



PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE DES MÉDICAMENTS



★ ★ ★

Tout d'abord le professeur se présente : « Bonjour à tous je suis le Dr. Destere. Je suis pharmacien pharmacologue. Aujourd'hui je vais vous faire un cours sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments pour votre terminale santé en vue d'une potentielle admission en LAS »

Qu'est-ce que la pharmacologie ?

La pharmacologie vient du terme grec « **Pharmacon** » qui veut dire **remède** mais aussi **poison**.

→ **Paracelse** a dit que ce n'est pas la molécule qui fait le remède mais c'est la dose et que cette dose peut faire du médicament un poison.

En pharmacologie, on va avoir différentes disciplines :

- ❖ **Pharmacocinétique et pharmacodynamie** (développées dans ce cours)
- ❖ **Pharmacovigilance** : étude des effets indésirables d'un médicament une fois qu'il a été mis sur le marché
- ❖ **Pharmacodépendance** : qui est la dépendance à des molécules (quand on devient accro à des médicaments)
- ❖ **Pharmacologie moléculaire** : étude de la liaison du médicament avec son récepteur dans l'organisme et de sa conformation 3D avec celui-ci
- ❖ **Pharmacogénétique** : impact de la génétique sur l'élimination d'un médicament, sa distribution et la réponse du corps pour un médicament
- ❖ **Pharmacoépidémiologie** : étude de la consommation du médicament au niveau de la population en terme quantitatif
- ❖ **Pharmacoéconomie** : relativement liée à la pharmacoépidémiologie
- ❖ **Pharmacologie sociale** : étude de la consommation d'un médicament d'un point de vue qualitatif au niveau sociétal

À quoi sert la pharmacologie ?

→ Elle sert à **découvrir de nouveaux médicaments**

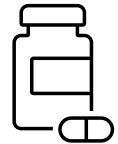
Lorsqu'on a découvert une molécule qui pourrait potentiellement être un médicament, elle sert à le **développer** pour **vérifier** que ça puisse effectivement en être un. Lorsque ce médicament est sorti, elle sert aussi à **évaluer qu'on utilise correctement** le médicament.

❖ *Qu'est-ce que c'est utiliser correctement un médicament ?*

C'est l'utiliser à la **bonne dose**, pendant la **bonne durée** pour **maximiser les effets positifs** et **minimiser les effets indésirables**

I. **Le médicament**

Définition :



- ♥ Substance **naturelle, semi-synthétique** (substance naturelle dont on a chimiquement modifié la molécule) ou **entièrement synthétique**.
- ♥ Pour qu'un médicament soit mis sur le marché on doit **parfaitement connaître sa structure chimique** (sinon on n'aura pas d'autorisation de mise sur le marché)
- ♥ Cette substance possède des propriétés **curatives ou préventives** pour les maladies **humaines ou animales**
- ♥ *Ex : Toute personne qui vendra du sucre comme étant curatif contre le diabète est en train de faire un exercice illégal de la médecine ou de la pharmacie (car la sucre n'est pas préventif ou curatif pour le diabète)*
- ♥ Souvent un **analogue d'un médiateur endogène** dont il **mime ou bloque l'effet**.
- ♥ *Ex : Le médicament vient mimer ou bloquer au niveau corporel l'action d'une enzyme ou d'une protéine*

Quelques exemples de substances naturelles :

Micro-organismes :

→ **Pénicilline** : antibiotique extrait de **champignon** penicillium notatum

Elle a été découverte en 1928 par Alexander Fleming.

Comment il l'a découvert ? Avant de partir en week-end, il était désespéré que ses expériences ne fonctionnent pas. Il prend donc une petite pause et en mangeant son sandwich, il fait tomber des miettes sur ses boîtes à pétri et à partir de là il se développe des champignons. Ces champignons produisent de la pénicilline qui va venir contrer le développement des microorganismes bactériens.

🌿 Végétaux :

→ **Morphine** : extraite du **pavot** (*papaver somniferum*). Elle a des effets **antalgiques et narcotiques** qui vont pousser à **l'utilisation récréative** de la substance

C'est **l'alcaloïde** principal de **l'opium**.

🐼 Animaux :

→ **Insuline, hormones de croissance** : on va directement **ponctionner** dans l'organe la substance dans ces animaux pour pouvoir les **injecter à l'humain** plus tard pour soigner ou corriger quelque chose qui ne va pas chez l'individu

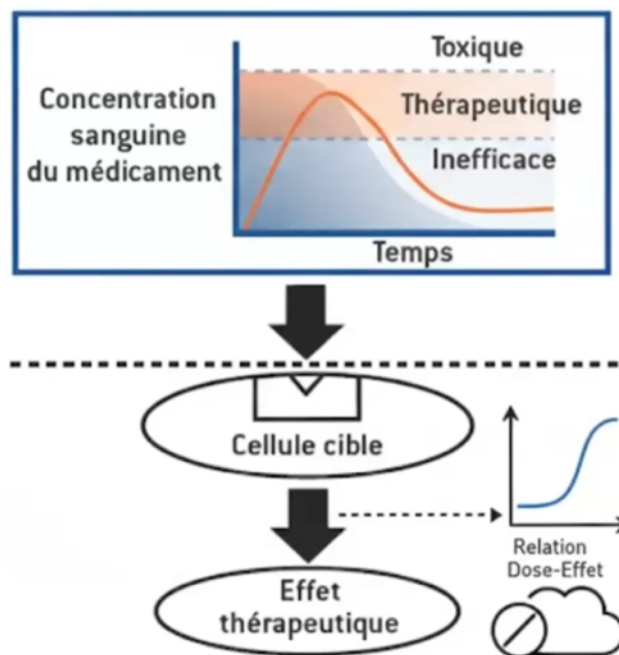
II. C'est quoi la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ?

♥ **Pharmacocinétique** = Étude de ce que le corps fait au médicament ++++

Elle s'intéresse au « **voyage** » du médicament dans l'organisme : son absorption, sa diffusion dans le sang, sa transformation et son élimination

Elle répond à la question : « *Quelle est la concentration du médicament dans le corps au fil du temps ?* »

→ C'est un peu ce qu'on retrouve sur ce graphique : la concentration du médicament dans le corps va varier avec le temps (ici augmentation puis diminution)



♥ **Pharmacodynamie** = Étude de ce que le médicament fait au corps

Elle décrit les effets du médicament sur l'organisme et comment il produit son action (par exemple, en se liant à une cellule cible)

Elle répond à la question : « *Quel effet le médicament produit-il à une certaine concentration ?* »

III. Le devenir du médicament dans l'organisme

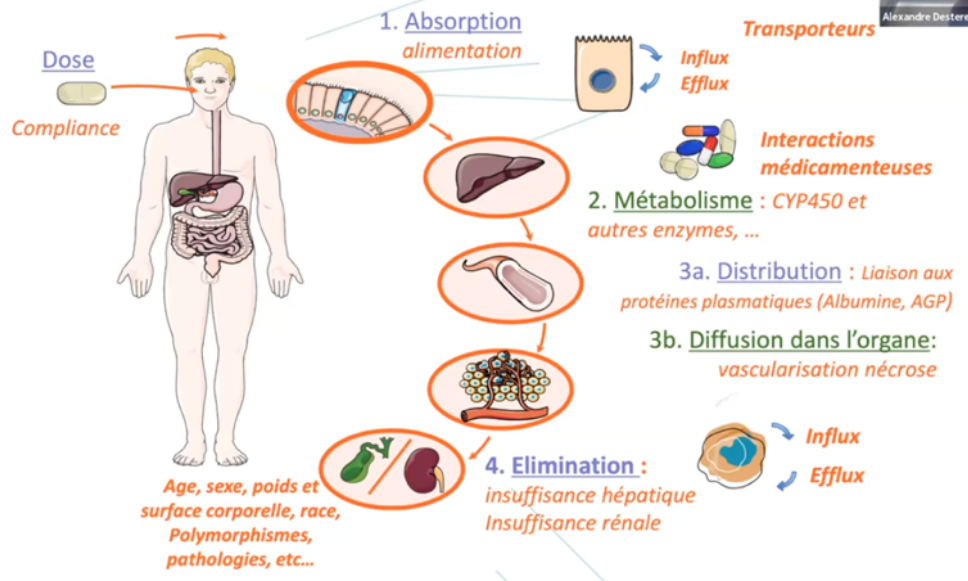
Il y a **différentes étapes** lorsqu'on va prendre un médicament par **voie orale**

Tout d'abord il va arriver au niveau de **l'estomac** où il va se **dissoudre**.

Puis il va arriver au niveau de l'intestin afin d'être **absorbé** à travers les **cellules intestinales** pour rejoindre la **circulation sanguine** afin d'être **distribué** dans l'ensemble du corps à destination des **tissus malades** mais également d'autres **organes**.

Par exemple les organes qui vont servir à **métaboliser** puis **éliminer** le médicament.

Devenir dans l'organisme et facteurs de variabilité



a) L'absorption



❖ *Qu'est-ce que l'absorption ?*

C'est le processus qui permet au principe actif du médicament de passer **de son lieu d'administration** (bouche, peau, muscle...) **jusqu'à la circulation sanguine**

❖ *Pourquoi est-ce une étape importante ?*

Parce que l'efficacité de l'absorption peut **beaucoup varier** d'une personne à l'autre. Une **mauvaise absorption** (et donc des concentrations insuffisantes ou trop élevées en médicaments in situ) ou des **interactions avec d'autres médicaments** peuvent totalement **changer la réponse au traitement**.

On peut avoir une **absence d'effets thérapeutiques** ou alors dans le cas où l'absorption serait **trop élevée** des **effets toxiques**.



❖ *Quel est le but final ?*

Administrer un médicament (sous la bonne forme et à la bonne dose) a pour objectif final de produire un **effet thérapeutique** pour soigner le patient

Les différentes voies d'administration :

On peut les classer en **2 catégories**

<u>La voie générale (ou systémique)</u> Le médicament passe dans la circulation sanguine pour agir dans tout le corps	<u>La voie locale (in situ)</u> Le médicament est appliqué directement là où il doit agir pour un effet ciblé
Par injection : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Intraveineuse (directement dans la veine) ➤ Intra artérielle (dans une artère) ➤ Sous cutanée (sous la peau) ➤ Intra musculaire (dans le muscle) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhalée (respirée par les poumons) <i>Ex : Ventoline pour les asthmatiques</i> ➤ Oculaire (dans l'œil) <i>Ex : collyres, pommades</i> ➤ Cutanée ou transdermique (sur la peau) ➤ Intra articulaire (dans une articulation) ➤ Intra thécale (dans le liquide céphalo rachidien)
Par les muqueuses : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Nasale (par le nez) ➤ Sublinguale (sous la langue) ➤ Orale (par la bouche, per os) ➤ Rectale (par le rectum) 	

Comment choisir la bonne voie d'administration ?

→ **L'objectif du traitement** : est-ce qu'on a besoin d'une action rapide ? Veut-on éviter des effets dans tout le corps ?

→ **Les possibilités du patient** : Peut-il avaler le comprimé ? (*ex : on va éviter de prescrire un comprimé à un patient qui vomit*) Est-il conscient ?

→ **Les propriétés du médicament** : Est-ce que la molécule résiste à l'acidité de l'estomac ? Peut-elle traverser la peau ou les intestins ?

→ **La manière dont le médicament est éliminé** par le corps : si on a une maladie qui va provoquer un arrêt ou une diminution de la voie d'élimination ça risque de provoquer un surdosage du médicament

Quand un médecin va prescrire ou qu'un pharmacien va délivrer un médicament, il doit se poser ces questions

Critères de choix d'une voie d'administration

★ Facteurs liés au médicament

- Action **locale** ou **générale**
- **Circonstances** du traitement : urgence ou traitement quotidien
- Selon la **nature du PA** (*principe actif*) : propriétés physico chimiques

- Présentation **galénique** (*forme du médicament*) disponible
- **Économique** (coût)

★ **Facteurs liés au patient**

- **Psychique** : délire, stress
- Enfant en **bas âge** : voie orale difficile
- **État pathologique** : pathologie gastrique ou intestinal, cancer...
- **Localisation** de la maladie
- Particularité du malade
- **Observance** du traitement (*est ce que le patient prend bien son traitement comme il faut ?*) et facilité des prises

L'absorption entérale

C'est une des voies d'administration les plus importante. **C'est lorsque le patient va avaler un médicament.**

→ Lorsqu'on **avale** un médicament, il **ne va pas directement dans le sang**. Il doit d'abord surmonter plusieurs obstacles.

Les étapes clefs avant d'agir :

- ❖ **Survivre dans le système digestif** : le médicament doit **résister aux enzymes de l'estomac** et des **intestins** pour **ne pas être détruit** avant même d'être absorbé
- ❖ **Traverser la barrière intestinale** : il doit réussir à passer à travers la **paroi de l'intestin** pour entrer dans le corps
- ❖ **Le premier passage par le foie** : juste après l'intestin, le médicament est amené directement au foie. Le foie peut le **dégrader ou le transformer massivement** avant même qu'il n'atteigne le reste du corps. C'est ce qu'on appelle **l'effet du 1^{er} passage hépatique.**

Les processus complexes en jeu :

- ❖ Le médicament doit **traverser plusieurs membranes biologiques**
- ❖ Il est confronté à une **dégradation par des enzymes à plusieurs niveaux**
- ❖ Parfois, c'est **l'inverse** : le médicament est **inactif au départ** (on l'appelle une **prodrogue** et a **besoin des enzymes** du corps pour être activé)

La biodisponibilité orale

Lorsqu'on parle d'absorption, on doit parler d'une notion importante qui est la **biodisponibilité**

La **biodisponibilité (F)** d'un médicament c'est la **fraction (ou le pourcentage)** du médicament qui **réussit à surmonter tous ces obstacles** et qui **arrive réellement dans la circulation sanguine** sous la **forme active**, prêt à agir.

Ex : si un médicament a une biodisponibilité de 50 %, cela signifie que pour 100 mg avalés, 50 mg atteignent la circulation sanguine. Le reste a été perdu ou dégradé en chemin.

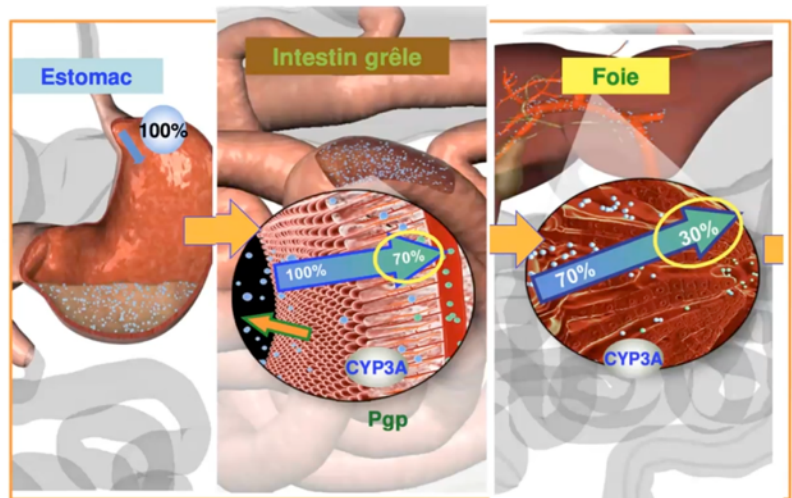
Exemple un peu plus imagé pour un médicament :

Ici on a 100% de la dose au niveau de **l'estomac**

Une fois arrivé dans **l'intestin** on va perdre une partie du médicament via le **passage des cellules intestinales**.

Ici on se retrouve à 70%

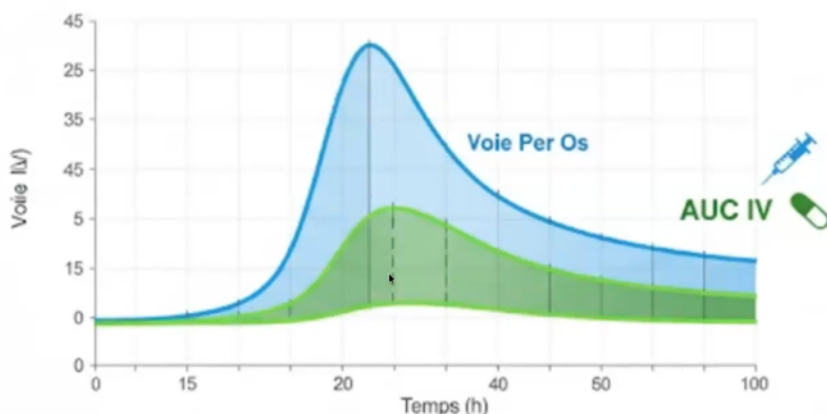
Puis une fois passé le **foie** on se retrouvera qu'à 30%



On devra alors voir si ces 30% de médicament restant dans la circulation sanguine seront **suffisants** pour **atteindre le site visé** et surtout **produire un effet**

Voici comment on calcule la biodisponibilité

$$F = \frac{AUC_{per\ os} \times Dose_{IV}}{AUC_{IV} \times Dose_{per\ ose}}$$



F → Biodisponibilité

AUC → aire sous la courbe

Per os → voie orale

IV → Intra veineuse

Petites précisions des tutrices :

- ★ Les aires sous la courbe sont données dans les énoncés donc pas besoin de les calculer
- ★ Attention aux **unités**, les doses doivent être utilisées en **milligrammes**

Dans cet exemple, on est dans un **cas théorique assez rare** où la biodisponibilité orale est plus élevée que la biodisponibilité en intra veineuse.

b) La distribution

Définition : étape où le médicament, une fois dans la circulation sanguine, **se répartit** dans l'ensemble des **tissus** et des **organes** du corps



Les **deux grandes étapes** du voyage :

- 1) **Distribution dans le sang** : le médicament voyage via le **plasma sanguin** à travers tout l'organisme
- 2) **Diffusion dans les tissus** : le médicament **quitte les vaisseaux** sanguins pour pénétrer dans **différents tissus et organes** (muscles, cerveau, foi, etc.) afin d'y **exercer son action**

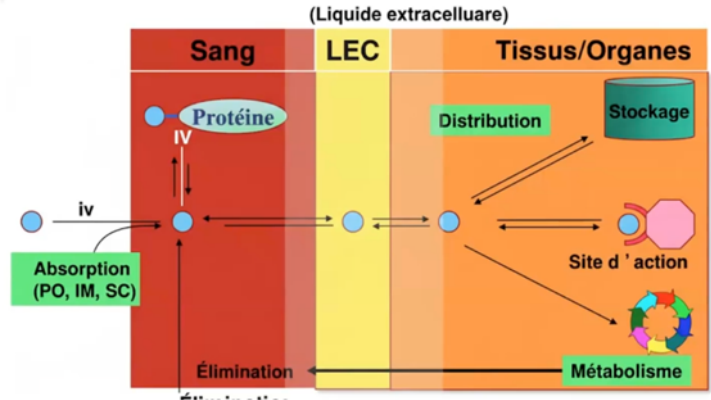
Qu'est ce qui va influencer ce voyage ?

Plusieurs facteurs peuvent freiner la distribution d'un médicament

- **La capacité à traverser les barrières cellulaires** :
 - **Lipophilie** : les médicaments qui se dissolvent bien dans les graisses (**lipophiles**), **traversent plus facilement les membranes** des cellules
 - **Transporteur** : certaines molécules ont besoin de « **portes d'entrée** » spéciales (**transporteurs**) pour pénétrer dans les cellules et d'autres peuvent passer **passivement** (sans transporteurs)
- **L'irrigation des tissus** : le **débit sanguin** n'est **pas le même partout**. Les organes **très irrigués** (*comme le cœur, le cerveau, les reins, muqueuses*) recevront le médicament **beaucoup plus vite** que les tissu moins irrigués (*comme la graisse ou les os*)
- **La liaison aux protéines** :
 - Dans le sang, une partie du médicament se lie à de **grosses protéines** (comme l'albumine), cette partie « liée » est **inactive** et sert de **réservoir**. En effet, la protéine à laquelle est liée le médicament est **trop grosse** pour qu'il puisse se diffuser
 - Seule la fraction du médicament qui reste **libre** dans le sang peut **quitter** la circulation pour aller **agir** dans les tissus

Un exemple plus schématisé de la distribution :

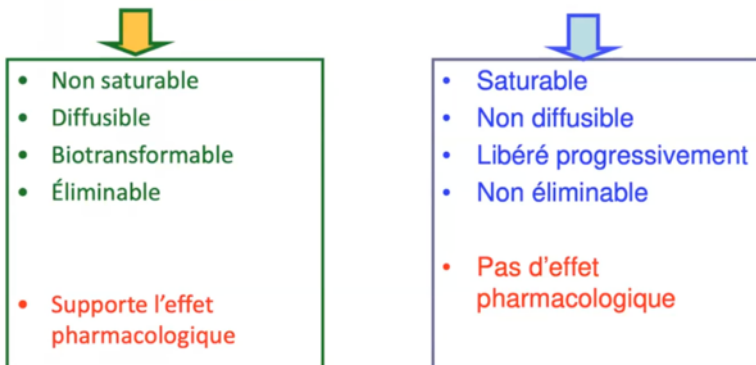
Une fois arrivé dans la circulation sanguine, une partie du médicament va rester sous sa **forme libre** (non lié à une protéine) et va pouvoir **distribuer** dans les différents tissus soit pour être **stocké**, soit pour **atteindre le site d'action**, soit pour être **métabolisé** puis **éliminé**.



Elle peut aussi le **lier à une protéine** et elle sera **stockée** au niveau du **compartiment sanguin**

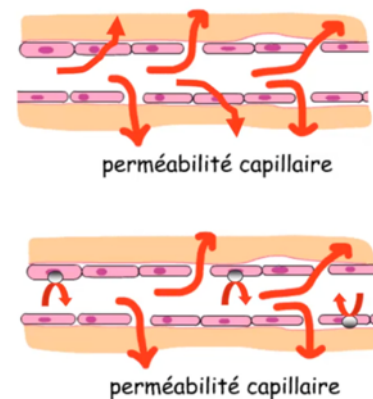
Ce processus de liaison est **saturable** (il y a un nombre limité de protéines sur lesquelles vont pouvoir se fixer les médicaments)

Une fois que le médicament est lié, il est donc non diffusible mais ce qui est important à retenir c'est que **cette liaison va pouvoir se couper au fur et à mesure** et le médicament va pouvoir être **relargué** progressivement dans le sang sous sa **forme libre**.



Important aussi : **la forme liée n'a pas d'effet pharmacologique** (= pas de réponse de l'organisme produite par le médicament) vu que le médicament est bloqué dans le compartiment vasculaire et qu'il ne peut pas diffuser vers les sites d'intérêt

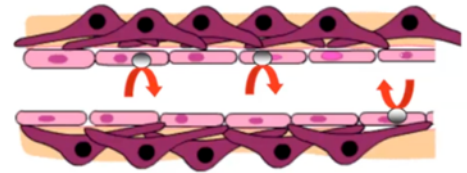
Ce schéma reprend un peu ce que le professeur expliquait sur la perméabilité ou non des capillaires en fonction de la forme liée ou de la forme libre du médicament



Certains tissus ont la particularité d'avoir une **deuxième barrière** qui va **empêcher** un peu plus la diffusion des médicaments.

Il existe **2 types de protection** :

- **Protection efficace** : c'est par exemple le cas du **cerveau** (et du système nerveux central (SNC)), des testicules, des ovaires
- **Protection relative** (*ne filtre pas tout*) : par exemple placenta



perméabilité capillaire
capillaires cérébraux

Ces protections impliquent une difficulté d'accès des médicaments et nécessitent parfois une **administration « in situ »** (*directement dans l'organe*)



Pour estimer la distribution d'un médicament on va venir **calculer** le **volume de distribution** du médicament

On va utiliser cette formule :

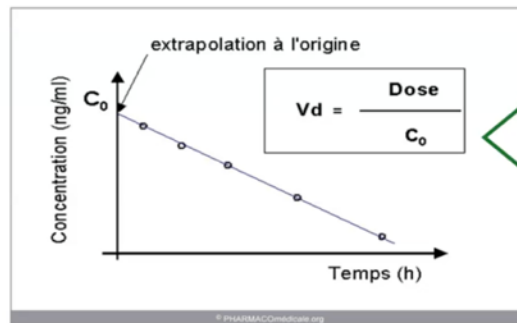
$$Vd = \text{Dose} / C_0$$

→ **Dose** du médicament qu'on injecté **divisée** par la **concentration initiale** du médicament à $t = 0$ (au moment de l'injection)

-Graphiquement avec $Vd = \text{Dose} / C_0$ (pour un système mono-compartmental)

- Par résolution d'équation, selon la formule $Vd = CL/ke$ avec $CL =$ clairance et $ke =$ pente d'élimination

Vd, calculé après IV



Estimation du Vd par extrapolation de la concentration à l'origine

Le volume de distribution est une **valeur théorique**.

Certains médicaments ont des volumes de distribution qui sont **beaucoup plus importants que le volume corporel**.

Ex : on va avoir des médicaments avec des volumes de distribution de 50 000 L alors que le corps humain c'est environ 70 L

Le volume de distribution c'est en fait le **volume** qu'il faudrait à une **quantité de molécule** pour se **distribuer** de manière **homogène** dans **l'ensemble d'un compartiment**.

c) Le métabolisme

Définition : l'ensemble des **modifications chimiques** qu'un médicament subit une fois dans l'organisme. Il est important de noter que **tous les médicaments ne sont pas concernés** par ce processus.

❖ Quel est l'objectif principal ?

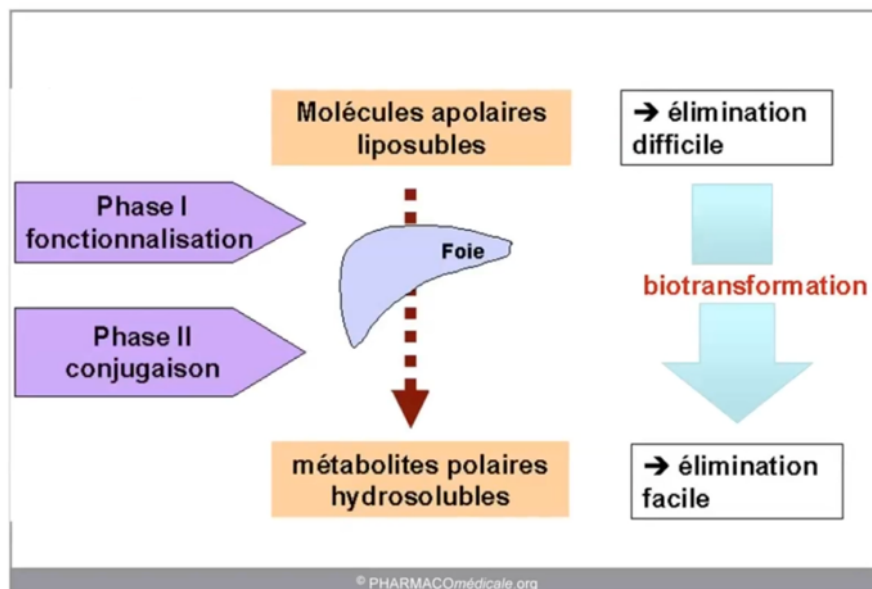
Le but est de **transformer le principe actif**, souvent peu soluble dans l'eau, en un ou plusieurs **métabolites**, qui sont beaucoup plus **hydrosolubles** (solubles dans l'eau). Cela les rend **plus facile à éliminer par les reins**, dans les urines...

❖ Comment ça marche ?

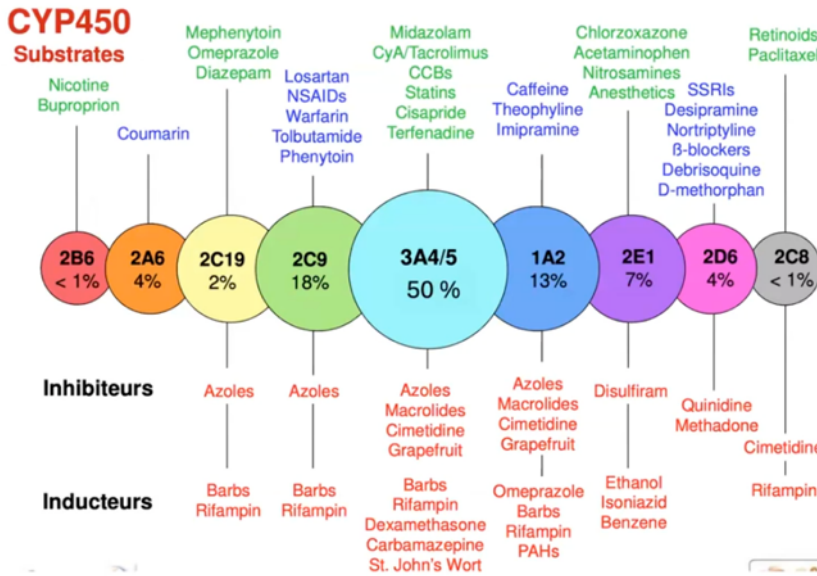
Lieu principal : le **foie** et l'organe principal du métabolisme, mais il peut aussi avoir lieu dans les intestins, les poumons ou les reins

Il y a **2** types de réactions :

- **Réaction de phase 1** : il s'agit de la première étape de **modification de la structure chimique** du médicament via des **enzymes spécifiques** qui sont notamment les **cytochromes P450**
- **Réaction de phase 2** : il s'agit de **l'ajout d'une fonction chimique** qui va rendre plus **hydrophile** la molécule (sans modification de sa structure initiale). La molécule est donc plus **hydrosoluble** et son **élimination sera plus rapide**



Il y a **différents cytochromes** dans l'ensemble du corps. Ce sont des **enzymes/protéines** qui vont servir à **éliminer un médicament ou un toxique**. Le cytochrome le plus représenté ici est le **cytochrome 3A4** qui va métaboliser environ la **moitié** des médicaments chez les individus



Il existe des **inhibiteurs** et des **inducteurs** de ces enzymes qui sont bien connus et qui peuvent être des médicaments mais également des fruits.

Il y a notamment le **pamplemousse** qui va **inhiber** le fonctionnement du cytochrome 3A4 et provoquer des **surdosages** des médicaments pris en parallèle

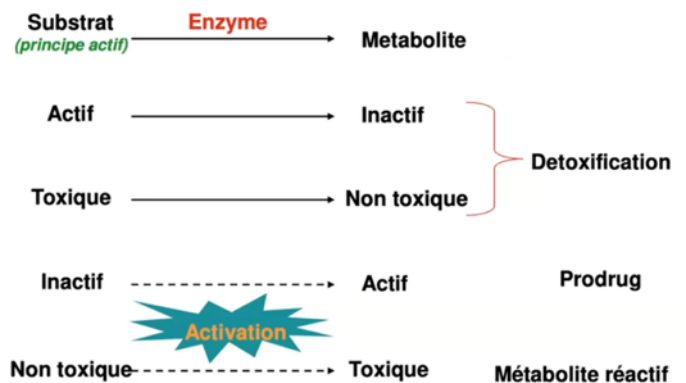
Un médicament, on l'a vu s'il est **actif**, lorsqu'il va passer à travers ces **enzymes** va être **rendu inactif**

De même une substance **toxique** va pouvoir être **rendue non toxique**.

→ C'est ce qu'on appelle la **détoxification**

Mais il y a des médicaments qui sont **administrés inactifs** et on va se servir du métabolisme pour les **rendre actifs**

→ C'est ce qu'on appelle une **prodrogue**



Et enfin un médicament qui était **efficace mais non toxique** peut devenir **toxique** après le métabolisme.

→ C'est ce qu'on appelle un **métabolite réactif**

C'est par exemple le cas de la *morphine* et de la *codéine*

La **codéine** se métabolise par le **cytochrome CYP2D6** et va se transformer en **morphine** qui est un **antalgique beaucoup plus puissant** que la codéine.

Cette morphine va **elle-même se métaboliser** par des **UGT** qui sont d'autres **enzymes de phase 2**.

La morphine devient « **Morphine 3 glucoronide** » et « **Morphine 6 glucoronide** » qui sont beaucoup **plus actives/puissantes** que la morphine : Jusqu'à **1000 fois plus**.

C'est ce phénomène qui a notamment **contre-indiqué certains polymorphismes génétiques à la prise de codéine.**

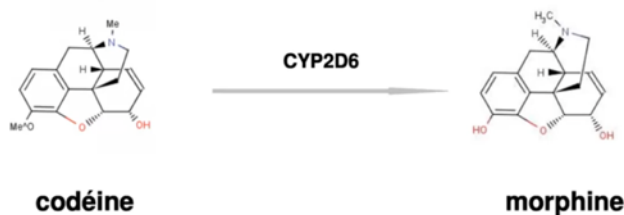
(Polymorphisme génétique : on parle de polymorphisme génétique lorsqu'il existe, dans une population, différentes versions d'un même gène. Ces variations peuvent modifier la façon dont une enzyme fonctionne, la rendant plus ou moins active selon les individus.)

En effet, certains polymorphismes **suractivent la production des enzymes** responsables de transformer la **codéine en morphine.**

Chez ces personnes, la transformation se fait **de manière beaucoup plus importante**, ce qui **augmente fortement la quantité de morphine produite** dans l'organisme.

C'est pour cette raison que **la codéine est contre-indiquée chez la femme allaitante** : chez certaines femmes, en raison de leur polymorphisme génétique, la codéine se transforme beaucoup plus en morphine et cela a causé **un cas de décès chez un nouveau-né.**

Polymorphisme génétique



d) Élimination

L'élimination des médicaments se fait principalement par **voie rénale** mais elle peut aussi se faire par **voie biliaire/hépatique**

2 notions sont importantes dans cette étape d'élimination :

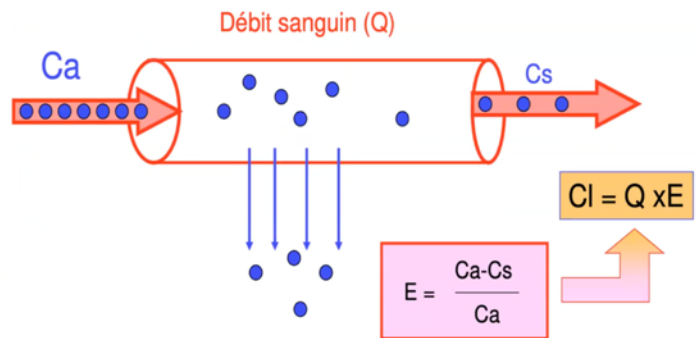
- **La clairance (CL)** : la vitesse d'élimination d'une molécule.
→ Elle sert à adapter la **dose** d'un médicament à administrer

- **La demi-vie (T_{1/2})** : temps pour éliminer 50% du médicament.
→ Elle permet de choisir le **rythme** d'administration du médicament

Élimination hépatique/biliaire (foie) :

On va calculer la concentration du médicament à l'entrée du foie (C_a) et à sa sortie (C_s).

À l'aide de ces concentrations on va pouvoir calculer un pourcentage E.



Ce pourcentage permet de savoir si **l'élimination d'une molécule dépend fortement ou non du foie**.

Ce pourcentage est le reflet de la **capacité des hépatocytes** (cellules du foie) à **éliminer** une **substance en dehors** de toute influence du **débit sanguin hépatique**.

Le rapport/pourcentage va être **compris entre 0 et 1**

- Si **$E < 0.3$** : extraction/élimination hépatique faible
- Si **$0.3 < E < 0.7$** : extraction/élimination hépatique modérée
- Si **$E > 0.7$** : extraction/élimination hépatique importante

Quelques exemples à titre informatif :

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

Non-dit à l'oral mais écrit sur le diapo :

Cette capacité à éliminer une substance sans prendre en compte le débit sanguin c'est ce qu'on appelle la **clairance intrinsèque** d'un organe

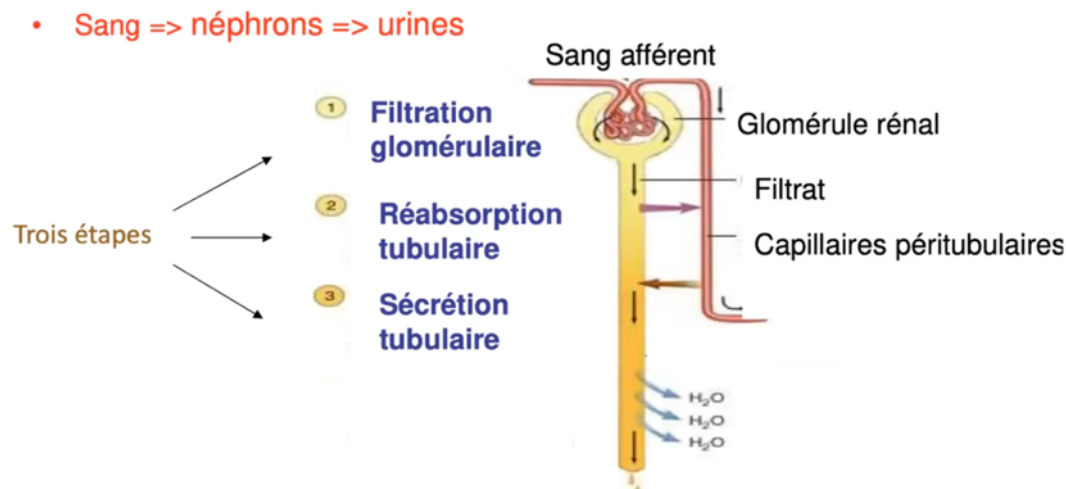
Elle va notamment dépendre :

- Du coefficient de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang
- De la taille du foie
- De la somme des activités enzymatiques

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

Élimination rénale

Elle concerne principalement les **métabolites** des médicaments et comporte **différentes étapes** (schéma) et se déroulent dans une partie bien précise du rein = le **néphron**



Après avoir été filtré par les reins pour être éliminé dans l'urine, un médicament a parfois une **dernière chance de retourner dans le corps**. C'est la **réabsorption**.

Cette étape fait partie, avec la **filtration** et la **sécrétion**, des trois grands mécanismes d'élimination rénale.

Mais contrairement aux deux autres, **la réabsorption ne sert pas uniquement à éliminer !**

Certains médicaments, une fois arrivés dans l'urine, peuvent **repasser dans la circulation sanguine**.

Caractéristiques principales de la réabsorption :

- ❖ **Ce n'est pas une étape obligatoire** : tous les médicaments ne sont pas concernés
- ❖ **Comment ça marche ?** C'est le **retour** du médicament depuis l'urine vers la circulation sanguine
- ❖ **Un mécanisme passif** : le médicament traverse les parois sans effort, par **diffusion passive (sans transporteurs)**. Il le fait s'il est **plus concentré dans l'urine que dans le sang** et s'il peut facilement traverser les membranes (s'il est **lipophile**)
- ❖ **Importance du pH de l'urine** :
 - La capacité du médicament à retourner dans le sang dépend beaucoup **de l'acidité (le pH) de l'urine**. Le pH change si un médicament est « chargé » électriquement (ionisé) ou non.
 - Seules les molécules **non chargées** peuvent facilement faire machine arrière
 - En fonction du pH urinaire, on peut **empêcher ou favoriser cette réabsorption**, ce qui permet **d'accélérer ou de ralentir l'élimination** du médicament.

L'élimination des médicaments a un **rôle clef** dans les différentes étapes parce qu'elle va **éviter l'accumulation du médicament**.

Le corps a plusieurs « portes de sortie » pour se débarrasser d'un médicament. L'élimination est la **somme** de toutes ces sorties :

Élimination totale = élimination par les reins + élimination par le foie + autres voies

→ **Que se passe-t-il si le rein est la « porte de sortie » principale ?**

Il y a **différents points à regarder** :

1. **L'état de santé du rein** : c'est le facteur **le plus important**. Si les reins fonctionnent mal (à cause de l'âge, comme chez les personnes âgées ou les nourrissons ou à cause d'une maladie rénale) le médicament **s'éliminera mal**.
2. **Les interactions médicamenteuses** : d'autres médicaments peuvent **interférer** avec le travail des reins et **ralentir** l'élimination.
3. **La fraction libre du médicament** : seule la partie du médicament qui circule « **librement** » dans le sang (non liée à des protéines) peut être **éliminée** par le rein. Si cette fraction libre change cela modifie la vitesse d'élimination.