisme génétique

On a plusieurs sources de variation du métabolisme des médicaments : comme on l'a vu auparavant on a :

→ les **interactions médicamenteuses avec l'inhibition et l'induction des cytochromes p450**

→ mais on peut aussi avoir des **polymorphismes génétiques** qui existent

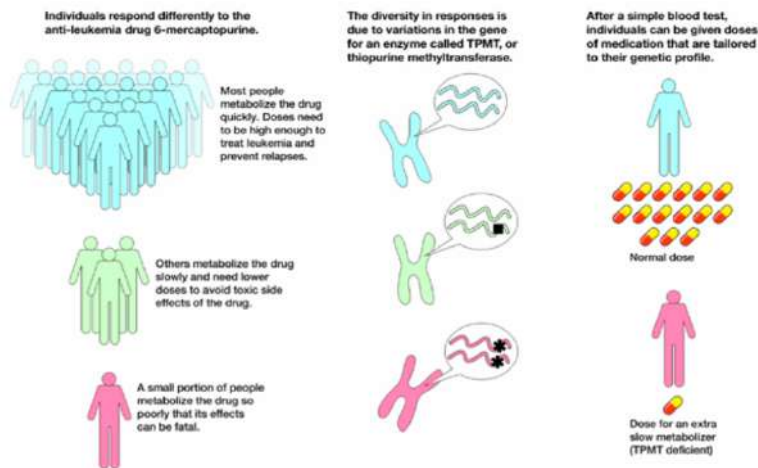
Sur le cytochrome 2D6, certaines personnes vont être des métaboliseurs lents alors que d'autres vont être des métaboliseurs rapides et donc les molécules qui vont passer par ce cytochrome vont être impactées.

Le cas de la codéine :

- 1) Lorsqu'un **métaboliseur lent** va prendre la codéine, peu de codéine va être biotransformée 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
- 2) Chez les **métaboliseurs rapides**, au contraire, les personnes qui vont prendre de la codéine vont biotransformer 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 des 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 :

Pharmacogenetics: A Case Study



-On va avoir dans certains cas, pour l'enzyme qui métabolise la 6-mercaptopurine (la TPMT), des polymorphismes présents sur cette enzyme qui vont induire un ralentissement du métabolisme.

En amont, avant d'administrer ce médicament aux patients, on va génotyper le gène d'intérêt et vérifier l'absence de mutations d'exons qu'on connaît :

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

C'est parti pour la phase d'élimination, donc pareil méga pause parce que cette partie va être assez longue et dense. Mais dans tous les cas, accrochez-vous, vous en êtes capables 💖



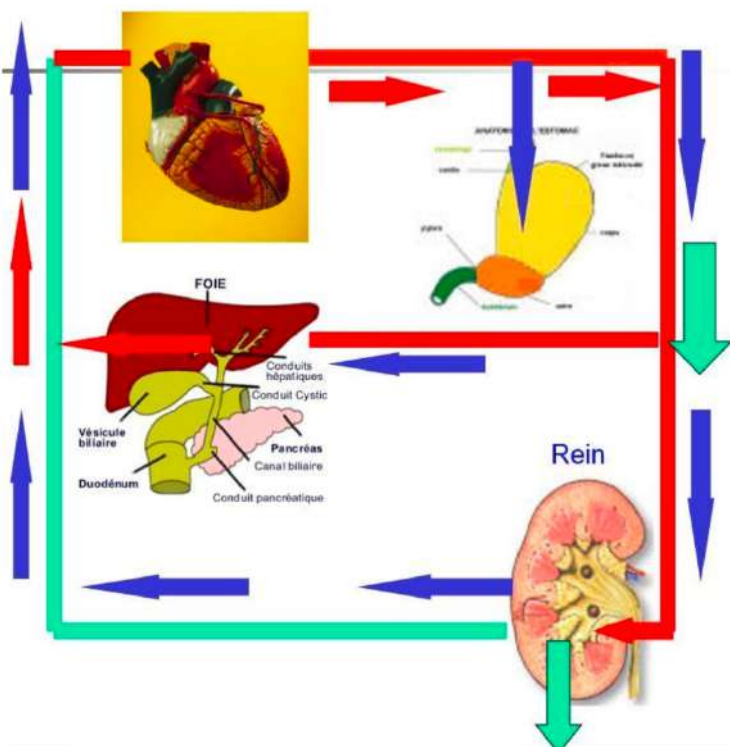
4) L'élimination

A) Définition

C'est la capacité d'épuration du sang

- **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**

B) Organes impliqués



- Le **foie** qui va participer au métabolisme et à l'élimination proprement parler 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

Il y a **deux paramètres** essentiels pour **quantifier les capacités d'élimination** (importants pour aider à choisir une posologie) :

- ♥ **LA CLAIRANCE (CL)**, aide à préciser **LA DOSE**
- ♥ **LA DEMI-VIE D'ELIMINATION (T 1/2)**, pour choisir **LE RYTHME** (selon la relation concentration/effet) +++

→ Les deux restent néanmoins liés

Petit mémo :

- Clairance ça commence par C, Dose par D -> CD c'est proche dans l'alphabet
- Pareil pour T1/2 ça commence par T, Rythme par R -> RT proches dans l'alphabet

1) Calcul de la clairance :

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

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

$$CL_{\text{hép}} = CL_{\text{métabolisme}} + CL_{\text{excrétion biliaire}}$$

ici clairance hépatique correspond à l'organe du foie

→ ou par **l'organisme entier** :

$$CL_{\text{totale}} = CL_{\text{hépatique}} + CL_{\text{rein}} + CL_{\text{autres}}$$

Clairance totale = IV = systémique

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

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

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

Clairance rénale

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

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

Clairance orale

-Son interprétation est plus difficile (en raison de l'absorption (*qui n'est pas totale car peut s'accompagner d'une perte en médicament*), de l'effet de 1^{er} passage hépatique, ...)

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

C) Élimination hépatique :

1. Clairance hépatique

C'est l'une des deux plus importantes clairance du corps humain.

La clairance hépatique dépend :

→ Du **débit sanguin hépatique (QH)**

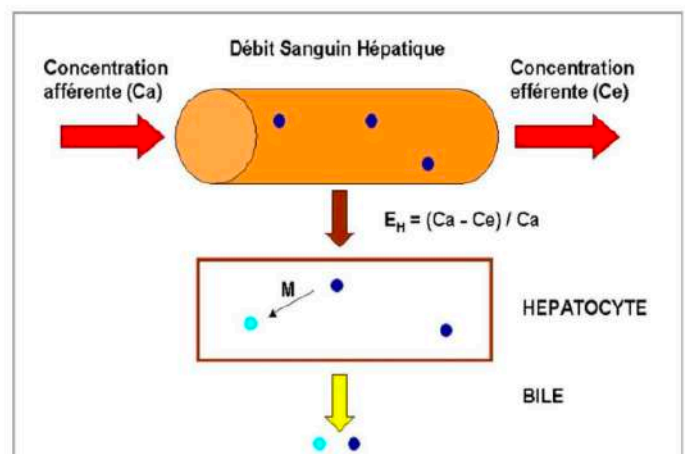
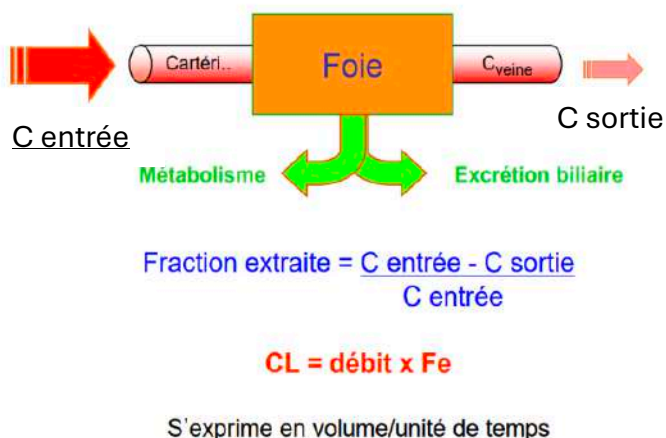
→ De **l'activité enzymatique** au niveau des **hépatocytes**

(Qu'on appelle également la **clairance intrinsèque CL_{int}**)

→ Et de **la fraction libre fu** du médicament

(Car le médicament doit être sous forme libre pour être éliminé → *petit rappel de la partie 1*)

Comme vous l'avez déjà vu en physiologie, la clairance est le volume sanguin ou plasmatique totalement épuré d'une substance (comme un médicament) par unité de temps. C'est un débit, qui s'exprime en volume/unité du temps, par ex : en mL/min ou en L/jour. La clairance hépatique est donc la capacité du foie à épurer le sang d'une substance.

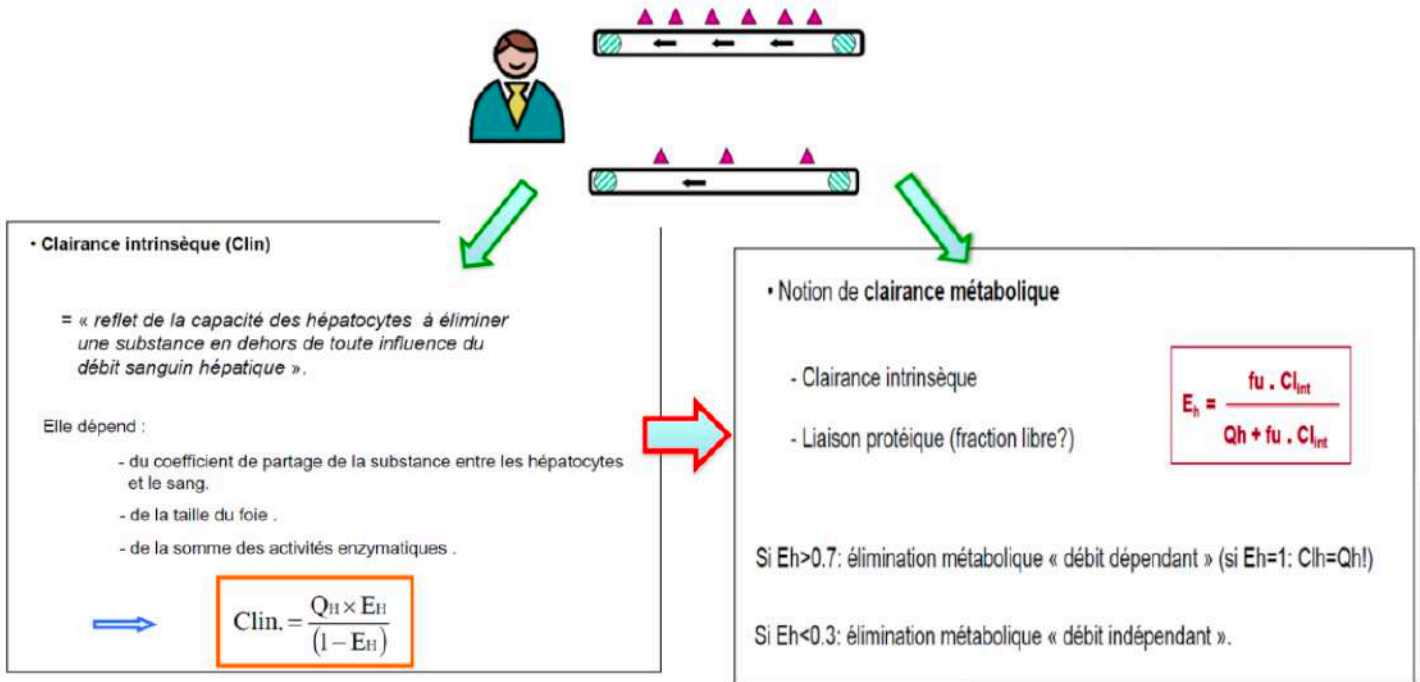


Explications prof :

On va donc pouvoir calculer la fonction extraite du médicament par le foie en faisant : la concentration entrée - concentration sortie ÷ concentration entrée. Et cette fraction extraite va pouvoir être soit métabolisée, soit être extraite directement au niveau biliaire.

Le débit ici correspond au débit cardiaque car le cœur rentre en compte dans l'élimination du médicament. En fonction donc du médicament et de son coefficient d'extraction on va avoir un impact plus ou moins important sur le débit, débit qui va donc entrer en compte dans l'élimination du médicament.

• Éléments constitutifs de la clairance hépatique :



2. Notion de coefficient d'extraction

- Médicaments pour lesquels **E > 0,7** : la clairance hépatique ne dépend que du **débit sanguin hépatique**. Ce dernier est le facteur limitant de l'élimination.
- Médicaments pour lesquels **E < 0,3** : la clairance hépatique dépend de la **fraction libre** et de la **clairance intrinsèque**.

En effet :

- Si E > 0.7: extraction hépatique importante.
- Si 0.3 < E < 0.7: extraction hépatique modérée.
- Si E < 0.3: extraction hépatique faible.

Par exemple :

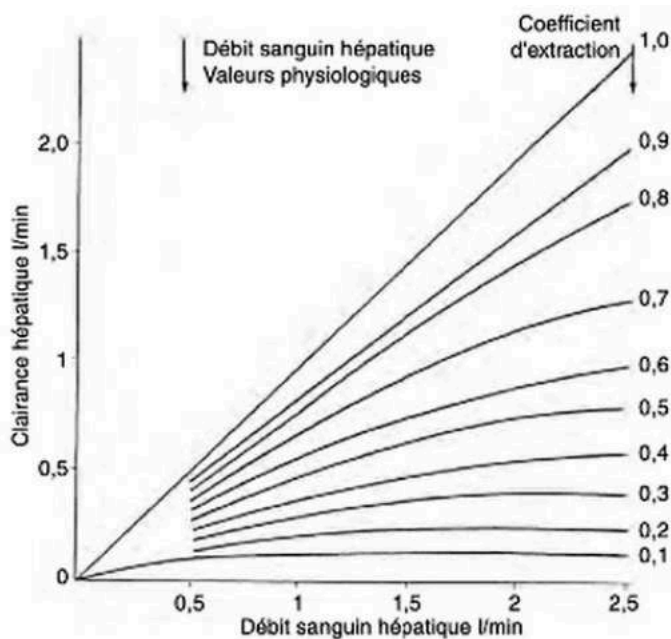
| Coefficient d'extraction | | | |
|--------------------------|--|---|---|
| | Faible (< 0,3) | Intermédiaire (0,3 – 0,7) | Fort (> 0,7) |
| Extraction hépatique | Diazépam Isoniazide Phénobarbital Phénylbutazone Phénytoïne Salicylate Théophylline Tolbutamine Valproate Warfarine | Aspirine Quinidine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

→ 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 $> 0,7$:

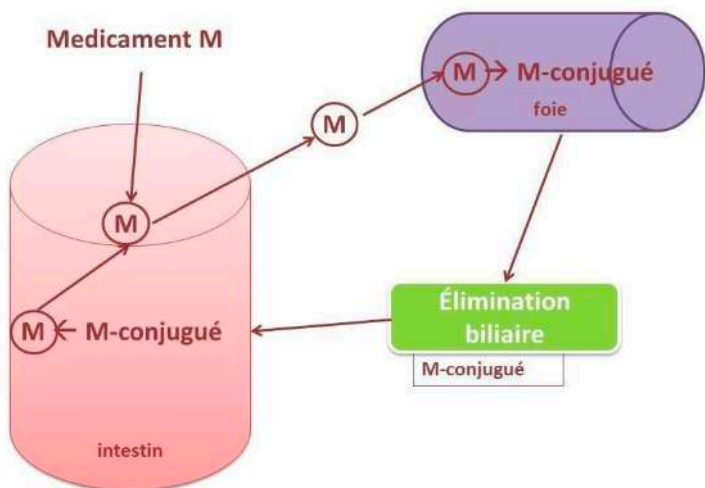
On voit qu'il y a une proportionnalité qui s'installe jusqu'à arriver à 1 ou là il y a proportionnalité : finalement quand on est à un coefficient d'extraction égal à 1, le débit sanguin hépatique est égal à la clairance hépatique

3. Élimination biliaire ou intestinale :

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

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

Schéma :



Le médicament va être absorbé par la personne, va arriver au niveau intestinal, va être absorbé, va passer dans la circulation sanguine, va arriver jusqu'au foie où il va subir les étapes de métabolisme de phase 1 et de phase 2 (pour être conjugué) puis la forme conjuguée va passer dans l'élimination biliaire, la bile se déversant 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.

À savoir que ce type d'élimination est peu diminuée en cas d'insuffisance rénale.

4. Excrétion biliaire :

Phénomène du cycle entéro-hépatique (CEH) possible :

- Il concerne le **produit parent** (=principe actif) mais aussi ces **métabolites** dans la circulation sanguine.
- Il concerne surtout les **grosses molécules** et les **métabolites ionisés** et/ou **conjugués**

Ce phénomène fait intervenir **des transporteurs membranaires** (transport actif, donc saturable, inductible/inhibable) → Ex : P-gp, OATP ...

Mais attention le fait d'avoir des transporteurs dans ce cycle entéro-hépatique peut mener à **des risques d'interactions** :

-Ex : dans le métabolisme et l'élimination du mycophénolate mofétil, on va avoir un potentiel CEH (=cycle entéro-hépatique) 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.

Les **propriétés physico-chimie** du principe actif vont également jouer un rôle pour **favoriser l'excrétion biliaire** :

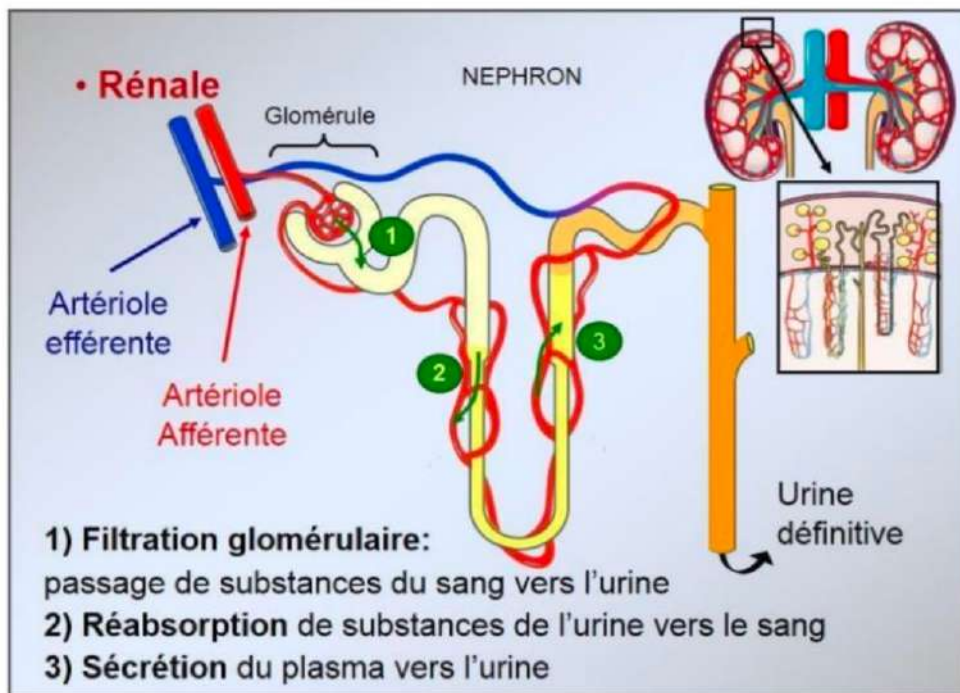
- La **polarité**
- Les **groupements polarisables**

D) Élimination rénale :

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

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

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



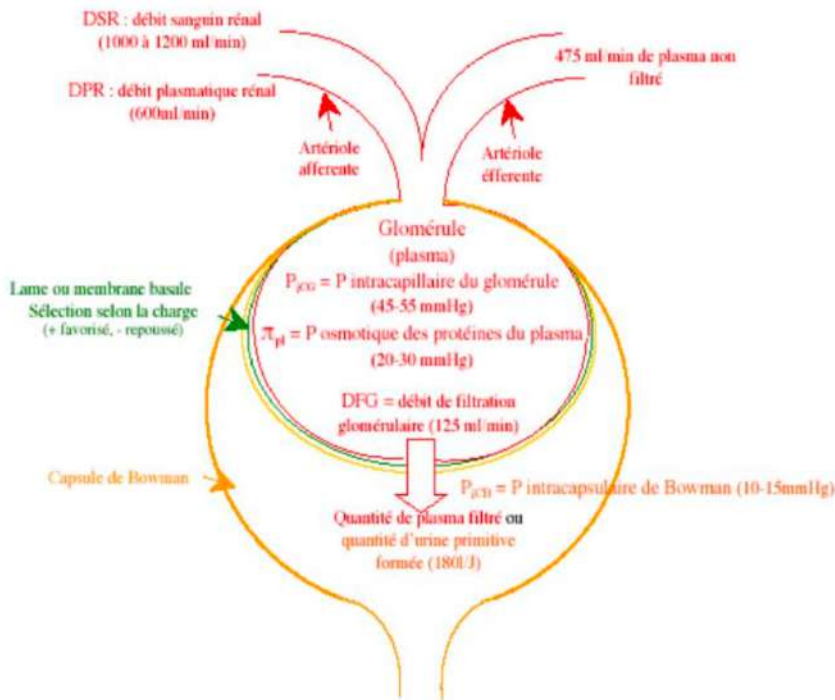
1. On va avoir une première étape de **filtration** qui va se faire au niveau du glomérule, il va y avoir cette capsule qui va entourer les artérols afférentes et le glomérule et on va avoir un passage des composés de la circulation sanguine vers le néphron.

2. 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.

3. On a de nouveau une étape de **sécrétion tubulaire** et également un passage du sang vers les urines.

1. Filtration glomérulaire

- **Glomérule** : endothélium fenêtré (c'est-à-dire qu'il va laisser passer volontiers les molécules, surtout celles qui ont un faible poids moléculaire, non liées/libres donc non fixées à une protéine)



- Passage **libre** :
 - Si $PM < 65000$ Da (daltons)
 - Si 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.

À retenir +++

- ♥ **OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)
- ♥ **PHÉNOMÈNE PASSIF**
- ♥ **MOLECULES DE FAIBLE PM, LIBRES**

2. Réabsorption tubulaire

Au cours du passage à travers les tubules, le **volume de l'urine est réduit** de façon très importante puisque **85% de l'eau est réabsorbée**, aboutissant à concentrer de façon équivalente la molécule filtrée entre l'urine et le sang (pour provoquer un équilibre et pour éviter une diffusion passive des molécules de l'urine vers le sang).

La réabsorption tubulaire définit le passage d'une molécule depuis la **lumière du néphron vers le sang**. C'est le processus par lequel des constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive (pour être réabsorbés au niveau sanguin).

- La **réabsorption** peut intervenir par :

- **Mécanisme actif** (via l'utilisation de transporteurs -> cela peut donner lieu à des interactions pour certains d'entre eux). La **réabsorption active** concerne surtout les **substances endogènes** telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés et **les médicaments proches** comme l'alpha-méthyl-dopa.

- **Diffusion passive** : sensible au pH urinaire (degré ionisation + ou en - important en fonction du pH de l'urée) et modifiable par alcalinisation ou acidification des urines.

La réabsorption tubulaire peut donc être **passive** ou **active**.

Concernant la réabsorption **passive** :

- 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)

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

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

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

- Si le **pH de l'urine est de 7** :
 - La réabsorption sera faible pour les molécules basiques ayant un **pKa de 7,5**
 - Et sera élevée pour les molécules acides ayant un **pKa égal à 6,5**

Applications cliniques :

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

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

-ex : l'alcalinisation de l'urine, par administration de **bicarbonate de sodium**, peut **augmenter l'élimination du phénobarbital**, acide de pKa d'environ 7,2 (lorsqu'on va alcaliniser les urines on va avoir un déplacement du pH : le phénobarbital sera mis sous forme ionisée et on empêchera sa réabsorption)

-cette attitude thérapeutique est préconisée par exemple en cas d'intoxication dès lors que l'on connaît le toxique responsable et ses caractéristiques physico-chimiques.

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

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

C'est un 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).

Cela 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** du médicament

À retenir +++

- ♥ **NON OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)
- ♥ **PHÉNOMÈNE PASSIF OU ACTIF**
- ♥ **MOLECULES QUI ONT ÉTÉ FILTRÉES**

3. Sécrétion tubulaire

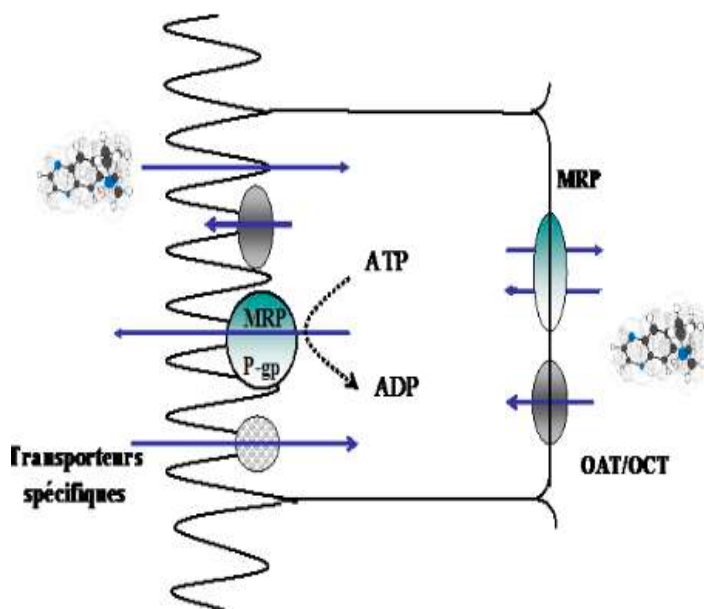
Le **sang déjà filtré au niveau du glomérule** (dépourvu des substances de faible PM et des molécules non liées aux protéines plasmatiques), constitue le **liquide pérیتubulaire** (Ip).

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** :



1.Saturation : si jamais la concentration est trop importante le médicament et l'efficacité du transporteur arriveront à son maximal et donc on ne va pas pouvoir éliminer les médicaments

2.Compétition : les molécules dont l'affinité pour le transporteur est grande sont éliminées du Ip 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**.

C'est un phénomène **non obligatoire** pour un médicament.

(C'est comme pour la réabsorption tubulaire elle n'est pas obligatoire pour les médicaments, elle va dépendre en fait de l'affinité du médicament pour les transporteurs présents au niveau du tubule donc on va voir s'ils sont affinis au transporteur un relargage dans l'urine définitive et ce n'est pas du tout obligatoire).

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

→ Soit de **manière fortuite** dans une association de médicaments non voulue

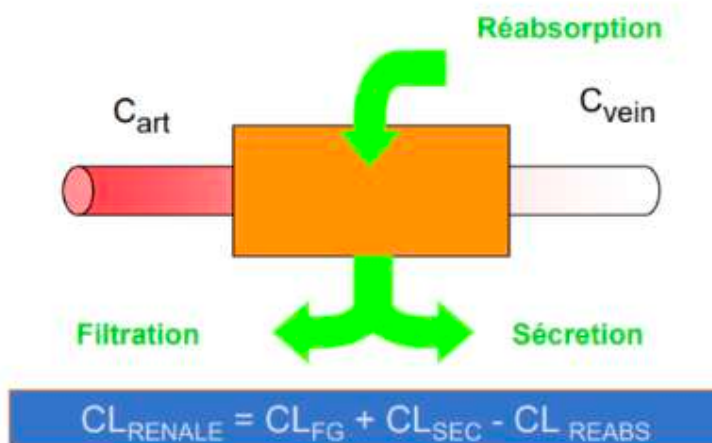
→ Soit de **manière voulue** :

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

À retenir +++

- ♥ **NON OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)
- ♥ **PHÉNOMÈNE ACTIF**
- ♥ **MOLÉCULES QUI N'ONT PAS ENCORE ÉTÉ FILTRÉES**
- ♥ **OU MOLÉCULES QUI ONT ÉTÉ RÉABSORBÉES**

La clairance rénale :



Avec :

FG = Filtration glomérulaire

SEC = Sécrétion tubulaire

REABS = Réabsorption tubulaire

5. 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 :

- **S'il est éliminé** préférentiellement par le rein, la clairance rénale va avoir énormément d'importance sur la clairance totale
- En revanche, **s'il est peu éliminé par le rein**, on aura peu d'impact sur la 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 rencontrer des difficultés à éliminer les médicaments

-**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.

↳ C'est pour ça qu'il va falloir faire attention à la posologie qu'on va donner dans ces populations particulières (surtout en en cas de pathologie particulière)

DONC SI UNE DES FONCTIONS D'ÉLIMINATION EST PERTURBÉE :

-> **POSOLOGIE À ADAPTER ++++++**

La demi-vie d'élimination :

- ♥ 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.

a) Modèle monocompartimental (avec une seule exponentielle)

1. Par résolution d'équation :

→ On utilise la formule :

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

avec $\ln 2 \approx 0,7$ (0,693)

et k_e = 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 :

$$\text{Pente de } k_e = \frac{\ln(C_1) - \ln(C_2)}{T_2 - T_1}$$

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

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

(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_t d'un médicament en multipliant k_e qu'on vient de calculer par le **volume de distribution** V_d d'un médicament : on peut alors déterminer la **demi-vie d'élimination** si on fait les remplacements dans les formules à partir de la formule :

$$CL_t = k_e \times V_d$$

→

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

Tut'explication : donc $k_e = \frac{CL_t}{V_d}$ et on remplace k_e par ça dans la formule du $T_{1/2}$

2. Par analyse graphique :

En déterminant sur l'axe des **ordonnées** l'intervalle de **temps** écoulé entre la **concentration C** et la **concentration C/2** (*concentration divisée par 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 où on va faire varier plus ou moins la dose et l'intervalle d'administration :

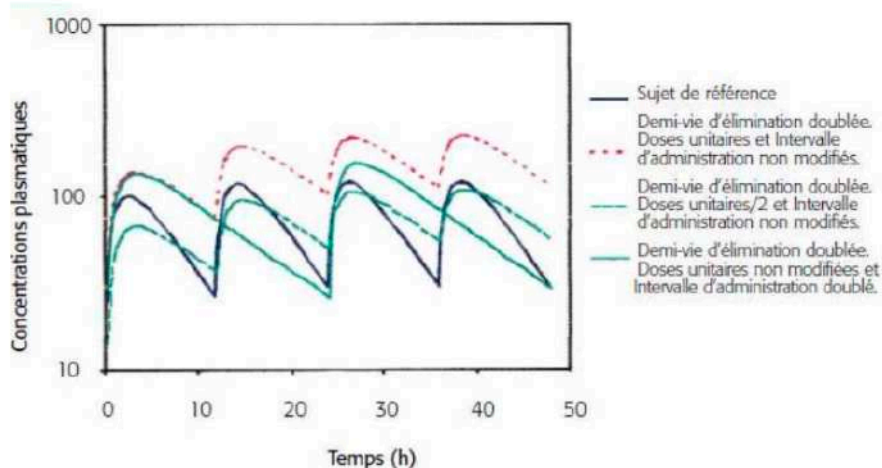
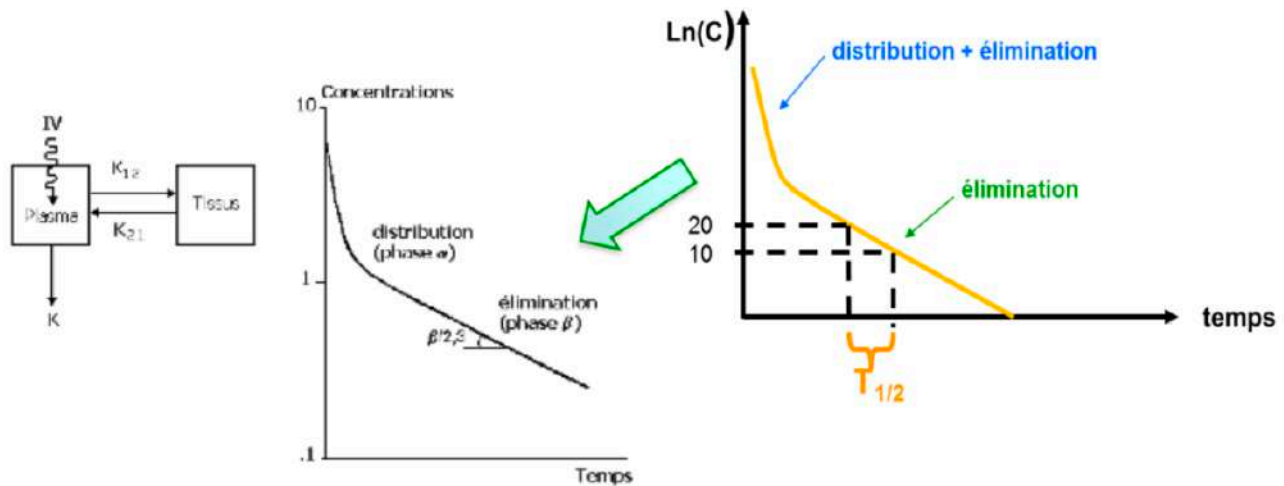


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

| | CONDITIONS | CONSEQUENCES |
|-------------------------------|---|---|
| SUJET DE REFERENCE (TEMOIN) | <ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale normale - Demi-vie d'élimination classique - Rythme d'administration toutes les 12h - C_{max} d'à 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 1^{ere} administration, C_{max} 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"> - C_{max} 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"> - C_{max} un peu plus haute - 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 - 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) |

b) Modèle ouvert à deux compartiments :



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

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

Lorsqu'on a un modèle à 2 compartiments, l'équation va être de l'ordre **bi exponentielle** sous la forme :

$$C = A e^{-\alpha \times t} + B e^{-\beta t}$$

La première phase (α) correspond à la phase de distribution, la deuxième (β) à la phase d'élimination.

Pour chaque phase, il est possible de déterminer une $T_{1/2}$ (=demi vie d'élimination):

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

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

E) Administration à doses répétées

Le plus souvent, les médicaments sont **administrés de manière répétée**.

La connaissance **des paramètres pharmacocinétiques** (déterminés par l'expérimentation chez l'homme) permet de définir le schéma posologique approprié :

- **Dose** (pour une voie d'administration donnée)
- **Intervalle d'administration**

1. Notion d'état d'équilibre :

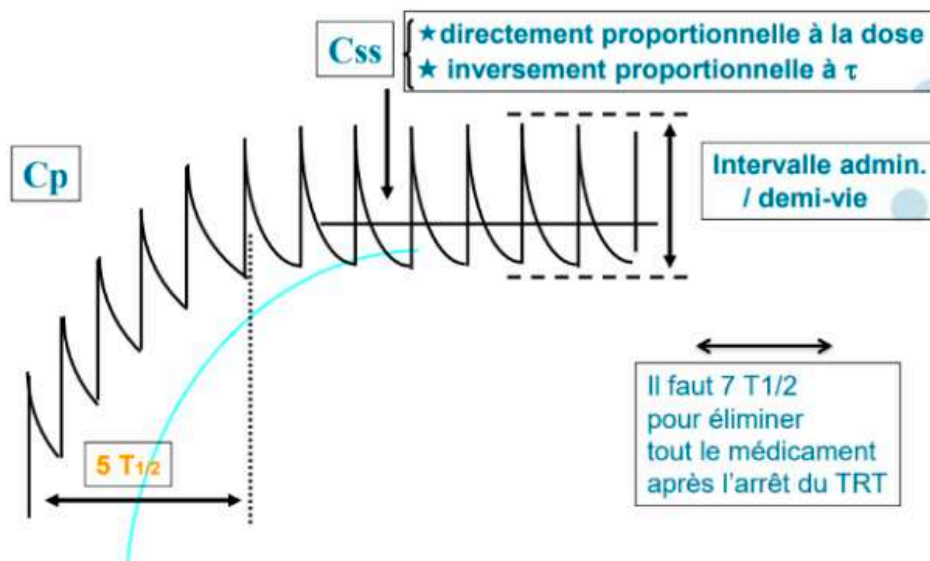
Pendant la perfusion :

L'état d'équilibre (=état de stationnarité) (97%) est atteint au bout de 5 demi-vies.

De plus, la concentration à l'état d'équilibre est directement proportionnelle :

- A la vitesse de perfusion
- A la demi-vie
- Au volume de distribution

2. Détermination de la posologie :



Après ce délai de 5 demi-vies (donc 1, 2, 3, 4, 5 administrations), on a une **stagnation**.

Lorsqu'on va réinjecter le médicament, on n'aura **pas de variation** entre les C_{max} et C_{min} par rapport à l'administration précédente. On aura une concentration « **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

Finalelement la pharmacocinétique sert à :

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

Rappel :

Les principaux paramètres pharmacocinétiques

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

OMMMMMMG BRAVOOOOO VOUS ÊTES ARRIVÉS À LA FIN DE CETTE FICHE !!!!!!!!!!!!!!!
VOUS ÊTES TROP FORTS 💖

Je sais qu'elle est assez longue et certains passages assez durs, mais je le répéterai jamais :
prenez votre temps pour la comprendre !!!!!!! (coupez la en plusieurs parties si nécessaire)

Bref pour vous remonter le moral des DÉDIIIIIS (spéciale photos) :



vous les plus forts