

# Pharmacocinétique 2

## Sommaire:

### 3) Le métabolisme :

#### A) Définitions:

#### 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

#### E. Administration à doses répétées

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

### III. Synthèse générale sur la pharmacocinétique



# Métabolisme:

## A) Définition:



L'ensemble des **biotransformations** que va subir le médicament



- => Ne concerne **pas tous les médicaments**
- => Réactions enzymatiques
- => Concourt à l'élimination car le médicament en tant que tel disparaît de la circulation
- => **Modifications de la structure chimique** ( phase I )

Transforme le PA = en métabolite(s) plus **hydrosolubles, éliminables** dans les urines

Se déroule principalement dans le **Foie** ( *mais aussi dans les poumons, les intestins, reins,.....* )

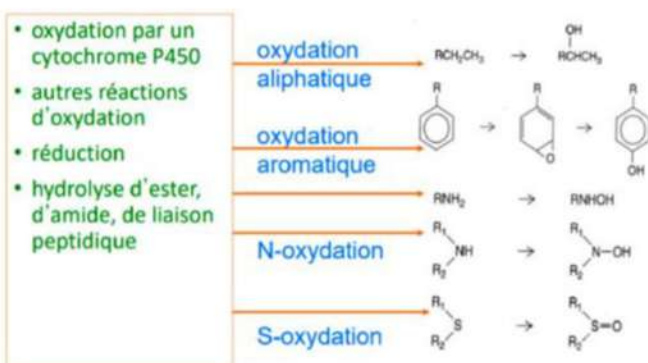


## B) Biotransformations:

Il y a 2 types de biotransformations :

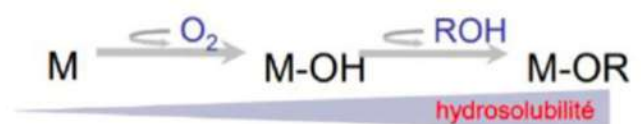
**Réactions de phase I = de Fonctionnalisation:** oxydation, réduction, hydrolyse

=> **Création ou modification d'un groupement fonctionnel**



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

=> **Le médicament se lie à une molécule endogène**



Les réactions peuvent être **indépendantes ou couplées** :

=> Si elles sont **couplées** = La phase de **fonctionnalisation** est la **1ère phase** du métabolisme

Dans un second temps, les métabolites subiront une **réaction de conjugaison**

## 2) Enzymes des réactions de conjugaison :

Nous en avons plusieurs:

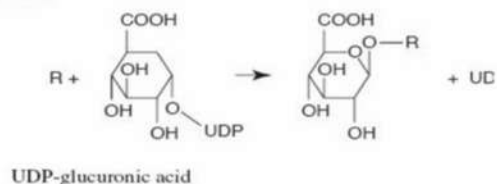
=> **UDP- glucuronyl- transférases** : des enzymes qui servent à glucoronoconjuger les molécules afin de les rendre plus **hydrosolubles** => *classification similaire (ex:UGT1A1\*28)*

=> **Sulfo-transférases**

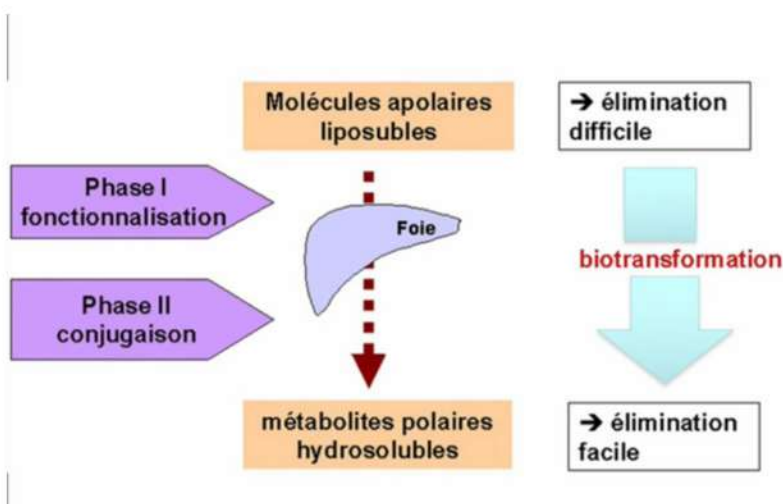
=> **N-acétylène- transférases**

=> **Gluthation-S-transférases**

Glucuronidation



Acetaminophen, morphine, oxazepam, lorazepam



Au début on a une **molécule apolaire**, liposoluble qui est difficile à éliminer. Elle arrive alors dans le **foie** et subie des **biotransformations** avec par exemple l'ajout de groupements qui va la rendre beaucoup plus **hydrosolubles** et ensuite potentiellement une deuxième phase de conjugaison ce qui va rendre les métabolites des molécules **polaires** et **hydrosolubles** ce qui permet plus **facilement l'élimination**.

## 3) Vue d'ensemble, rappel et précision:

# Le mycophénolate mofétil



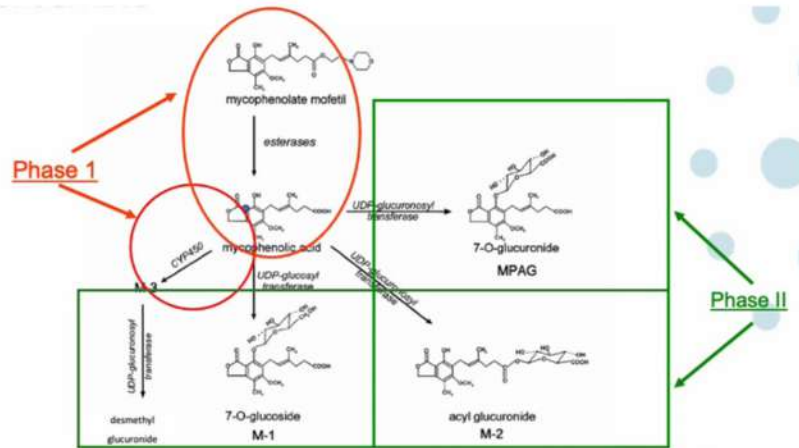
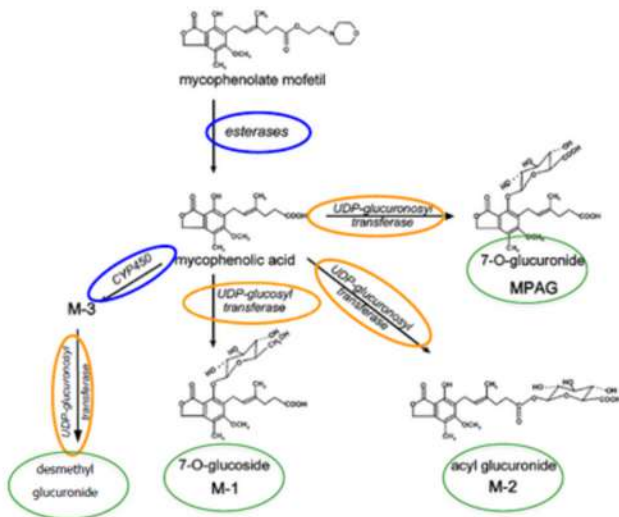
C'est un **anti métabolique** utilisé comme **immunosuppresseur** pour les **transplantations**. Lors de l'administration au patient, le mycophénolate mofétil est sous forme de **prodrogue** et va subir des **transformations** :

- 1 Il va être **hydrolysé par des estérases** au niveau **intestinal** et va être transformé en **acide mycophénolique** pour être absorbé
- 2 Une partie va avoir directement une **glucuronoconjugaison** = métabolisme principal (avec l'UDP glucuronyl transférase) ce qui va créer du **MPAG**

- 3 Une partie de cet **acide mycophénolique** va être métabolisée au niveau des cytochromes p450 afin de donner le **métabolite M-3**, puis il sera glucuron-conjugué
- 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 un second temps

La partie issue de l'hydrolyse de la fonction mofétile par les estérases correspond à :

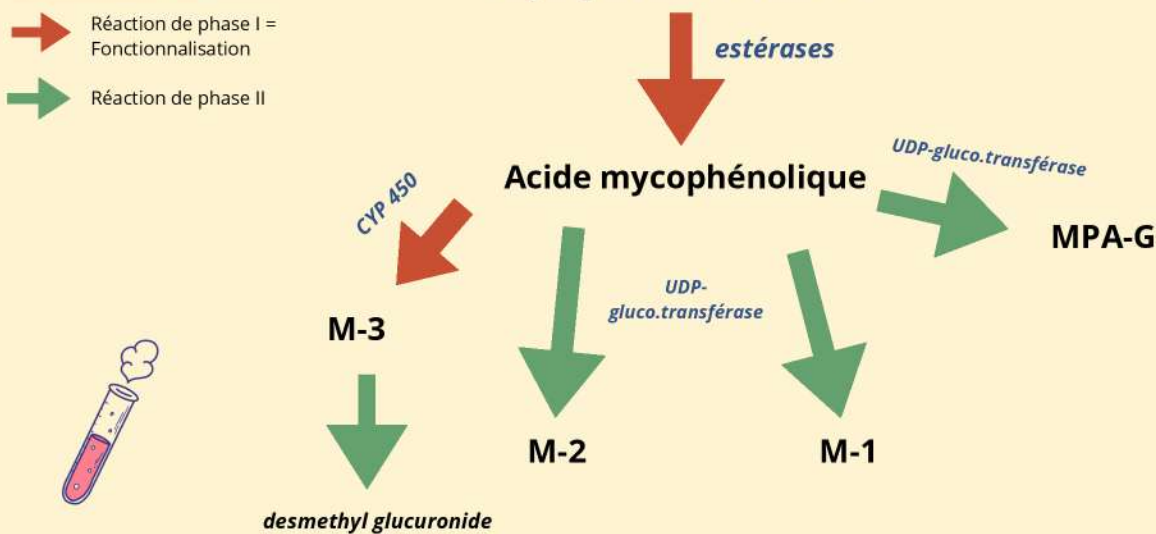
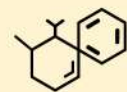
- => **réaction de phase 1 (=de fonctionnalisation)**
- Celle au niveau des cytochromes p450 correspond à :
- => **réaction de phase 1 (car on a une réduction de la molécule)**
- Lorsqu'on a un ajout, que ce soit un glucuronide ou un sulfonyle, on va avoir une polarisation de la molécule et comme on ajoute une fonction c'est donc une :
- => **réaction de phase 2**



**TUT' Récap :**

- ➔ Réaction de phase I = Fonctionnalisation
- ➡ Réaction de phase II

**Mycophénolate mofétile**

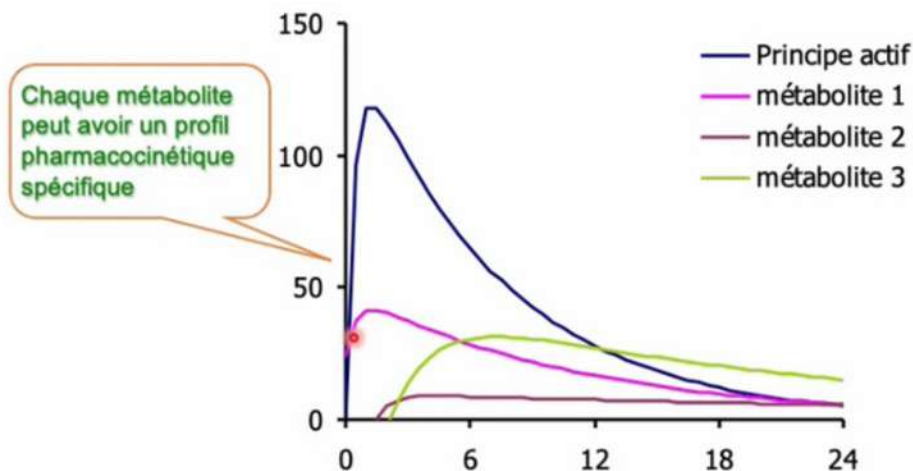


Dans le corps humain, il va donc y avoir, lors de la prise de PA, la **coexistence** de nombreuses espèces circulantes:

=> **Plusieurs métabolites en même temps**

=> **La présence des ces métabolites en même temps que le PA**

Ici par exemple :



La courbe démontre l'absorption ( le pic) puis la distribution de la molécule.

On remarque que le **Métabolite 1 et le PA** se distribuent en même temps ( ils atteignent leurs Tmax, à peu près au même moment)

Il va avoir d'autres métabolisation en décalage (métabolite 2 et 3)

=> il y a bien **une coexistence de molécules avec la prise du PA**

La création de métabolite va être plus ou moins important selon la **voie de métabolisation préférée** par la molécule.

#### 4. Caractéristiques du métabolisme:

Les métabolites peuvent être :

=> **Nombreux** ( réactions enzymatiques en cascade)

ex: Benzodiazépine ( valium, Diazépam)

=> **Inactifs ou moins actifs** que la molécule initial

=> **Aussi actifs ou plus actifs** que le médicament initial

=> **Toxiques**

Ex: Paracétamol = il est métabolisé au niveau des CYP 2E1, on va avoir la création du métabolite NAPQI qui lui est hépatotique ( *c'est pour ça qu'il ne ait pas en prendre 10 d'affilés et les prendres à des intervalles de 4 à 6h*)



Ce processus de création de métabolites :

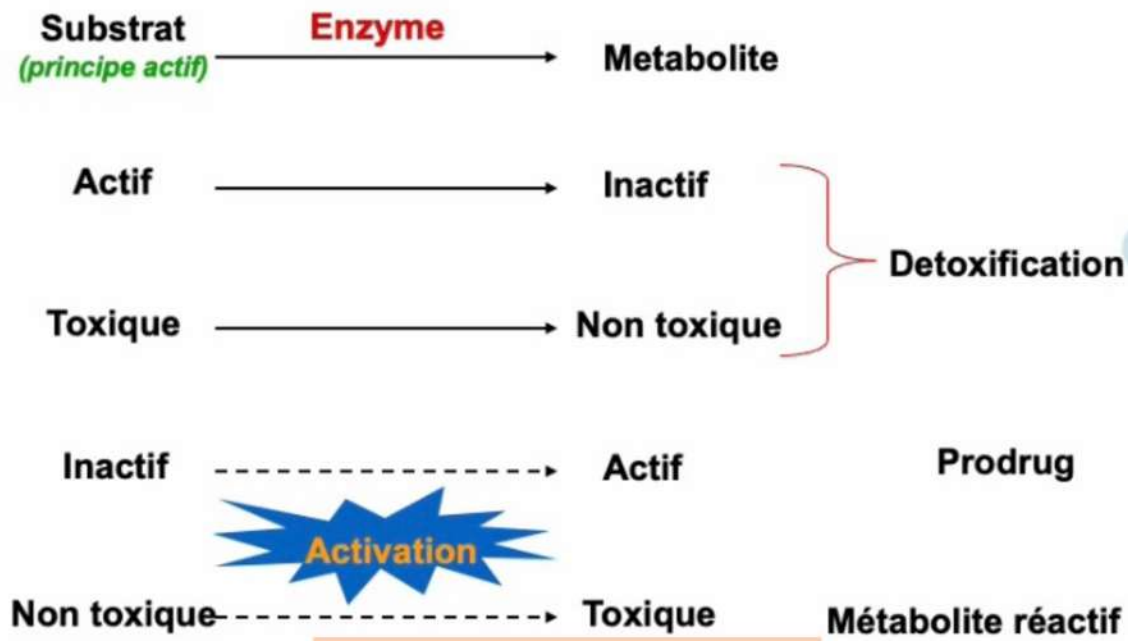
**Modifie l'activité des médicaments**  
**Facilite leur élimination**  
**Permet la neutralisation de substances toxiques**

Cependant, ce processus peut aussi :

=> **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)

=> **Être modifié par divers facteurs, avec des conséquences sur les effets du médicament**



Il peut y avoir des cas particuliers :

=> La prise de molécules sous forme de **prodrug** (ex: *mycophénolate mofétil*) où l'étape enzymatique va permettre d'activer la molécule et de la **rendre active** => étape d'activation

=> On peut également avoir la création d'une molécule **toxique** qui ne l'est pas à la base  
ex: *paracétamol* lors de la création de *NAPQI* par le *CYP2E1*

### 5. Informations utiles aux professionnels de santé:

#### L'intensité du métabolisme:

=> Varie de **0 à 100%** en fonction du **PA**

=> Il est sensible à **l'état de fonctionnement du foie**

( certains patient peuvent avoir quand ils sont en insuffisance hépatique une perte de la fonction de détoxification du foie, les molécules sont donc peu ou pas éliminées du corps humain , ce qui peut être très dangereux pour certaines molécules )

#### La nature des métabolites formés:

=> Actifs, inactifs, toxiques

#### Les voies enzymatiques impliquées :

=> Permettent 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 inactives dans d'autres

**L'activité enzymatique peut être modifiée par la prise de certains médicaments, aliments, plantes**

Cela provoque une **induction** ou une **inhibition** des cytochromes P450

Cela provoque des **interactions médicamenteuses**

**Induction** : Médicament A **induit** l'organisme à produire plus de d'enzymes responsables du métabolisme du médicament B

=> Cela peut conduire à la **réduction** de concentration de B et donc son **efficacité thérapeutique**

**Inhibition** : Médicament A **inhibe** l'activité des enzymes responsable de la métabolisation du médicament B

=> Cela peut conduire à **augmenter** les concentrations du médicament B dans l'organisme et donc son activité et/ou cela peut causer une **toxicité** pour le corps.

**Les médicaments peuvent être inducteurs ou inhibiteurs, parfois les deux ou ne pas interférer avec les capacités métaboliques**

*En fait l'induction enzymatique, en augmentant la concentration d'enzyme de métabolisation va faire que le médicaments B va être éliminé plus rapidement ( comme le médicament est métabolisé soit en métabolite inactifs, en non toxique,...) donc il y aura moins de médicament = si il y en a moins , alors on baisse la concentration en médicament initiale ( il est plus comme avant il est transformé), si la concentration est plus faible = baisse de l'efficacité*

*C'est pareil pour l'inhibition : si on empêche au médicament d'être transformé et éliminé par les enzymes = le médicament stagne = le temps que tout le médicament arrive , la concentration augmente = augmente l'effet = toxique pour le corps*

## 6.Modification d'activité d'une voie enzymatique:

### Induction enzymatique

**Def:** Interaction avec un autre médicament qui augmente la synthèse d'enzyme.

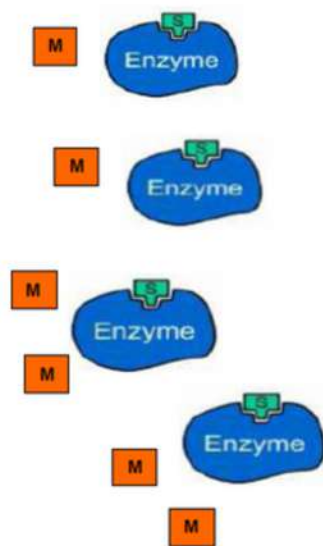
#### Mécanisme:

Le 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.

**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.**



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)

16

UNIVERSITÉ CÔTE

### TUT' recap:

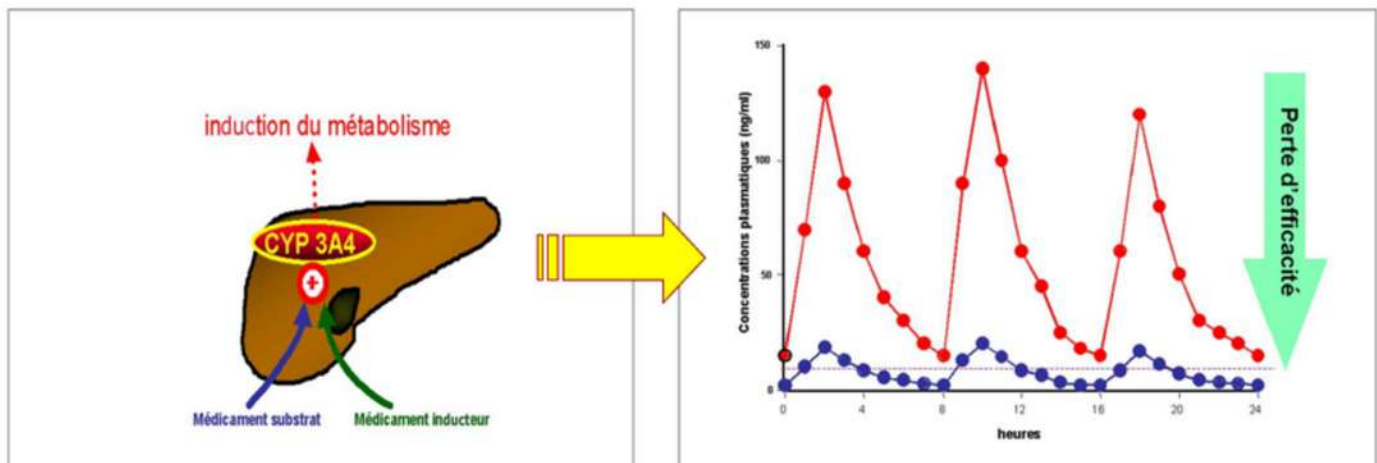
Prise du médicament 2 → induction de la synthèse d'enzyme pour le médicament 1  
 ↓  
 élimination du médicament 2 → Prise du médicament 1 → Métabolisation du médicament 1 par les enzymes

### Conséquences:

- Accélération (parfois considérable) de l'élimination du médicament (surtout l'augmentation de sa clairance orale)
- **Diminution des concentrations plasmatiques** avec une **diminution de l'efficacité clinique/thérapeutique** voir une **disparition totale de l'effet** (si la forme initiale du médicament est active)
- 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)



*Allez les loulous on s'accroche !!*



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

#### Tut explication:

La courbe bleue c'est la concentration du médicament substrat ( le 1) et la courbe rouge celle d'un médicament normal. La courbe montre la concentration du médicament, on voit bien qu'il y a beaucoup plus de médicament normal que le 1. C'est parce que le médicament inducteur a stimulé les enzymes de métabolisation du médicament 1 = la concentration est plus faible = faible efficacité

## ⊖ Inhibition enzymatique : ⊖

**Def:** 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**.

#### Tut Rappel:

Une prodrogue est un médicament qui lorsqu'il est administré est inactif, le métabolite est actif.

**Molécule inactive => Métabolite actif**

Donc s'il n'est pas métabolisé = il n'y a pas de transformation en métabolite actif, il n'y a que la molécule inactive donc 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 :

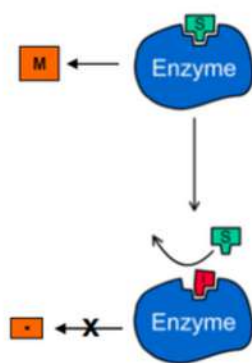
→ Soit par **compétition** en allant se mettre au niveau du site actif (ou en tout cas du site de métabolisation) de la substance

→ 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

*Si les enzymes ne sont pas activés = accumulation = concentration trop haute = peut être toxique*



Le substrat **S** (= médicament 1) s'accumule en présence de l'inhibiteur **I** (médicament 2)

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

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

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** :

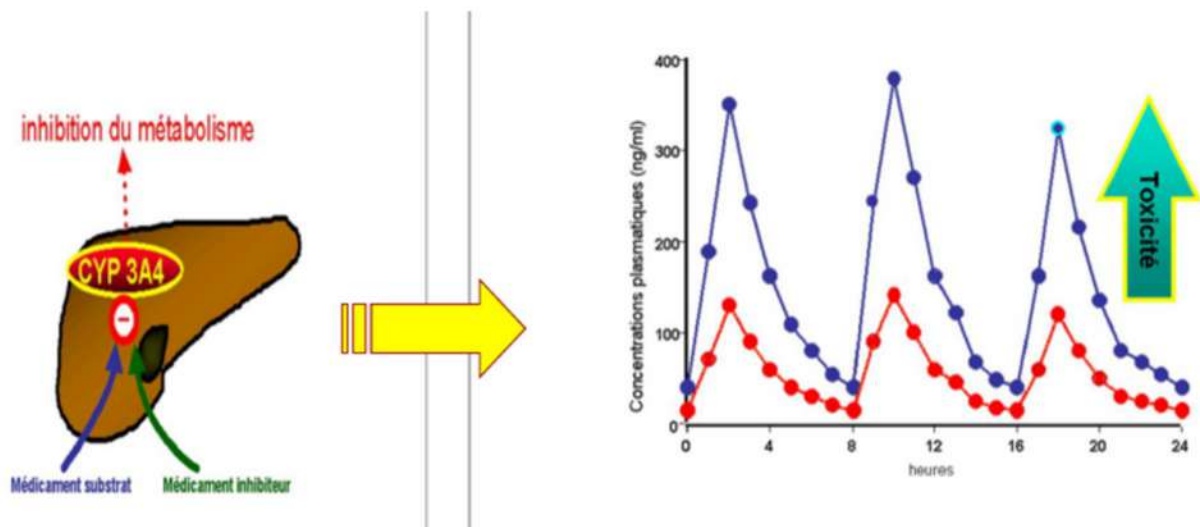
*Ex : c'est le cas par exemple du pamplemousse qui contient une molécule qui va inhiber le métabolisme du cytochrome 3A4 : lorsqu'une molécule substrat du cytochrome 3A4 est prise de manière concomitante avec le pamplemousse on va avoir une élévation des concentrations plasmatiques, une exposition globale 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 le voit 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**.

Tut' Récap : ☆☆☆

☆☆☆ **Inducteur** = ↑ de l'activité des enzymes de métabolisation = **métabolisation + rapide** = diminution de la concentration du médicament = **baisse de l'efficacité**

☆☆☆ **Inhibiteur** = ↓ de l'activité des enzymes de métabolisation = **métabolisation lente** = augmentation de la concentration du médicament = **augmentation potentiel de la toxicité**

## Rôle des cytochromes P450:

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

Elles peuvent :

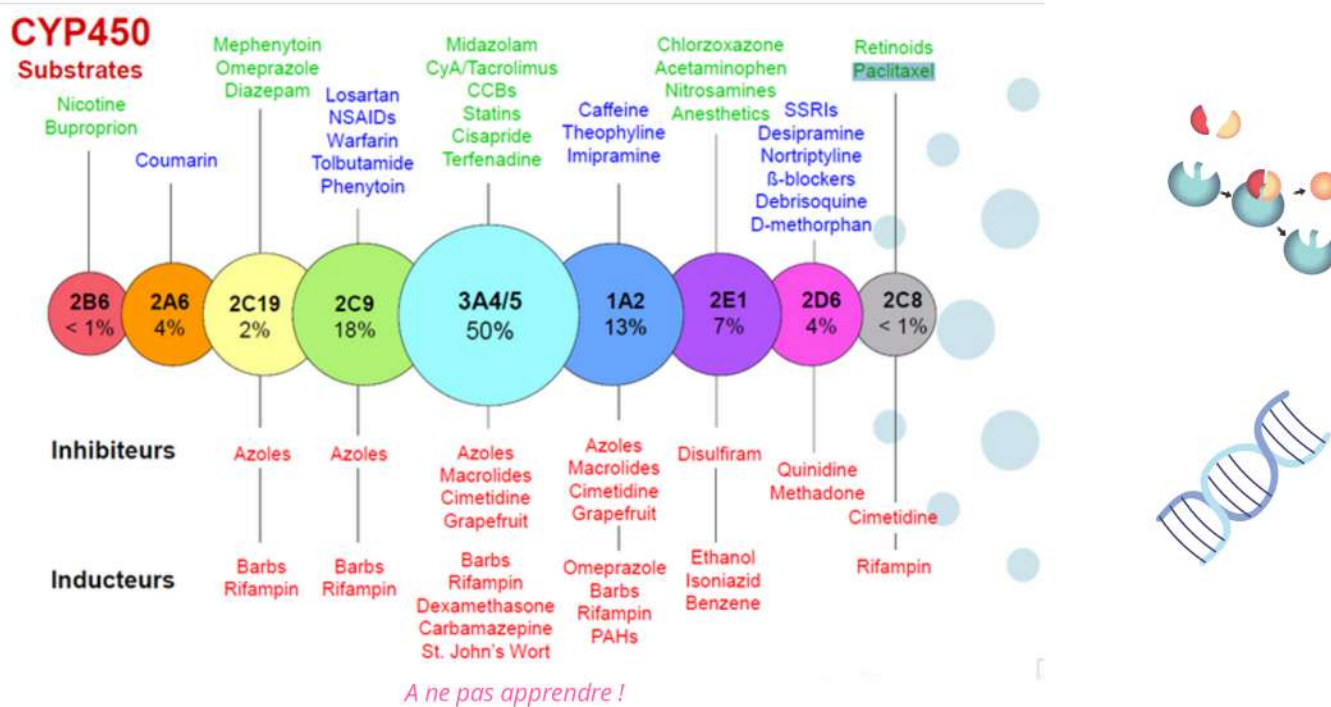
→ **Biotransformer des substrats endogènes**

- Cholestérol
- Vitamines
- Hormones stéroïdiennes
- Acides biliaires

→ **Biotransformer des médicaments**

- réaction de phase I
- réaction de phase II





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**.


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:

#### Rifampicine :

=> 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 ...

#### Millepertuis :

  
=> complément alimentaire pris pour la **dépression passagère hivernale** pour un peu rebooster  
=> peut être retrouvé et acheté en **automédication** en pharmacie  
=> est un **inducteur puissant**

*Le problème c'est que souvent les patients ne savent pas que c'est un inducteur et vont remarquer une baisse d'efficacité dans leurs traitements ( surtout quand ils ont des traitements chroniques ) et cela peut avoir de lourdes conséquences notamment avec les immunosuppresseurs utilisés lors de greffes*

### Inhibiteurs

#### 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**

#### Les macrolides et la cimetidine :

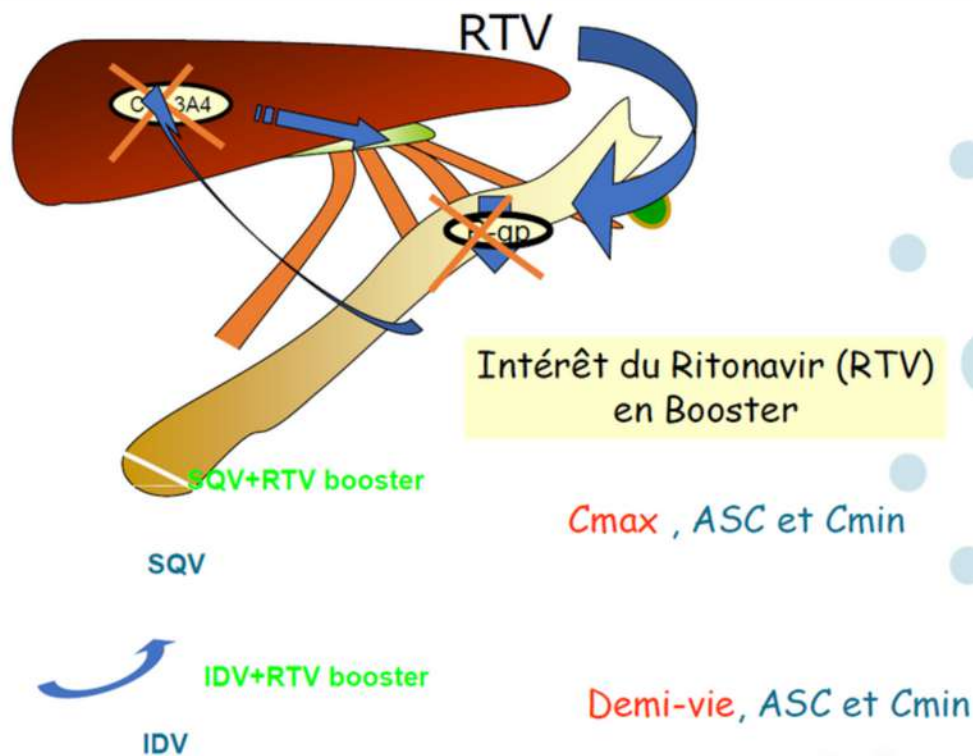
=> qui vont inhiber le cytochrome 3A4

#### Le jus de pamplemousse

*On va par exemple conseiller aux personnes qui prennent des anti-dépresseurs de ne pas consommer du pamplemousse à proximité de la prise du traitement, car certains anti-dépresseurs sont des dépresseurs du système nerveux. Si la dose s'accumule alors le système nerveux va être encore plus déprimé ( on entend par là "inhiber" ) et donc ça peut avoir des conséquences catastrophiques = Logique si le système nerveux fonctionne plus rien ne va*

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.

### Ex: 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  $C_{max}$  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.

## 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 :

=> **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**

**VS**

=> **Métaboliseur rapide** : au contraire, les personnes métaboliseur rapide 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.

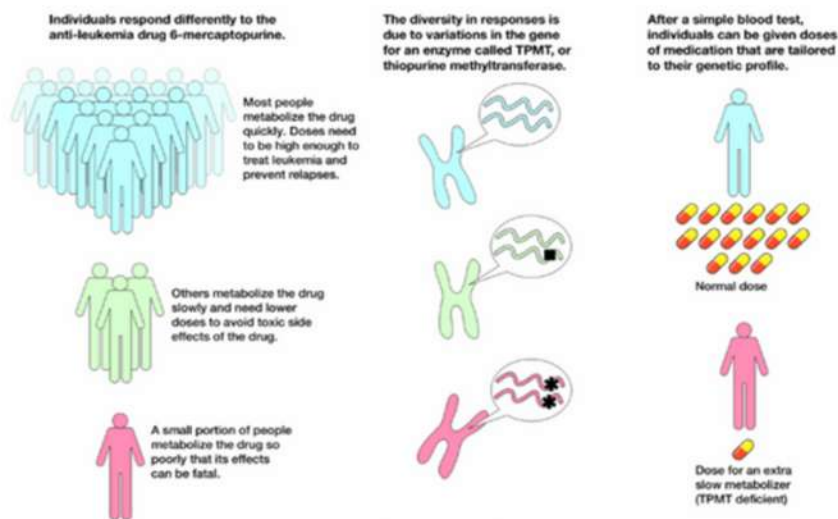


En gros pour que la codéine donne un effet antalgique suffisant, elle a besoin d'être métabolisée ("transformée") en morphine qui a un effet antalgique plus puissant.

Chez les métaboliseurs lents cette transformation n'est pas assez rapide = pas assez de morphine = concentration pas assez élevée = effet thérapeutique abaissée

Chez les métaboliseurs rapides, cette transformation est beaucoup plus rapide = concentration de morphine très élevée = effet thérapeutique très fort MAIS potentiel toxicité

Je rapelle que la vitesse dont on parle est comparé face à une personne standard

**Pharmacogenetics: A Case Study**

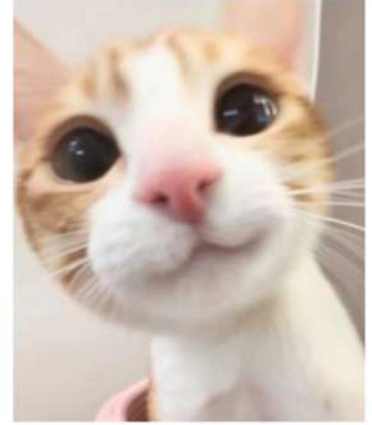
Autre ex de polymorphisme : pharmacogénétique et posologie de la 6-mercaptopurine

=> 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

=> 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%

*Finito pour la partie Métabolisme, oui c'est long snif. On fait une petite pause on respire et on se reconcentre. Et pour vous détendre je vous mets des photos de chatons !!*



POV : vous quand vous avez vue que Pharmacocinétique avait une partie 2

## Elimination :

### Définition :

**L'élimination est la capacité d'épuration du sang.**

On a la **Disparition** du médicament de l'organisme par :

- Métabolisme
- Élimination directe = sortie de l'organisme

Il y a différentes **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

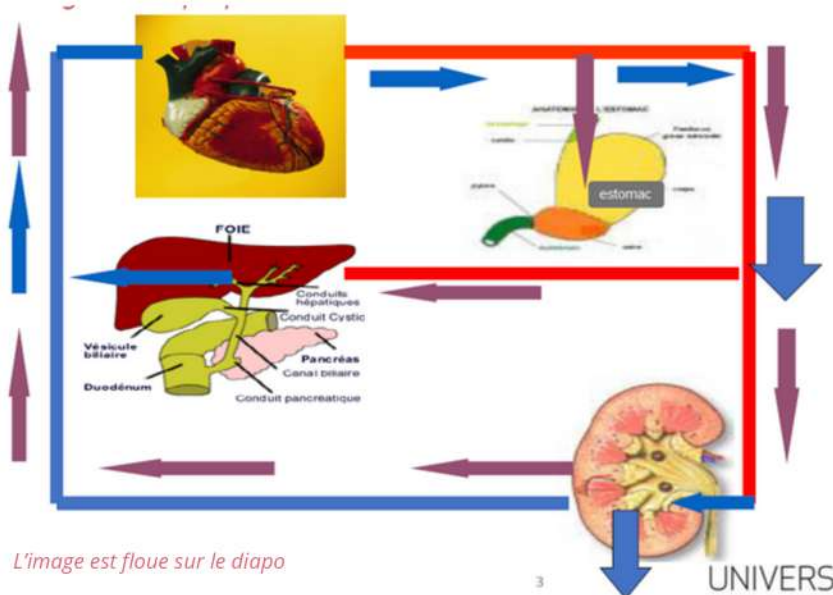
→ **Peau** : sudation

→ **Tube digestif** : sécrétions digestives

→ **Salivaire** (test drogues), lactée ....



### Organes impliqués:



*L'image est floue sur le diapo*

→ Le **foie** qui participe 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 de ma vieille :*

- 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

## Calcul de la Clairance :

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

=> La clairance pour l'élimination par un **organe particulier** ( foie, reins, ...) *ici le foie:*

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

=> La clairance pour l'élimination par **l'organisme entier**

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

### Clairance systémique ou IV ou totale:

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

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

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

*R = rénale, NR = Non Rénale*

### Clairance rénale:

Avec  $f_e$  = fraction de la dose iv qui est excrétée sous forme inchangée dans les urines

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

### 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 1er passage hépatique, ...)

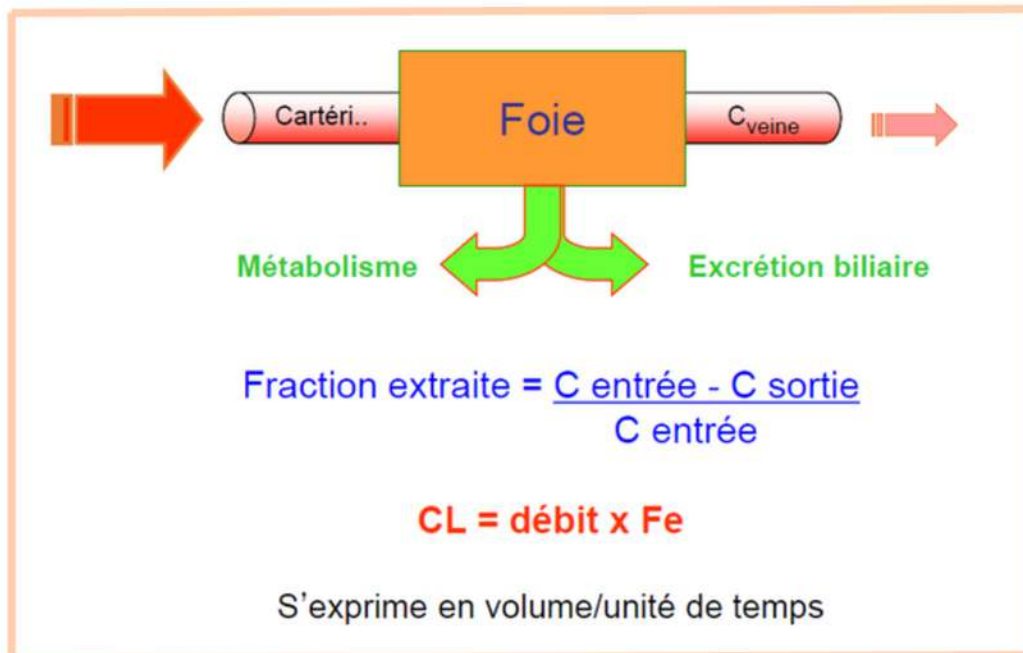
$$CL_{\text{orale}} = \frac{\text{DOSE}_{\text{orale}}}{\text{AUC}_{0-\infty}}$$

### Élimination hépatique :



# Clairance Hépatique :

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



Grâce au foie on va pouvoir calculer la fraction extraite par le foie fe :

$$\text{Fraction extraite} = \frac{C \text{ entrée} - C \text{ sortie}}{C \text{ entrée}}$$

Cette fraction extraite elle va soit être métabolisée par la foie, soit être éliminée par l'excrétion biliaire.

On voit alors le calcul de la clairance :

$$\text{CL} = \text{débit} \times \text{Fe}$$

S'exprime en volume/unité de temps

On voit que le **débit** rend compte dans le calcul, donc le **débit cardiaque**, le **cœur** influence la clairance. Elle va dépendre de celle-ci.

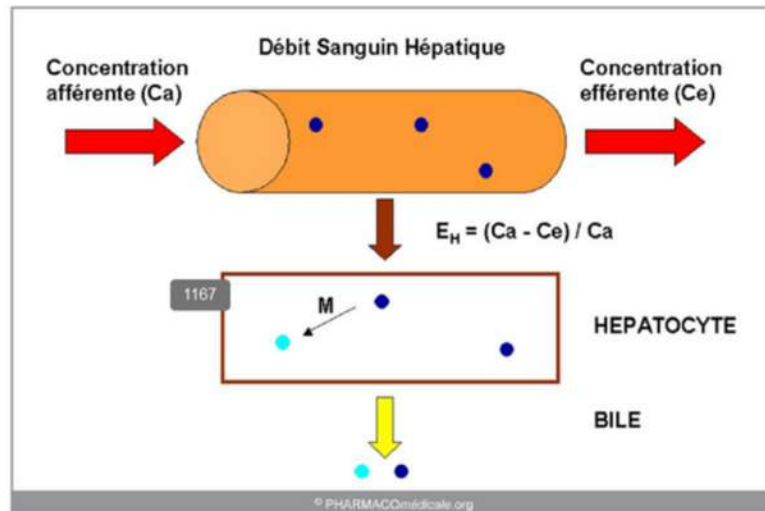
*Comme vous l'avez déjà vu en physiologie, la clairance est le volume sanguin ou plasmatique totalement épuré d'une substance (comme un médicament) par unité de temps. C'est un débit donc qui s'exprime en volume/unité du temps, par ex : en mL/min ou en L/jour. La clairance hépatique est donc la capacité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

La clairance dépend :

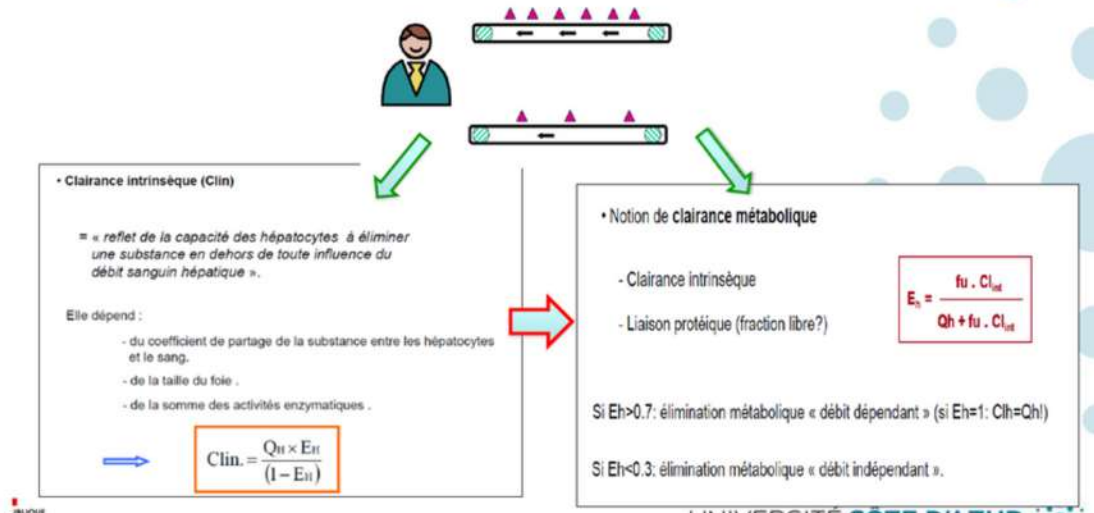
=> du **débit sanguin hépatique (HQ)**

=> de **l'activité enzymatique au niveau des hépatocytes** ( qui s'appelle aussi CLint = clairance intrinsèque)

=> et de la **Fraction libre** (Car le médicament doit être sous forme libre pour être éliminé)



### Éléments constitutifs de la clairance hépatique:



Si E<sub>H</sub> > **0,7** : élimination qui est **“débit dépendant”**

*E<sub>H</sub> = extraction hépatique*

Si E<sub>H</sub> < **0,3** : élimination qui est **“débit indépendant”**

=> 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**

Et oui:

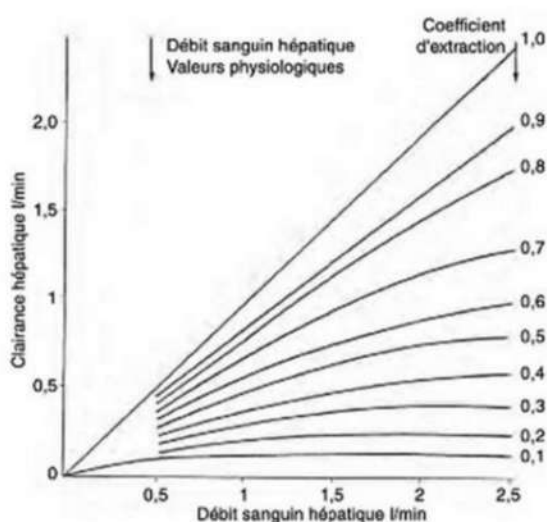
- Si E > 0.7: extraction hépatique importante.
- Si 0.3 < E < 0.7: extraction hépatique modérée.
- Si E < 0.3: extraction hépatique faible.

Ex :

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	Alprénoïol 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 :

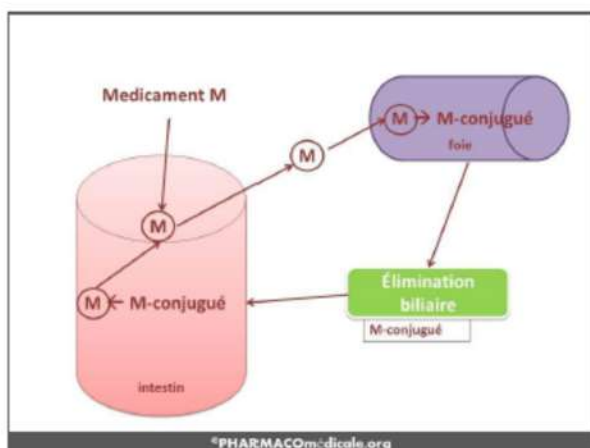
→ Pour les valeurs de **coefficient d'extraction < 0,3** : On est quasiment à l'asymptote (quasiment parallèle à l'axe des x) : on comprend pourquoi ici **le débit n'est finalement pas un facteur influençant la clairance hépatique**

→ 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 proportionnalité : finalement quand on est à un coefficient d'extraction égal à 1, le débit sanguin hépatique est égal à la clairance hépatique

## 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 ac-fs. 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.



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.

À savoir que ce type d'élimination est peu diminuée en cas d'insuffisance rénale ( donc il est vachement présent lors de ce type de pathologie).

## Excrétion biliaire :

C'est un **Phénomène du cycle entéro-hépatique (CEH)** possible:

=> Il concerne le **principe actif** en lui même 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) à Ex : P-gp, OATP ...

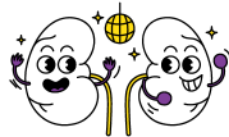
Mais attention le fait d'avoir des **transporteurs** dans ce cycle entéro-hépatique peut mener à des **risques d'interactions** :

*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**



## Élimination rénale :

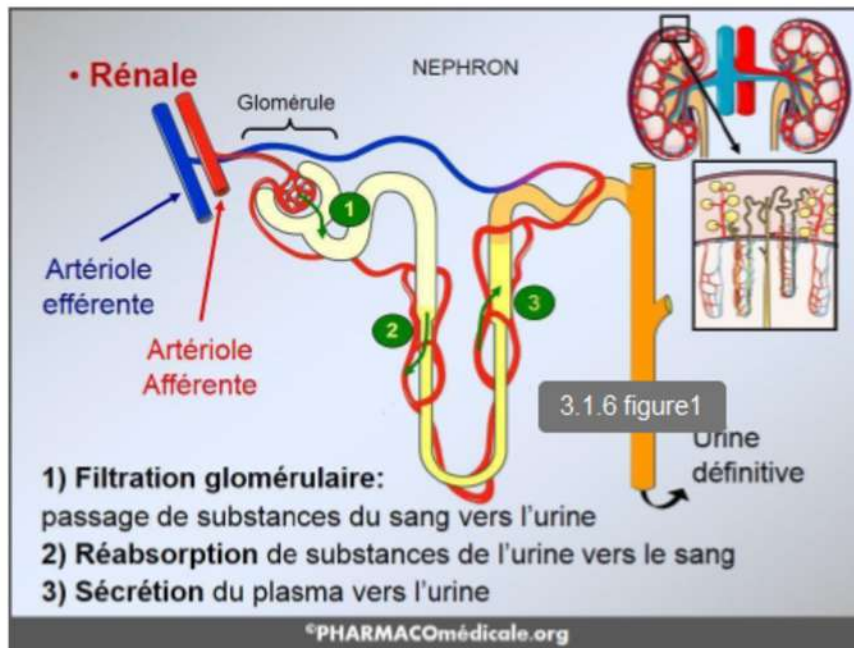
**++L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments.++**

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

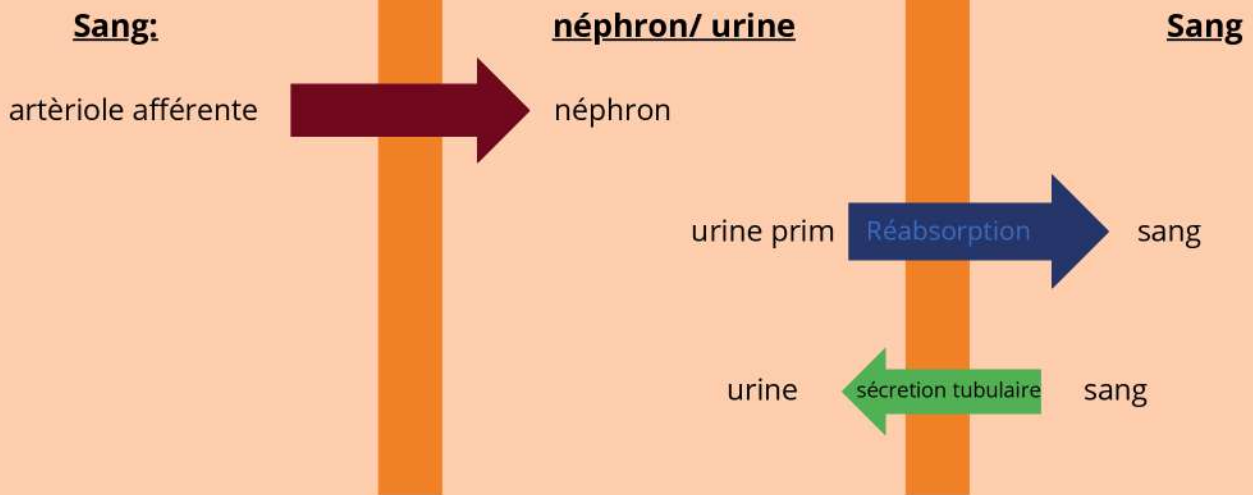
Ces processus sont souvent **régulés** par un mécanisme compensatoire par **réabsorption tubulaire**

- 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 artérioles 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**.



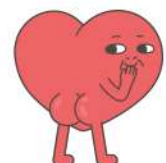
**Tut' récap:**



➔ étape 1      ➔ étape 3      sécrétion tubulaire= du sang vers les urine  
➔ étape 2      réabsorption = de l'urine vers le sang



Pov: vous devant cette fiche



## Filtration glomérulaire:

Tout ce passe au niveau du **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.

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**.

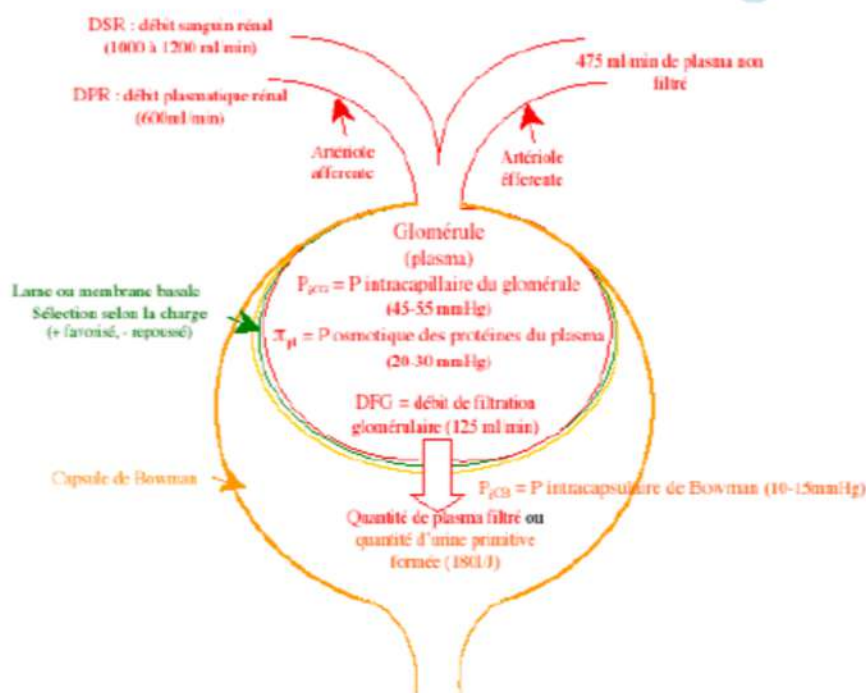
Passage **libre** :

→ 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**



## 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 2 mécanismes :

=> **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, 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 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 de réabsorption concerne **les fractions non-ionisées** liposolubles des médicaments (on comprends donc l'importance du PH) :

- 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 ou basiques** on va forcément influencer le pH urinaire et donc modifier la balance entre la forme ionisée et la forme non ionisée.



### Clinique :



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



### Tut' Récap:

=> si forme ionisée = non réabsorbable donc il est éliminée plus rapidement  
médicament acide + urine basique = forme ionisée , médicament basique + urine acide = forme ionisée

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**

## Sécrétion tubulaire

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

La sécrétion tubulaire permet de transporter 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.**

*En gros des déchets qui restaient dans le sang vont pouvoir se retrouver 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** en médicament est **trop importante**, l'efficacité du transporteur arriveront à son **maximal** et donc on **ne va pas pouvoir éliminer les médicaments**

*En gros, les transporteurs sont plus assez nombreux pour éliminer l'afflux de médicaments = y'a plus de place*

2. **Compétition** : les molécules dont l'affinité pour le transporteur est **grande** sont éliminées en **un** seul passage. Si deux médicaments sont éliminés par le même processus, ils entrent en **compétition** pour la sécrétion tubulaire. Cela peut causer des interactions ou elle peut être 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.

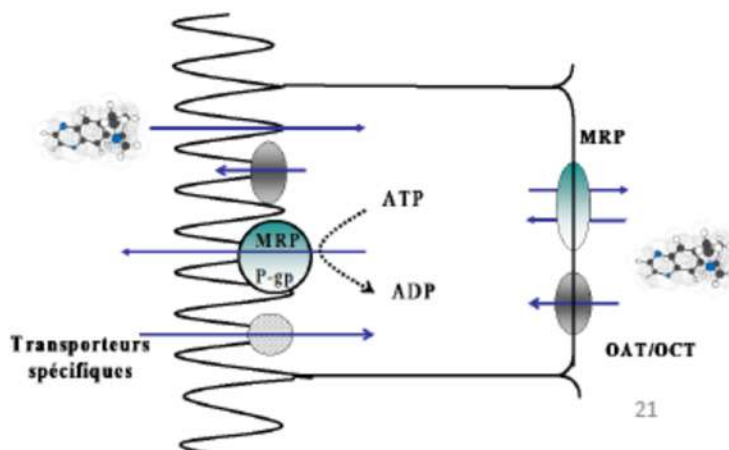
C'est comme pour la réabsorption tubulaire elle n'est **pas obligatoire** pour les médicaments, elle va dépendre en fait de **l'affinité** du médicament pour les transporteurs présents au niveau du tubule donc on va voir s'ils ont une grande affinité avec le transporteur un relargage dans l'urine définitive 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



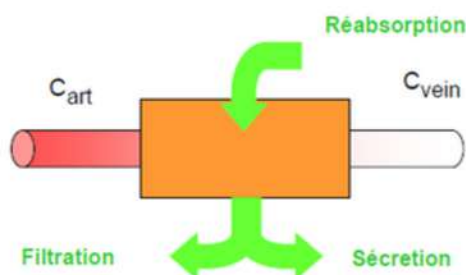
### À retenir +++

**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**

## Clairance rénale:



La clairance rénale est composée de la filtration glomérulaire plus la sécrétion moins la réabsorption .

Avec :

FG = Filtration glomérulaire

SEC = Sécrétion tubulaire

REABS = Réabsorption tubulaire

$$CL_{RENALE} = CL_{FG} + CL_{SEC} - CL_{REABS}$$

### 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 le rôle du rein est 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 **fonctionnent mal**, 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 cas de pathologie particulière)

**DONC SI UNE DES FONCTIONS D'ÉLIMINATION EST PERTURBÉE :**

**-> POSOLOGIE À ADAPTER +++++++**

## La demi-vie d'élimination :

**Def:** Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié.

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**

Il y a plusieurs formules pour la calculer :

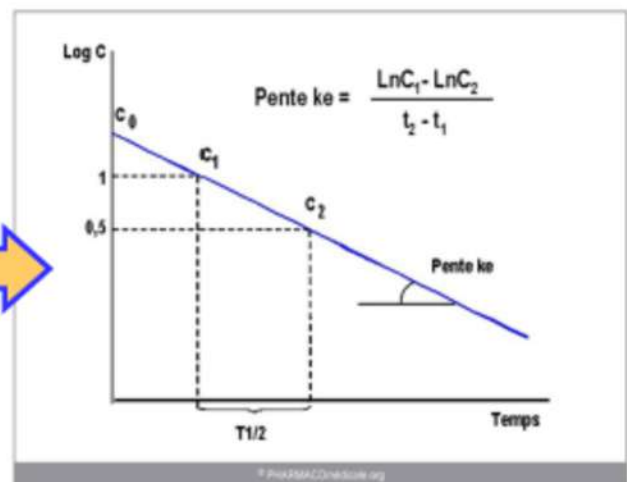
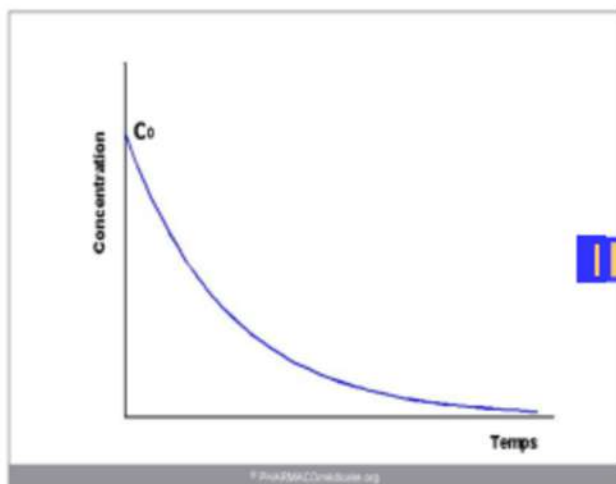
$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

Avec  $\ln 2 = 0,7$   
 $k_e$  = constante  
 d'élimination = pente d'une droite

On détermine graphiquement  $k_e$ . On passe la représentation graphique sous l'échelle logarithmique : au lieu d'être sous la forme exponentielle elle va passer sous la forme affine. On calcule ensuite la pente grâce à cette formule :

$$\text{Pente } k_e = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}$$

Rapport entre le logarithme de la concentration la plus élevée  $C_1$  moins la plus faible  $C_2$  / la différence de temps entre ces deux échantillons



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

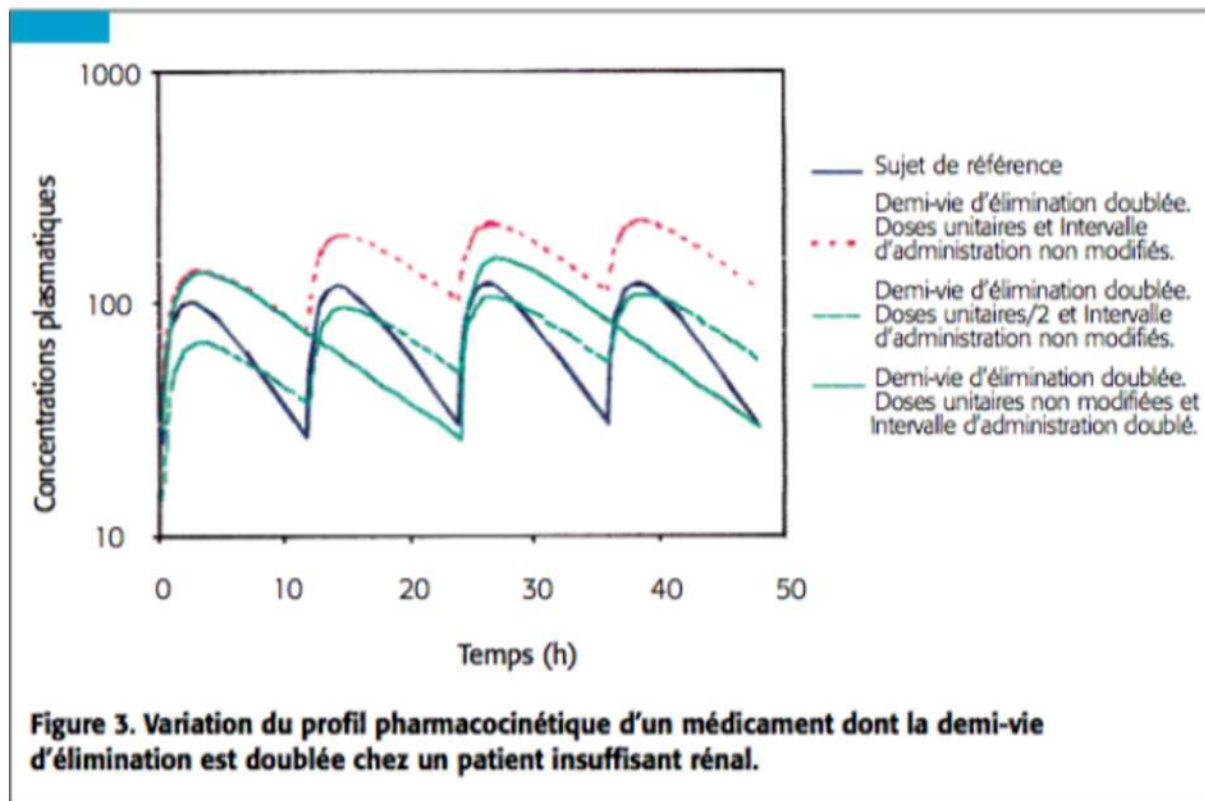
Lorsqu'on a une concentration de 1 et qu'on prends la moitié (0,5) alors la demie vie est dans cette intervalle

On **peut calculer** également la **CLtotale** en multipliant par **ke** que l'on vient de calculer par le volume de distribution d'un médicament. Avec cela on peut également déterminer la demie vie d'élimination.

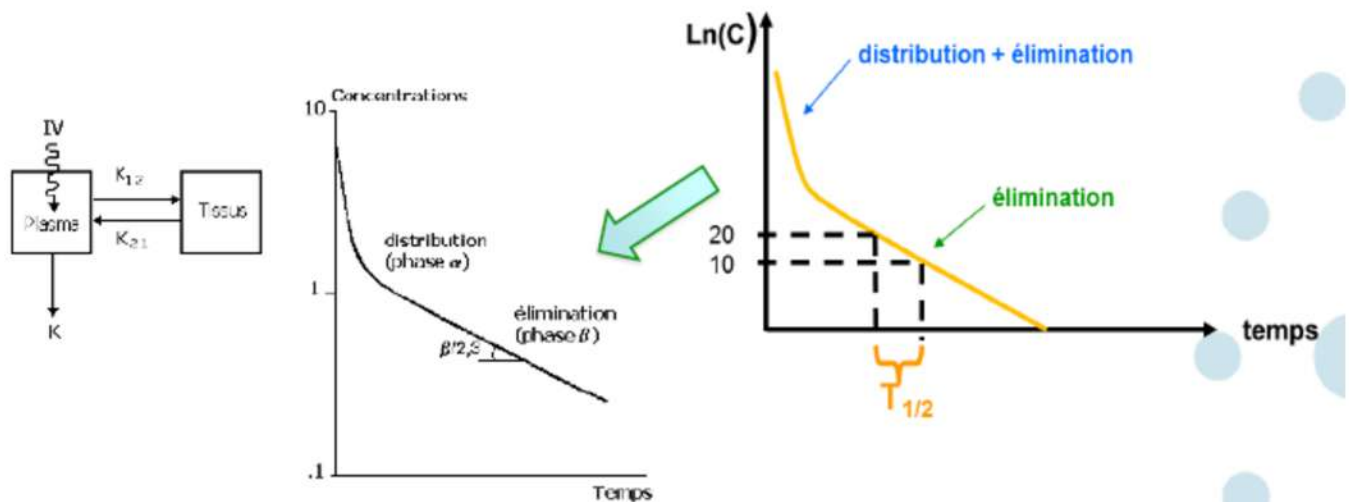
$$\text{Pour mémoire, } CL = k_e \times V_d, \text{ donc } T_{1/2} = (\ln 2 \times V_d) / CL$$

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

On prends un exemple avec différents cas de figures où on va faire varier plus ou moins la dose et l'intervalle d'administration.



	CONDITIONS	CONSEQUENCES	
SUJET DE REFERENCE (TEMOIN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fonction rénale normale</li> <li>- Demi-vie d'élimination classique</li> <li>- Rythme d'administration toutes les 12h</li> <li>- C<sub>max</sub> d'à peu près de 100</li> <li>- C° résiduelle aux alentours de 50</li> </ul>		++
1 <sup>er</sup> CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demi-vie d'élimination doublée</li> <li>- Dose unitaire non modifiée</li> <li>- Intervalle d'administration identique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dès la 1<sup>ere</sup> administration, C<sub>max</sub> un peu plus importante</li> <li>- Surtout élimination moindre : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ C° résiduelle qui sera beaucoup plus importante, quasiment le double que chez notre sujet de référence</li> <li>→ 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</li> </ul> </li> </ul>	++
2 <sup>e</sup> CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demi-vie d'élimination doublée</li> <li>- Dose unitaire divisée par 2</li> <li>- Intervalle d'administration identique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- C<sub>max</sub> beaucoup moins importante</li> <li>- Mais du fait de l'élimination beaucoup plus lente : <ul style="list-style-type: none"> <li>→ C° résiduelle plus élevée</li> <li>→ Mais une exposition globale (représentée par l'aire sous la courbe) qui sera à peu près équivalente</li> </ul> </li> </ul>	++
3 <sup>e</sup> CAS DE FIGURE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Demi-vie d'élimination doublée</li> <li>- Dose unitaire non modifiée</li> <li>- Intervalle d'administration doublé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- C<sub>max</sub> un peu plus haute</li> <li>- 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</li> <li>- 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)</li> </ul>	++

**Modèle 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 ( $\alpha$ ) correspond à la phase de distribution, la deuxième ( $\beta$ ) 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

**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 :

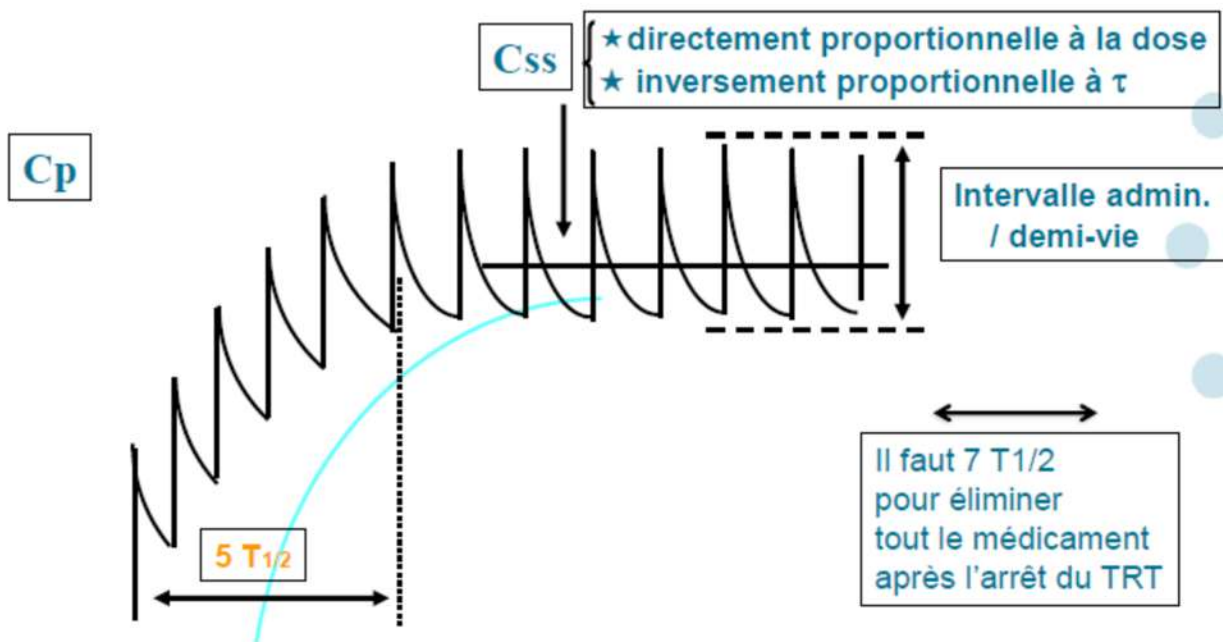
Pendant la perfusion :

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 à :

- **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  $\tau$  (**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.**

## Synthèse générale sur la pharmacocinétique:

**Finally 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.

Fin

*Maintenant place aux dédiiiiis !! (le meilleur moment au final )*

*=> Dédi à vincent qui voulait une dédi (#panoramix ttc) on ce connait depuis le collège et je trouve ça fou qu'on ce retrouve ici ensemble*

*=> Dédi à toutes mes copines en Las2 vous vous reconnaitrai, je sais que c'est dure mais je vous voit tellement vous débrouiller comme des chefs que je crois en vous dure comme fer alors on continue*

*=> Dédi au sol qui est toujours confortable quand on a besoin de lui*

*=> Dédi à mon pins hideux pour lequel je n'ai même pas voté*

*=> Dédi aux vieux qui rentre en externat mais qui traîne toujours avec nous les petits (#babysitting) force et honneur pour vos stages*

*=> Dédi à Bouge ton tut les goats*

*=> Dédi à mes copains du tut qui se reconnaitront (# les fruits et les initiés)*

*=> Dédi à mes copines de la P1 que je n'oublie pas même si on ce voit moins je vous aime fort ( Anael, Melissa et Faustine, et tout les autres)*

*=> Dédi à Julien à qui on doit tous un loyer*

***Et enfin Dédi à vous parce que je sais que c'est difficile surtout avec cette fiche plus longue que notre avenir mais dites vous que si des petits filous comme nous on reussis alors vous aussi !!***

***Force et honneur les louloussss***

