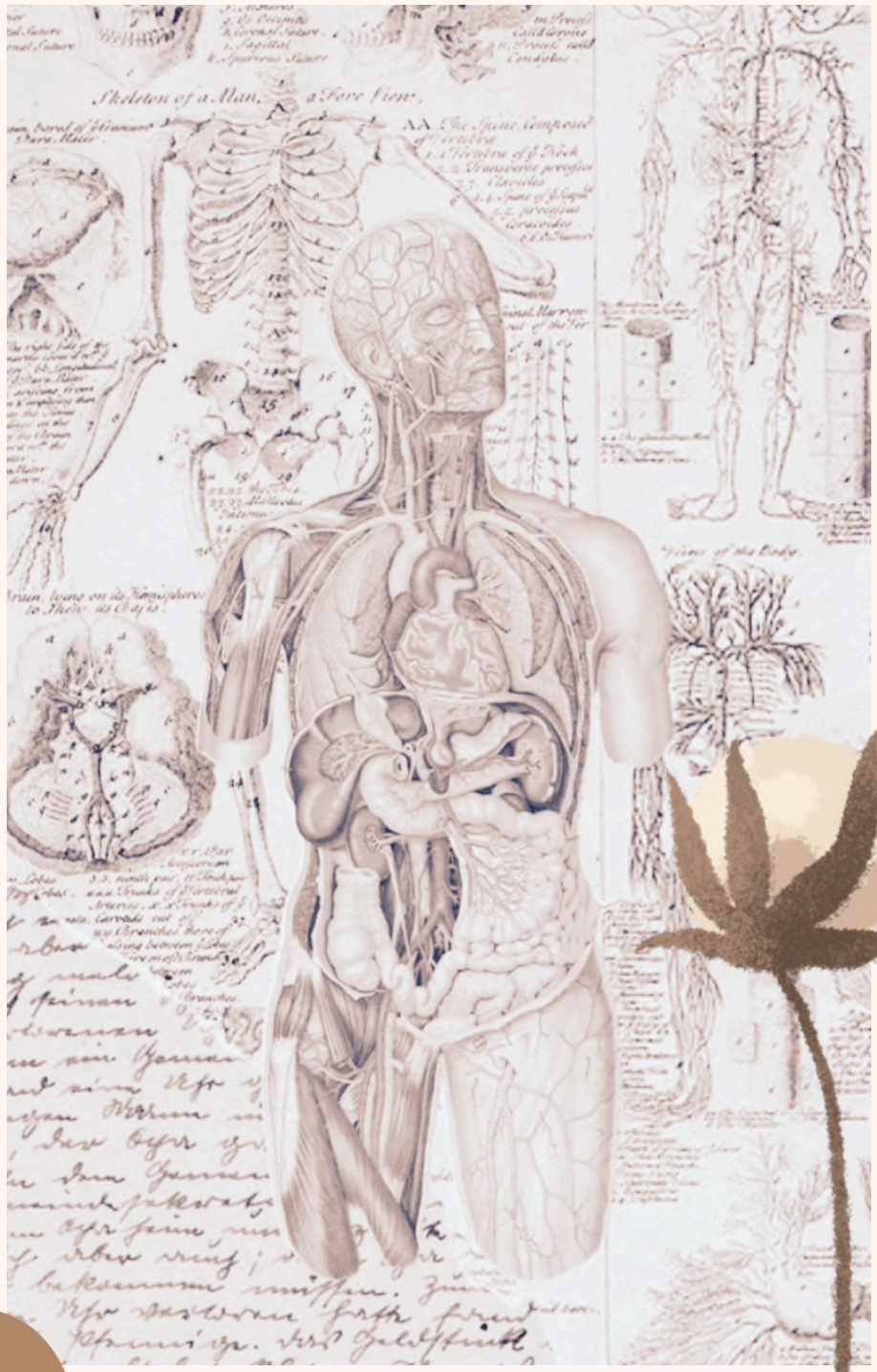
Pharmacocinétique 2



Coucou les chouchous, j'éspère que vous allez bien et que vous TENEZ LE COUP !! Je sais que c'est dur, d'autant plus qu'on va s'attaquer à un cours assez long mais malheureusement super important : la suite de pharmacocinétique !!!

Prenez le temps de le voir tranquillement, même en plusieurs fois, c'est pas grave, le tout c'est de tout comprendre !

N'oubliez pas que vous pouvez me poser toutes vos questions ou même m'envoyer un message si jamais ça va pas, je suis là, vous n'êtes pas tout seul à être passé par là...

Bref sur ce, commençons...

Le métabolisme :

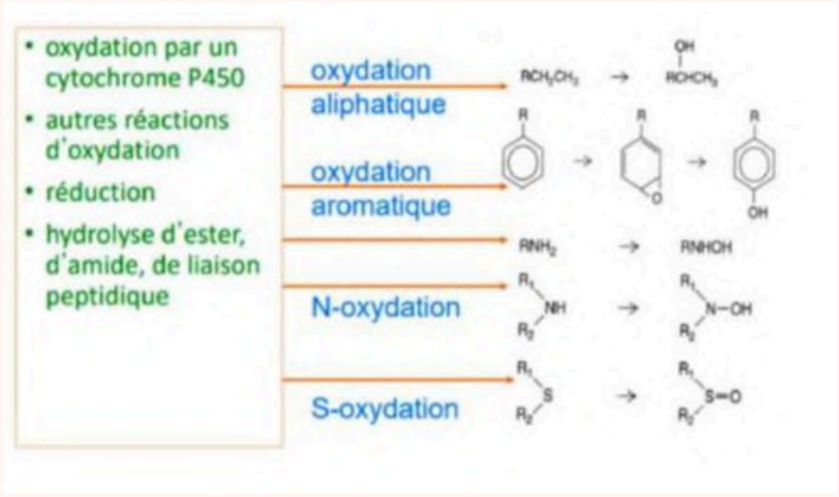
Le métabolisme, c'est l'ensemble des biotransformations que va subir le médicament.

Attention, ça ne concerne pas TOUS les médicaments.
Le métabolisme, c'est une succession de réactions enzymatiques qui participent à l'élimination du médicament (puisque le médicament en tant que tel va disparaître de la circulation sanguine), et surtout, **il va modifier la structure chimique de notre médicament !**
–> notre métabolisme va transformer le principe actif du médicament en métabolites plus **hydrosolubles** et facilement éliminables dans les urines !

Ce phénomène de métabolisme se déroule principalement dans un organe de notre corps, à savoir le Foie +++ (bon aussi un peu dans les poumons, les intestins, les reins... mais retenez surtout le Foie !)

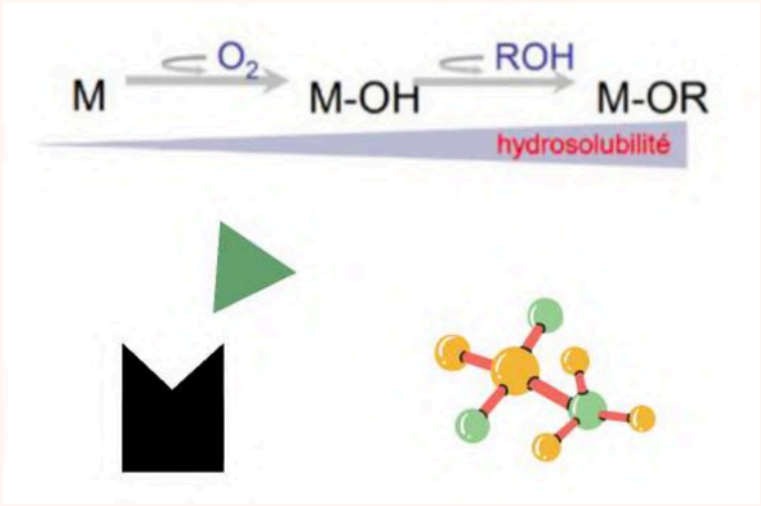
On a donc deux types de biotransformations qui ont lieu durant ce métabolisme :
- les réactions de phase 1 dites de fonctionnalisation (oxydation, réduction, hydrolyse...)

–> l'objectif est de créer ou modifier un groupement fonctionnel



- les réactions de phase 2 dites de conjugaison (acide glucoronique, acétyle...)

–> l'objectif est que le médicament se lie à une molécule endogène pour être éliminé.

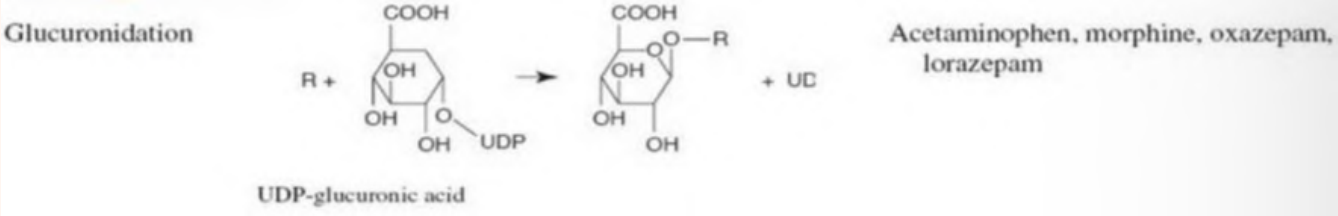


Ces réactions peuvent être indépendantes ou bien couplées :

–> si elles sont couplées, la phase de fonctionnalisation est la **première phase** du métabolisme et la phase de conjugaison se déroule dans un **second temps.**

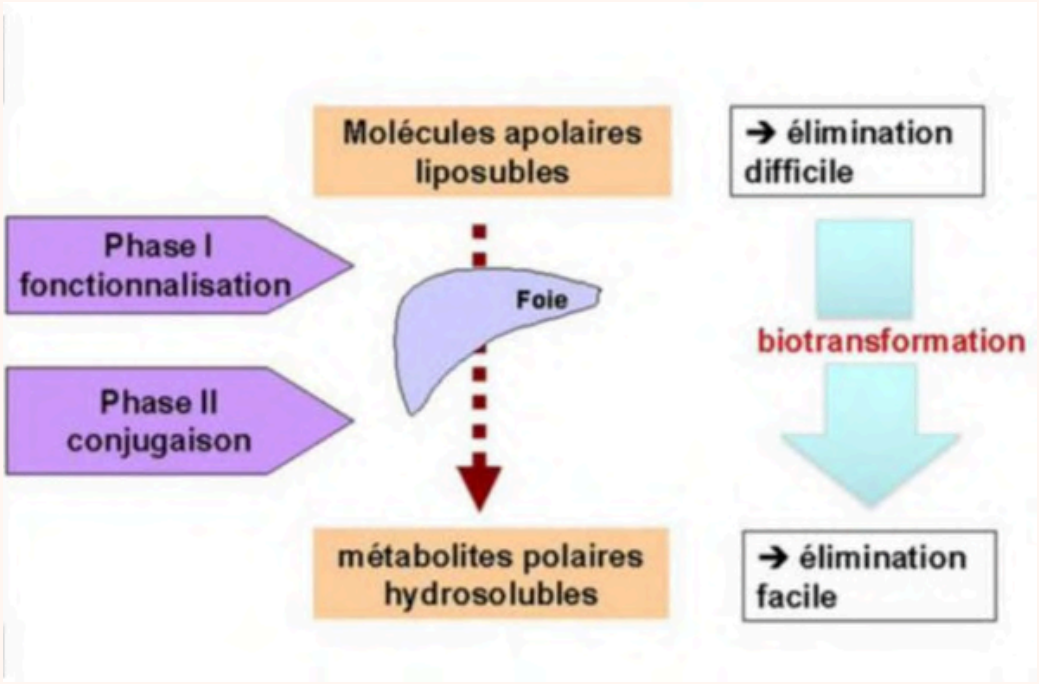
Concernant la phase de conjugaison, elle est réalisée grâce à l'intervention d'enzymes, et nous en avons plusieurs :
- UDP-glucuronyl-transférases (des enzymes qui servent à glucoronoconjuguer les molécules afin de les rendre plus hydrosolubles)
- Sulfo-transférases
- N-acétylène-transférases
- Gluthation-S-transférases

(Je suis désolée, ça ressemble beaucoup à la bioch... horrible...)



Au tout début, on va avoir une molécule apolaire et liposoluble qui est **difficile à éliminer**. On le rappelle, le but de ces réactions, c'est de rendre le médicament **plus hydrosoluble, polaire, et plus facilement éliminable +++** (logique on veut pas avoir du Doliprane dans notre corps pendant 25 ans). Donc une fois arrivées dans notre foie, nos petites molécules vont subir des biotransformations avec par exemple l'ajout de groupements qui va les rendre beaucoup plus hydrosolubles (ça c'est la fonctionnalisation) et ensuite potentiellement une deuxième phase (conjugaison). Cela va rendre les métabolites des molécules polaires et hydrosolubles ce qui permet plus facilement l'élimination. C'est clair ?

SCHÉMA RECAP :

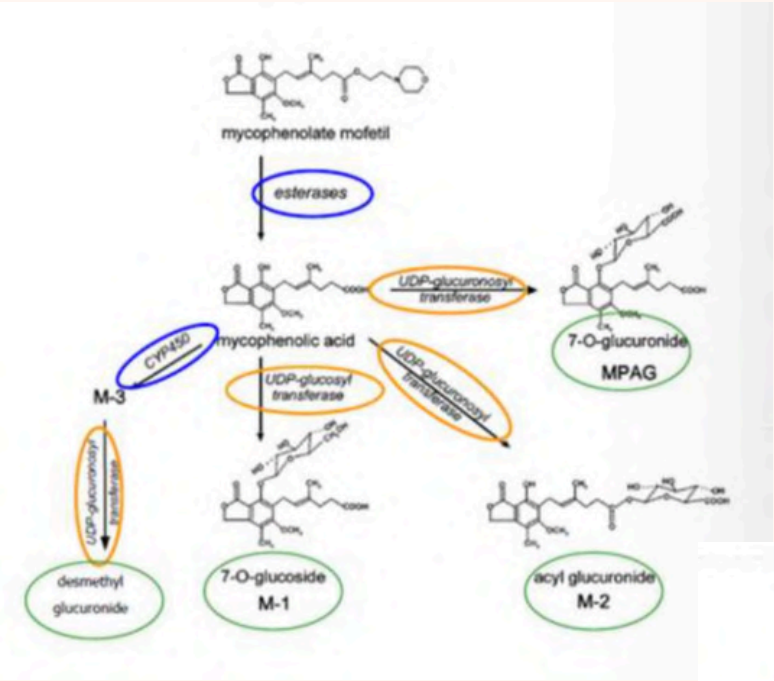


Prenons un petit exemple :

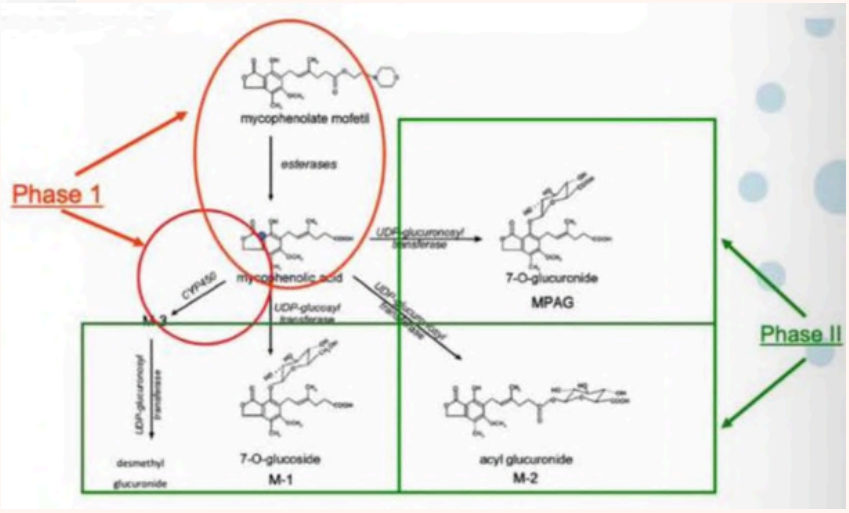
Le mycophénolate mofétil est un anti métabolique utilisé comme immunosuppresseur pour les transplantations. Lors de son administration au patient, ce médicament est sous forme de **prodrogue** (en gros c'est un médicament administré sous forme inactive qui a besoin d'être activé par des réactions métaboliques). Il va donc subir des transformations :

- 1. Il va être hydrolysé par des estérases au niveau intestinal puis transformé en acide mycophénolique pour être absorbé—> c'est la phase de Fonctionnalisation (phase 1)
- 2. Une partie va subir directement une glucuronoconjugaison (transformation métabolique principale) grâce à une UDP-glucoronyl-transférase ce qui va créer du MPAG—> phase 2 de conjugaison (logique)
- 3. Une deuxième partie de cet acide mychophénolique va être métabolisé au niveau des cytochromes p450 afin de donner du métabolite M-3 qui sera par la suite glucuronoconjugué—> ça c'est toujours de la phase 1
- 4. Plus tard, on pourra également retrouver d'autres types de glucuronoconjugaisons avec par exemple la création de métabolite M-1 ou M-2.—> ça c'est de la phase 2 de conjugaison

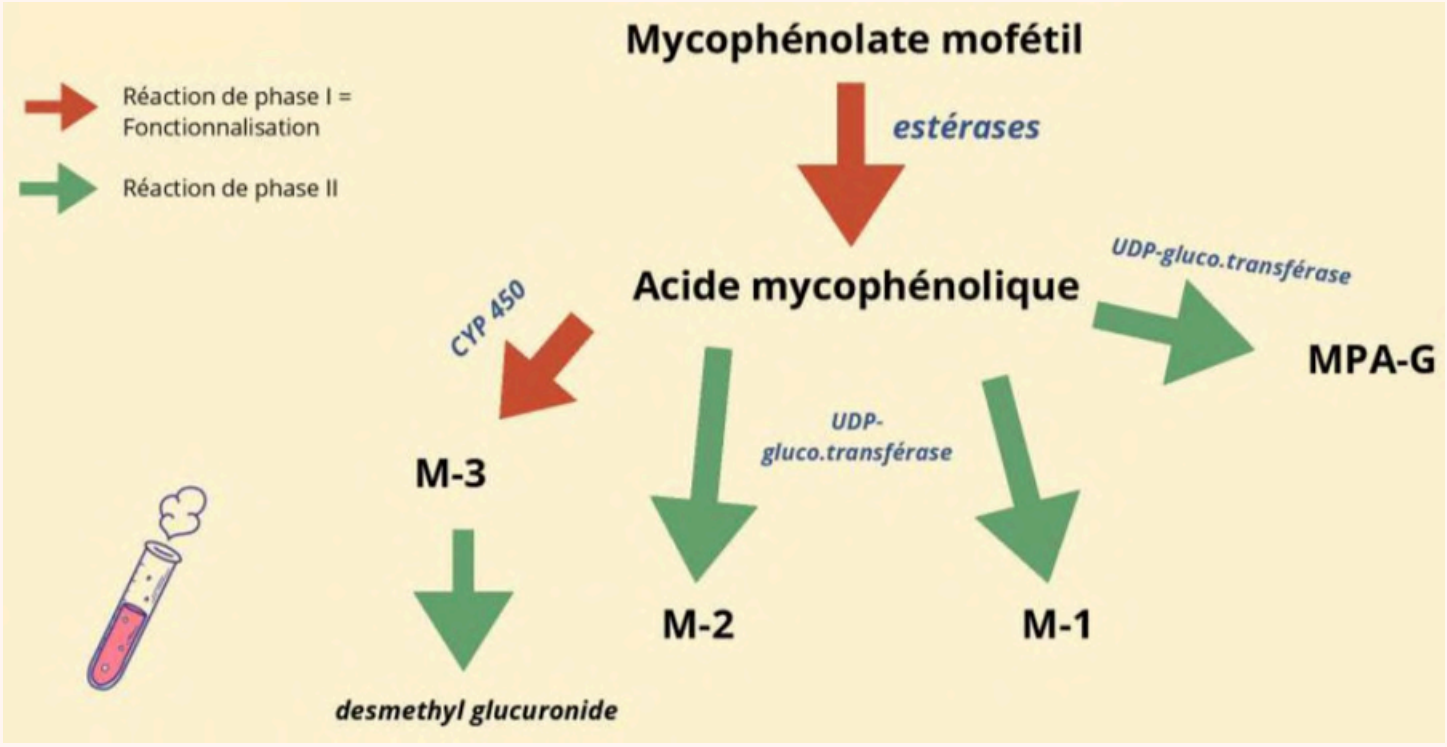
Je sais que ça paraît extrêmement barbare est incompréhensible mais regardez le schéma avec les couleurs et vous comprendrez un peu mieux (fin j'espère...)
Si vous avez la moindre question n'hésitez pas !!



Les schémas sont un peu flous désolée, j'espère que vous voyez quand même (j'ai pas pu faire autrement...)



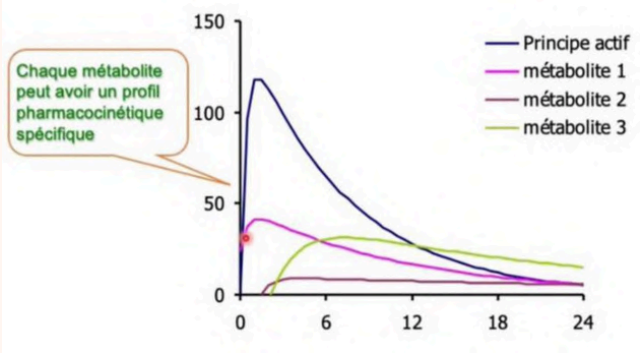
Donc RÉCAP !!!



Dans le corps humain, la métabolisation du principe actif (PA) le transforme en plusieurs métabolites qui vont COEXISTER :

- plusieurs métabolites en même temps (créés par la métabolisation du PA)
- ces métabolites en même temps que le PA

Dans cet exemple, la courbe démontre l'absorption (le pic) puis la distribution (constantisation de la courbe) du médicament. On remarque que le métabolite 1 et le PA se distribuent en même temps (ils atteignent leur Tmax à peu près au même moment).
En plus de ça, on va retrouver d'autres métabolisations en décalage (métabolites 2 et 3)
–> on a donc bien une coexistence de molécules avec la prise de PA !



(la création de métabolites va être plus ou moins importante selon la voie de métabolisation empruntée par la molécule)

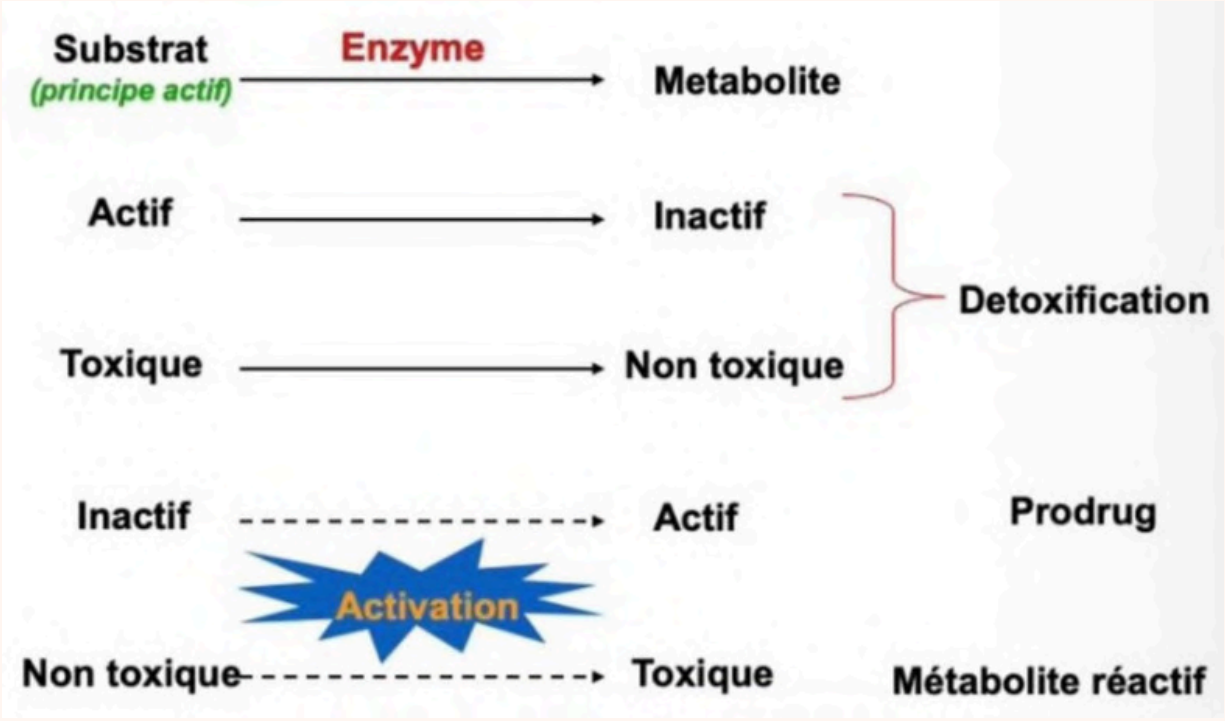
Notre métabolisme a plusieurs caractéristiques :
en effet, nos métabolites peuvent être :

- nombreux (réactions enzymatiques en cascade comme pour les benzodiazépines)
- inactifs ou peu actifs par rapport à la molécule initiale
- aussi actif voir plus actif que le médicament initial
- toxiques (ex : le paracétamol est métabolisé au niveau des CYP 2El et on va avoir la création du métabolite NAPQI qui lui est hépatotoxique, c'est pour ça qu'on espace de 4 à 6h les prises de Doliprane)

Ce processus de création de métabolites va modifier l'activité du médicament, faciliter son élimination et permet généralement la neutralisation de substances toxiques.
Cependant, ce processus peut aussi :

- créer des substances toxiques (comme pour la morphine qui, lors de sa métabolisation crée 2 métabolites M-3G et M-6G dont l'un est beaucoup plus actif que la morphine en elle-même)
- être modifié par divers facteurs avec des conséquences sur les effets du médicament (pas foufou...)

<u>Petit schéma récap :</u>



Il peut y avoir certains cas particuliers :

- la prise de médicament sous forme de **prodrogue** (comme avec le mycophénolate mofétil) où l'étape enzymatique va permettre d'activer la molécule : c'est l'étape **d'activation** (logique)
- on peut également avoir la création d'une molécule toxique qui ne l'est pas à la base (comme le paracétamol)

Il faut également savoir que notre métabolisme a une intensité qui varie de 0 à 100% en fonction du médicament et s'il est sensible à l'état de fonctionnement de notre foie (logique étant donné que c'est l'organe principal de la métabolisation). Par exemple, si un patient est atteint d'une insuffisance hépatique, il peut subir une perte de la fonction de détoxification de son foie et donc avoir des molécules peu ou pas éliminées ce qui peut être dangereux pour d'autres molécules présentes dans le corps humain.

Concernant l'activité enzymatique, les différentes voies enzymatiques permettent d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux variations d'activité des ces voies (interactions médicamenteuses, facteurs génétiques...)

Par exemple, on va avoir certains cytochromes qui vont être exprimés dans certaines populations alors qu'ils sont inactifs dans d'autres (c'est comme l'histoire du gène qui permet la tolérance ou non au lactose que vous avez vu en SVT au lycée).

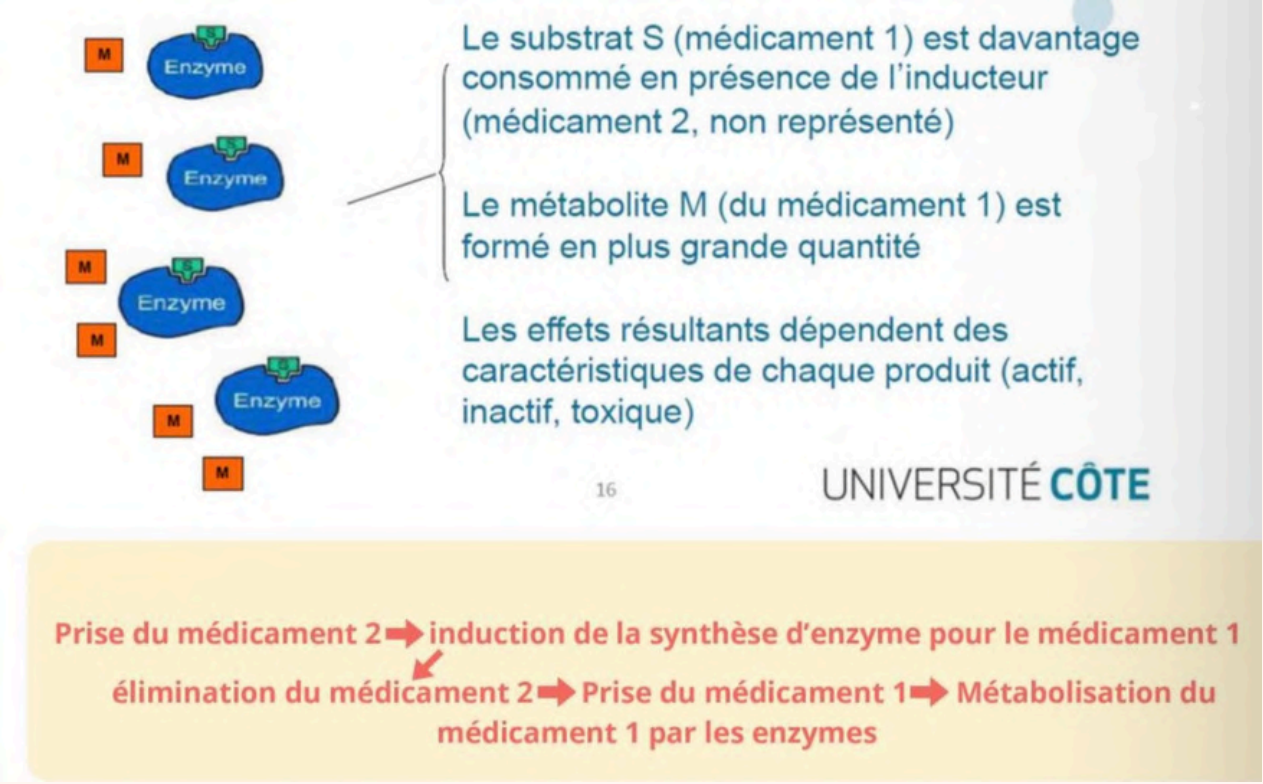
1ère source de variabilité métabolique : induction/Inhibition :

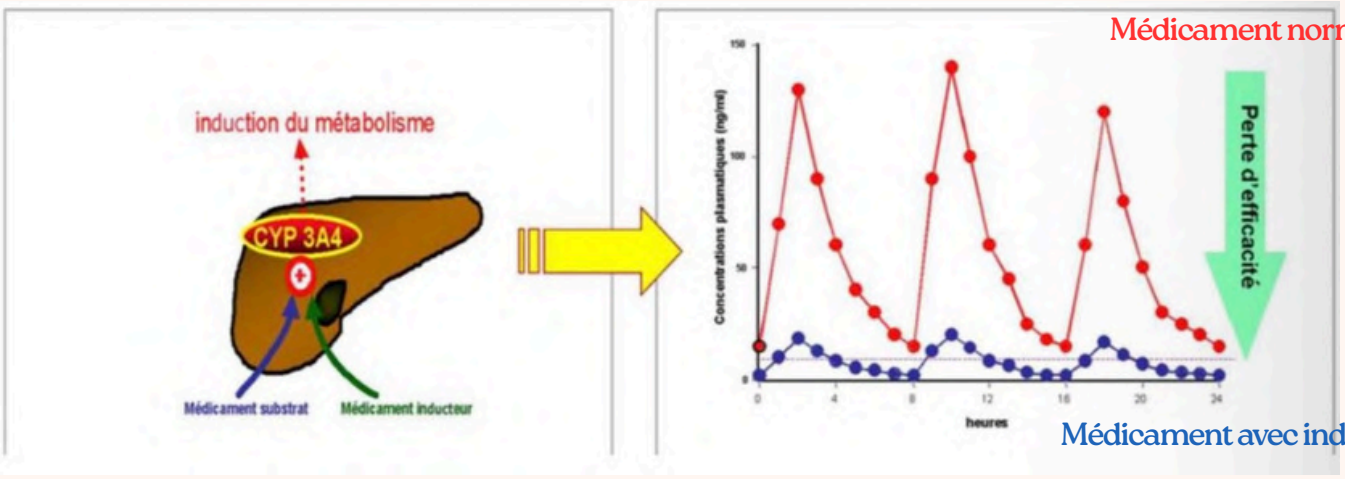
⚠ L'activité enzymatique (donc métabolique) peut être modifiée par la prise de certains médicaments, aliments, plantes... et cela provoque une **induction** ou une **inhibition** des cytochromes P450 ainsi que des **interactions médicamenteuses**.

- Si on a une **induction** : le médicament A **induit** (donc pousse) l'organisme à produire plus d'enzymes responsables du métabolisme du médicament B

–> cela peut conduire à la **réduction de concentration de B** et donc de son efficacité thérapeutique, voir une disparition totale dans certains cas. On peut même se retrouver face à une toxicité accrue si le médicament est peu ou pas actif mais que les métabolites créés par l'augmentation de l'activité métabolique le sont.

Vous allez me dire, comment c'est possible si le métabolisme est boosté que le médicament soit moins efficace ? Bah justement, si le métabolisme fonctionne à 200%, il va éliminer plus rapidement notre médicament donc celui-ci n'aura pas beaucoup de temps dans notre corps pour agir, donc diminution de son efficacité.
Augmentation de l'activité métabolique est aussi égal à augmentation des métabolites qui peuvent potentiellement être toxiques. C'est okay ?



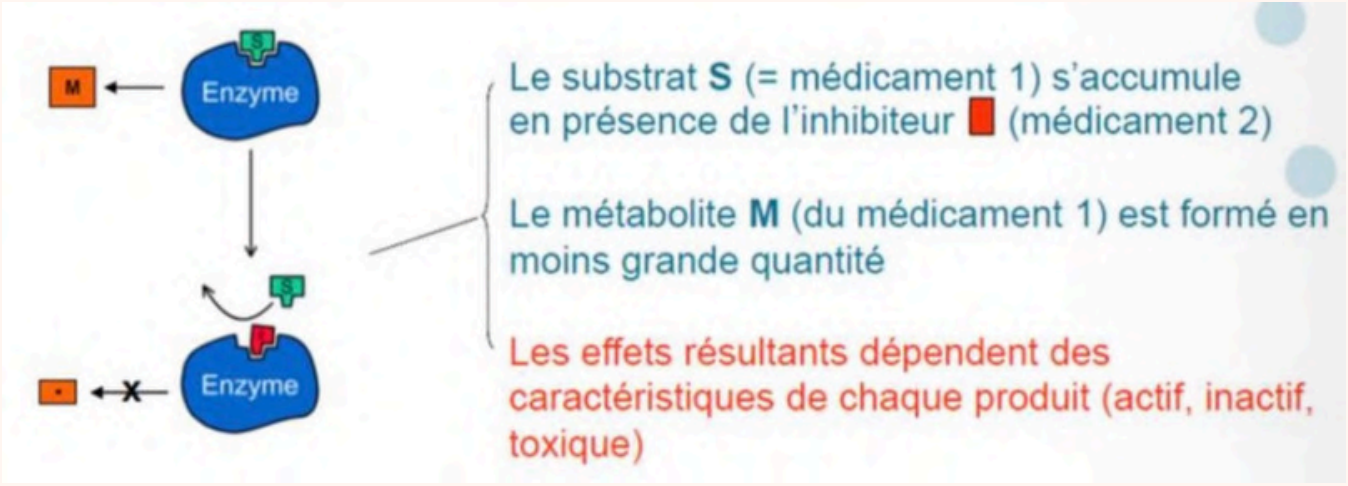


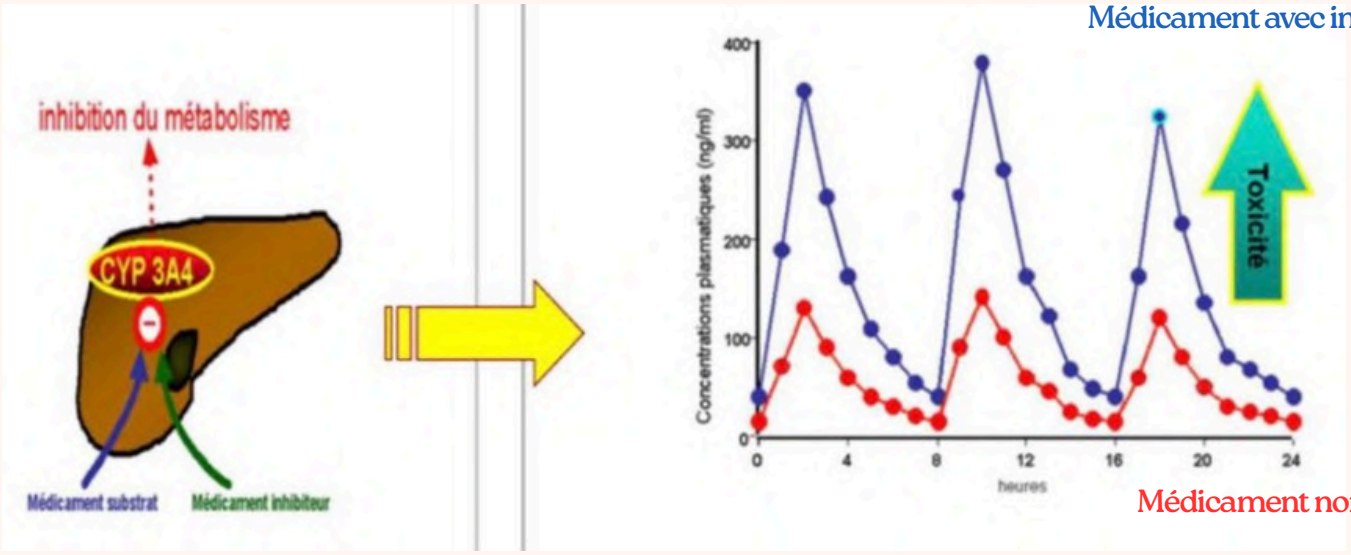
- Au contraire, si on a une inhibition, le médicament A va venir **inhiber** l'activité enzymatique responsable de la métabolisation du médicament B.

Cette inactivation se fait soit par compétition avec le médicament A qui se met au niveau du site actif du médicament B (ou du site de métabolisation) ; soit de manière non compétitive en allant inactiver l'enzyme chargée de la métabolisation via un autre site.
—> cela peut conduire à une augmentation des concentrations du médicament B dans l'organisme et donc de son activité/efficacité OU BIEN, causer une toxicité ! On va donc également avoir un arrêt de la création de métabolites.

Dans le cas d'une prodrogue qui nécessite d'être métabolisé pour être activé, si on a une inhibition du métabolisme de cette prodrogue on va avoir une **perte d'activité** relativement conséquente

On peut également retrouver des inhibition causées par des plantes ou par des fruits (par exemple, le pamplemousse contient une molécule qui va inhiber le métabolisme du cytochrome 3A4. Donc lorsque cette molécule est prise, en même temps que du 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).





Donc conclusion : les médicaments peuvent être inducteurs, inhibiteurs, les deux ou peuvent même n'avoir aucune interaction avec les capacités métaboliques.

Récap :

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

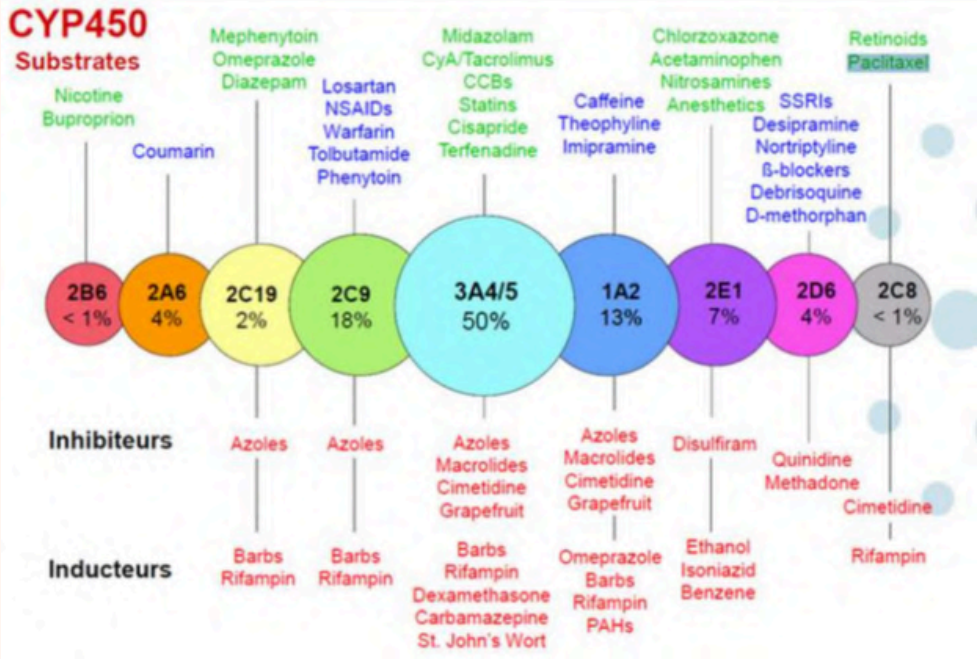
Inhibiteur= ↙ de l'activité des enzymes de métabolisation= **métabolisation lente** = augmentation de la concentration du médicament = **augmentation potentiel de la toxicité**

Bon pour le nombre de fois où je me suis répétée, j'espère que vous avez compris, sinon posez moi vos questions !

Parlons maintenant de petites molécules très importantes : les **cytochromes P450**

Le système des cytochromes P450 correspond à **l'ensemble des enzymes qui vont éliminer une grande partie des médicaments commercialisés lors de l'étape de métabolisation.**
Elles peuvent :

- biotransformer des substrats endogènes (donc naturellement présents dans notre corps) comme le cholestérol, les vitamines, les hormones stéroïdiennes ou encore les acides biliaires
- biotransformer des médicaments avec les réactions de phase 1 et/ou 2



Ce schéma n'est pas à apprendre les loulous ne vous inquiétez pas c'est juste pour illustrer

Le principal CYP450 (c'est l'abréviation pour cytochrome P450), c'est le **cytochrome 3A4** qui métabolise près de 50% des médicaments.

Donc si on revient sur nos médicaments inducteurs ou inhibiteurs (oui je sais encore...), certains chercheurs travaillent sur la détection des médicaments qui vont inhiber ou induire d'autres médicaments : (tableau page suivante....)

Inducteurs	Inhibiteurs
<u>Rifampicine</u> : —> c'est un antibiotique —> elle va induire le métabolisme de bon nombre de médicaments parce qu'elle induit la synthèse de beaucoup de CYP450 comme le 2C19, le 2C9, le 3A4... <u>Millepertuis</u> : —> c'est un complément alimentaire pris pour la dépression passagère hivernale pour une peu rebooster —> il peut être retrouvé et acheté en automédication en pharmacie —> c'est un inducteur puissant !!! le problème, c'est que souvent, les patients ne savent pas que leur médicament est un inducteur et vont simplement remarquer une baisse d'efficacité dans leur traitement (surtout s'ils ont des traitements chroniques) et cela peut avoir de lourdes conséquences notamment avec les immunosuppresseurs utilisés lors des greffes	<u>Les antifongiques azolés :</u> —> ce sont des inhibiteurs du 2C19, du 2C9 principalement mais également du 3A4 -> c'est une famille qui va inhiber beaucoup d'isoformes des cytochromes p450 <u>Les macrolides et la cimétidine :</u> —> ils inhibent le cytochrome 3A4 <u>Le jus de pamplemousse</u> —> on va par exemple conseiller aux personnes qui prennent des anti-dépresseurs de ne pas consommer du pamplemousse à proximpité de leur prise de traitement, car certains anti-dépresseurs dont des dépresseurs du système nerveux. Si la dose s'accumule, alors le système nerveux va se retrouver encore plus déprimé et donc ça peut avoir des conséquences catastrophiques... (si le SN ne fonctionne plus, plus rien ne va...)

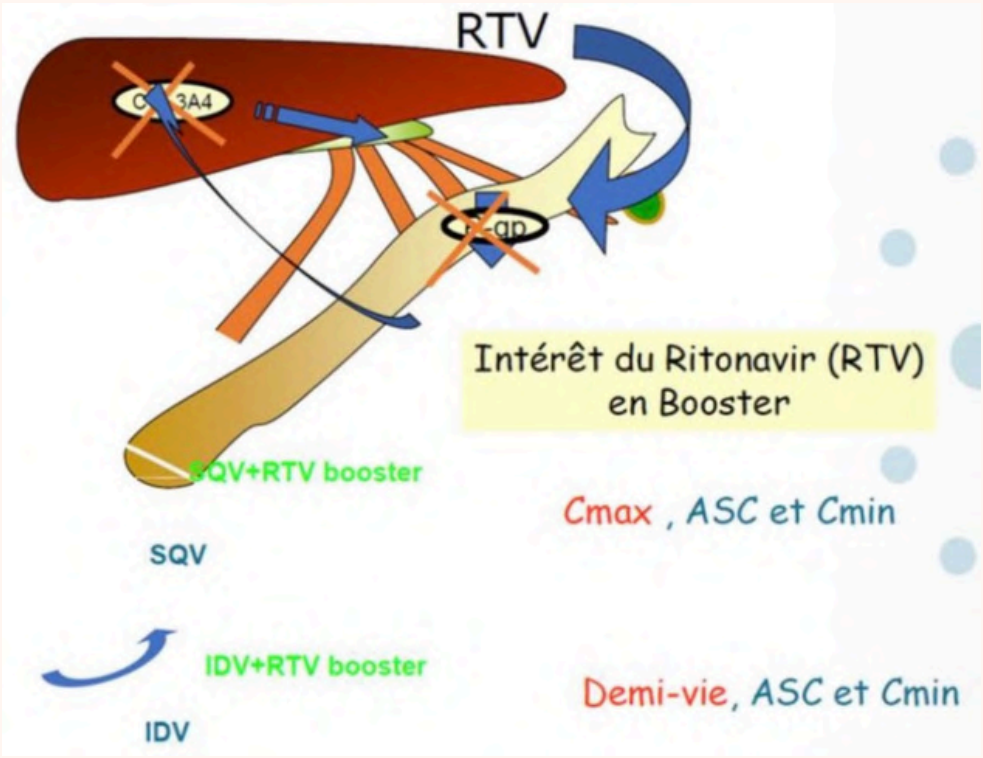
On a également dit qu'il fallait éviter au maximum les intéractions médicamenteuses, mais dans certains cas, on a plutôt intérêt à les provoquer afin d'inhiber ou d'induire le métabolisme des CYP450...

<u>ex</u> : le Ritonavir

On va se servir de ce médicament en tant que booster.
En effet, c'est un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 qui va éviter la métabolisation des autres anti rétro viraux, 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 anti rétro viraux.
(les anti rétro viraux c'est un médicament contre les rétro viraux comme le VIH par exemple)

On va donc avoir des concentrations maximales plus importantes, une exposition globale plus importante aussi, ainsi qu'une concentration résiduelle plus importante.

Tout ceci va augmenter l'exposition globale aux médicaments et on va pouvoir avoir une effet thérapeutique beaucoup plus appréciable sans forcément avoir l'apparition d'effets indésirables.



2ème source de variation métabolique : le polymorphisme génétique :

On a dit qu'on avait donc plusieurs sources de variation du métabolisme des médicaments comme les interactions médicamenteuses avec l'inhibition ou l'induction des cytochromes P450, mais on peut aussi avoir une autre source : **le polymorphisme génétique.**

Le polymorphisme génétique, c'est **l'existence de plusieurs versions d'un gène appelées allèles qui sont toutes qualifiées de normales** ! Je m'explique :
Dans le cas du métabolisme, certaines personnes vont avoir un métabolisme **rapide** alors que d'autres vont avoir un métabolisme **lent**. Ces phénomènes sont dus à **deux versions d'un même gène** et ces deux version sont tout à fait physiologiques ! Ce n'est pas pathologique que d'avoir un métabolisme lent ou bien rapide. C'est pour ça qu'on dit que ces deux versions sont normales. (C'est pareil pour la couleur des yeux, des cheveux...)

Donc ici, sur le cytochrome 2D6, certaines personnes vont avoir des métabolismes lents alors que d'autres vont avoir des métabolismes rapides et donc les molécules qui vont passer par ce cytochrome vont être **impactées**.

Prenons le cas de la codéine :

- dans le cas d'un métabolisme lent : l'individu va prendre de la codéine et seulement un petit peu de cette codéine va être bio transformée en morphine : on va donc avoir peu d'effets antalgiques parce que la codéine est une molécule peu active, peu antalgique, alors que la morphine , elle, a des propriétés antalgiques assez puissantes.
- au contraire, pour un métabolisme rapide : l'individu va prendre de la codéine qui va être bio transformée en morphine beaucoup plus rapidement et de manière beaucoup plus importante. L'inconvénient, c'est qu'on va avoir un effet antalgique important (ça c'est bénéfique) mais qui peut devenir facilement trop important (et ça c'est bof bof quand même...). Les concentrations en morphine vont devenir trop importantes ce qui va provoquer des effets indésirables comme des nausées, des vomissements, des constipations ou encore des insuffisances respiratoires.

Prenons un autre exemple : 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 présentes au niveau de cette enzyme qui vont induire un ralentissement du métabolisme.
Avant d'administrer ce médicament aux patients, on va donc réaliser un génotype au niveau du gène d'interêt afin de vérifier l'absence de mutation d'exons.
Ainsi, s'il y a une mutation, on va ralentir le métabolisme de ces médicaments de manière partielle ou 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% voir même 75%.

L'élimination :

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

On a donc la disparition du médicament de l'organisme par :
- le métabolisme
- l'élimination directe (la sortie du médicament de l'organisme)

On a différentes voies d'élimination :

- les reins : c'est l'élimination urinaire +++
- le foie : c'est l'excrétion biliaire +++
- les poumons : par l'air exhalé

—> par exemple, quand vous avez consommé de l'alcool, une partie va être évacuée par l'air exhalé et c'est pour ça qu'on vous fait souffler dans un ballon pour vous dépister, c'est parce que l'ai exhalé contient de l'éthanol qui va rendre le test positif

- La peau : sudation (transpiration)
- le tube digestif : sécrétions digestives
- la salive
- ...

Les organes impliqués dans l'élimination sont donc :
- le foie : qui participe au métabolisme et à l'élimination à proprement parler du PA
- le rein : qui va être la **voie terminale de la plupart des médicaments**
- l'intestion : avec une autre partie des médicaments qui seront éliminés au niveau des fèces
- le coeur : qui va être très important pour l'extraction hépatique et son métabolisme et donc pour l'élimination des médicaments
- la vessie : pour l'excrétion rénale

(je sais ça fait beaucoup liste de course tout ça mais c'est important...)

Il y a deux paramètres **ESSENTIELS** pour quantifier les capacités l'élimination d'un médicament (et c'est très important pour choisir la posologie !) :

++ La CLAIRANCE (CL) : aide à préciser la DOSE ++
++ la DEMI-VIE D'ELIMINATION (T 1/2) : pour choisir le RYTHME d'élimination (selon la relation concentration/effet) ++

Les deux restent néanmoins liées...

Alors là, soit vous allez me détester soit vous allez m'adorer mais... on passe à une petite partie calcul...
Moi j'avais horreur de ça en PI mais malheureusement ça tombe donc oui il faut apprendre les formules et surtout vous ENTRAÎNER ! Je vous sortirai une petite fiche aide et récap des calculs et des DM pour vous entraîner no panic.

Calcul de la clairance :

La **clairance** (Cl) correspond à la capacité de l'organisme à éliminer un médicament du sang. Lorsqu'on la calcule par organe, on vient chercher quelle part de l'élimination totale est assurée par cet organe (foie, reins...) .

Ex : Foie –> CL hépatique = CL métabolique + CL excrétion biliaire

Et donc la clairance totale : CL totale = CL hépatique + CL reins + CL des autres organes impliqués dans l'élimination
Cette clairance totale est aussi appelée clairance systémique ou clairance in vitro.

Elle se calcule aussi avec cette formule :

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

$$CL_{systémique} = CL_R + CL_{NR}$$

R = rénale, NR = Non Rénale

On a aussi :

La clairance rénale :

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

Avec fe : la fraction de la dose IV qui est excrétée sous forme inchangée dans les urines

La clairance orale :

Son interprétation est plus délicate en raison de l'absorption de l'effet du premier passage hépatique qui n'est pas totale...

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

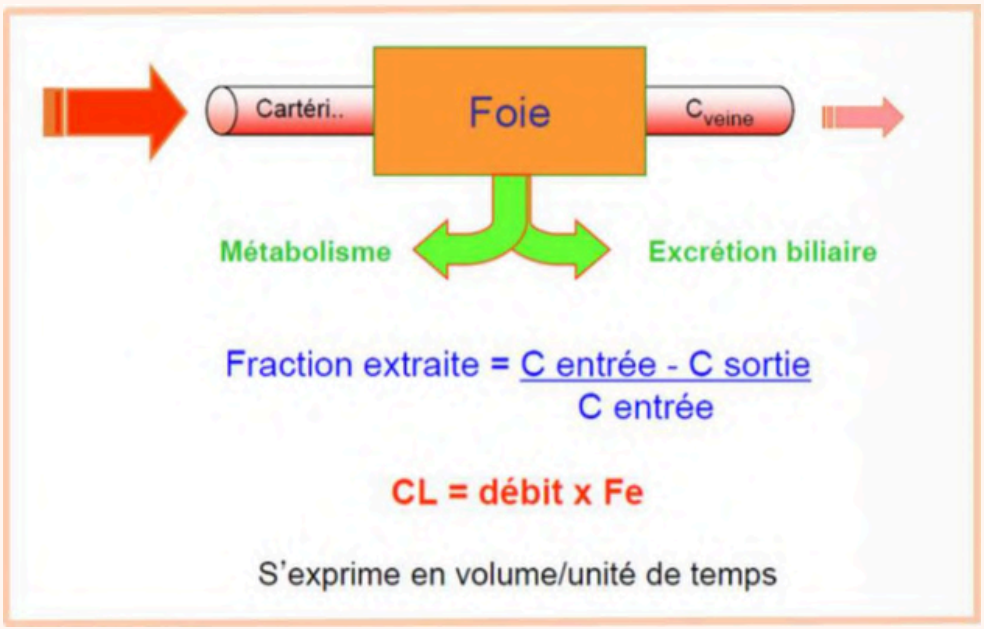
Parlons plus en détail de la Clairance hépatique :

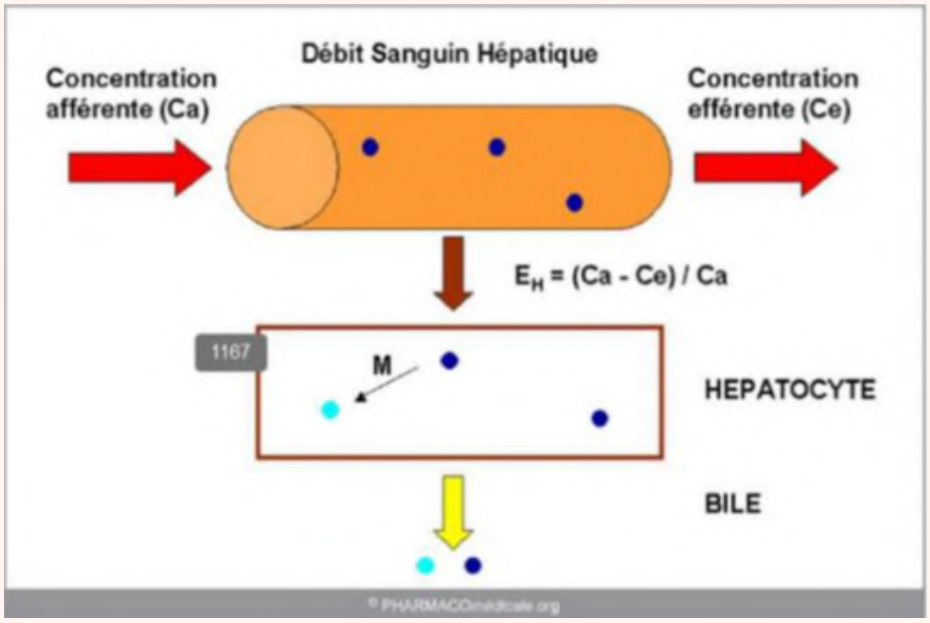
Grâce au foie, on va pouvoir calculer la **fraction extraite par le foie** fe : $\text{Fraction extraite} = \frac{\text{C entrée - C sortie}}{\text{C entrée}}$

Cette fraction extraite va ensuite soit être métabolisée par le foie, soit être éliminée par l'excrétion biliaire. On a donc le calcul de la clairance : CL = débit x fe

On voit que le débit rentre dans l'équation donc le débit cardiaque, le coeur, influence la clairance et elle va dépendre de celui-ci.

La clairance dépend donc :
- du débit sanguin hépatique
- de l'activité enzymatique au niveau des hépatocytes
- de la fraction libre





Les éléments constitutifs de la clairance hépatique :

Clairance intrinsèque	Clairance métabolique
C'est le reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique Elle dépend : • du coef de partage de la substance entre les hépatocytes et le sang • de la taille du foie • de la somme des activités enzymatiques CL intrinsèque : Qn x En/(1-En)	C'est ce que le foie élimine réellement par rapport à sa capacité. Elle dépend de : • Clairance intrinsèque • Liaison protéique (fraction libre) Eh (élimination hépatique) = $\frac{fu \times CL\ int}{Qh + fu \times CL\ int}$ **Si Eh > 0,7 : l'élimination métabolique est débit dépendante** **Si Eh < 0,3 : élimination métabolique non débit dépendante** *fu c'est la fraction libre

Pour les médicaments pour lesquels Eh > 0,7 : la clairance hépatique ne **dépend que du débit sanguin hépatique** et ce dernier est le facteur limitant de l'élimination.
Pour ceux avec Eh < 0,3 : la clairance hépatique **dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque**

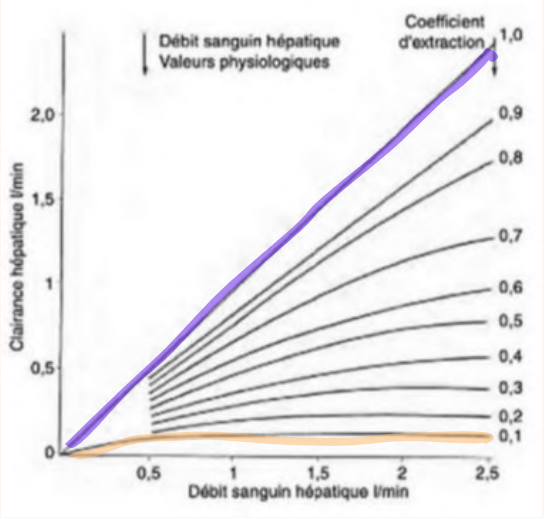
- Si E> 0.7: extraction hépatique importante.
- Si 0.3<E< 0.7: extraction hépatique modérée.
- Si E<0.3: extraction hépatique faible.

Exemple :

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

—> Ainsi, 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.



Graphiquement :

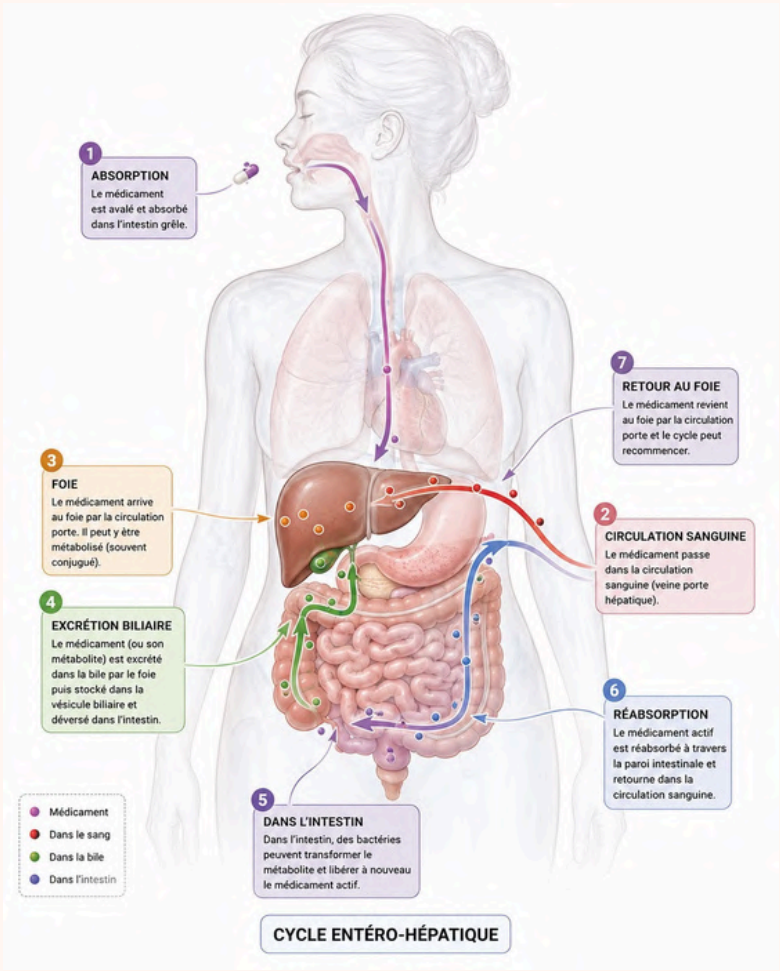
- pour les valeurs de coefficient d'extraction < 0,3 : on est quasiment à l'asymptote (quasiment parallèle à l'axe des abscisses). On comprend pourquoi ici le débit n'est finalement pas un facteur influençant la clairance hépatique.
- pour les valeurs de coefficient d'extraction > 0,7 : on voit qu'il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

Élimination biliaire ou intestinale :

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

—> Le médicament ingéré par la personne va arriver au niveau intestinal où il va être absorbé et passer dans la circulation sanguine pour arriver au niveau du foie où il va subir les étapes de la métabolisation (1 et 2). Ensuite, la forme conjuguée (phase 2) va passer dans l'élimination biliaire. La bile se déversant à nouveau dans l'intestin, la forme conjuguée peut repasser sous la forme du PA pour être à nouveau réabsorbé. Ça fait un cercle vicieux nommé le **cycle entéro-hépatique.** Et c'est pour ça qu'on peut avoir des rebonds de concentration dans le temps pour certaines molécules.
Ce genre d'élimination est toujours présents même en cas d'insuffisance rénale (donc il est super présent lors de ce type de pathologie).

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 > 150h.



Excrétions biliaire :

C'est un phénomène possible du cycle entéro-hépatique.
Il concerne le PA en lui-même mais aussi ses 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 saturables, inductibles/inhibables...). Ex : P-gp, OATP...
Mais attention, le fait d'avoir des transporteurs dans ce type de 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 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 inhibiteurs de transporteurs comme la P-gp, et en inhibant ce transporteur, elle va partiellement ou totalement inhiber le cycle entér-hépatique qu'on observait chez la personne.

Les propriétés physico-chimiques du PA vont également jouer un rôle pour favoriser l'excrétion biliaire :

- la **polarité**
- **les groupements polarisables**

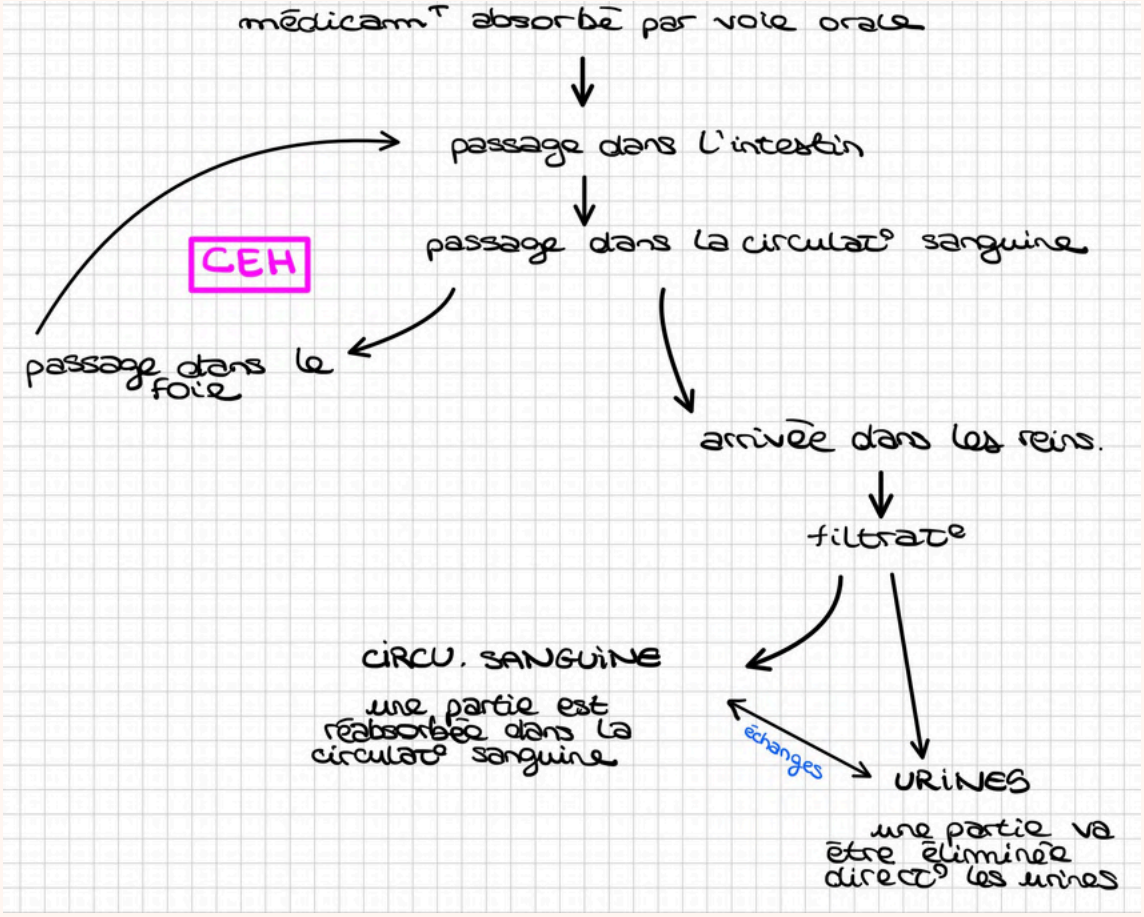
L'élimination rénale :

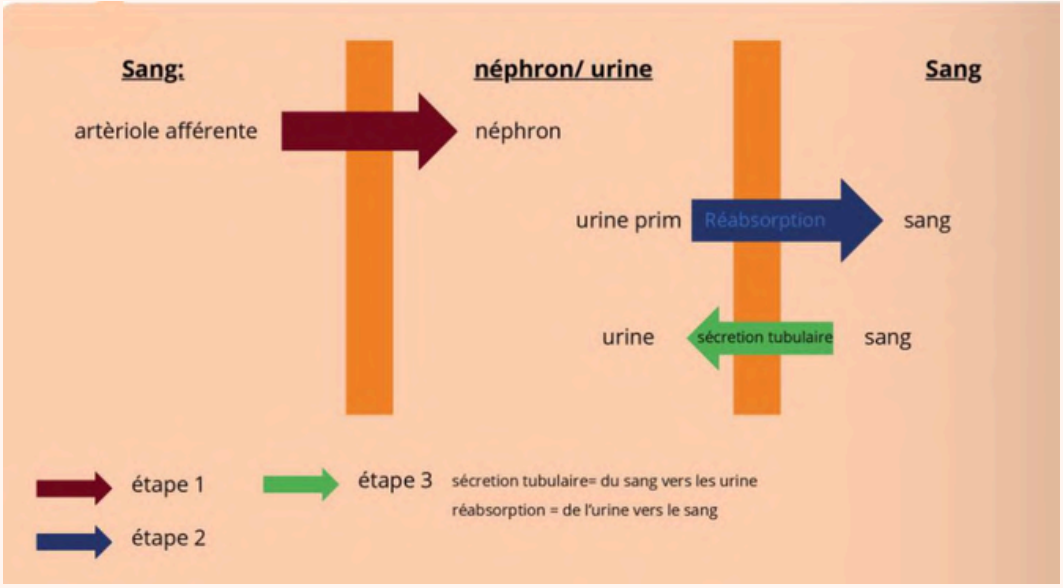
++ L'élimination rénale est la PRINCIPALE VOIE D'EXCRETION DES MEDICAMENTS +++

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 une capsule qui va entourer les artérioles afférentes et le glomérule, et on va avoir une 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 vers l'urine.
- 3. On a de nouveau une étape de sécrétion tubulaire et également un passage du sang vers les urines.

Bon je sais, tout ça, ça fait beaucoup d'infos et c'est pas facile à comprendre donc je vais vous faire un petit schéma récap de tout ça si ça peut vous aider.





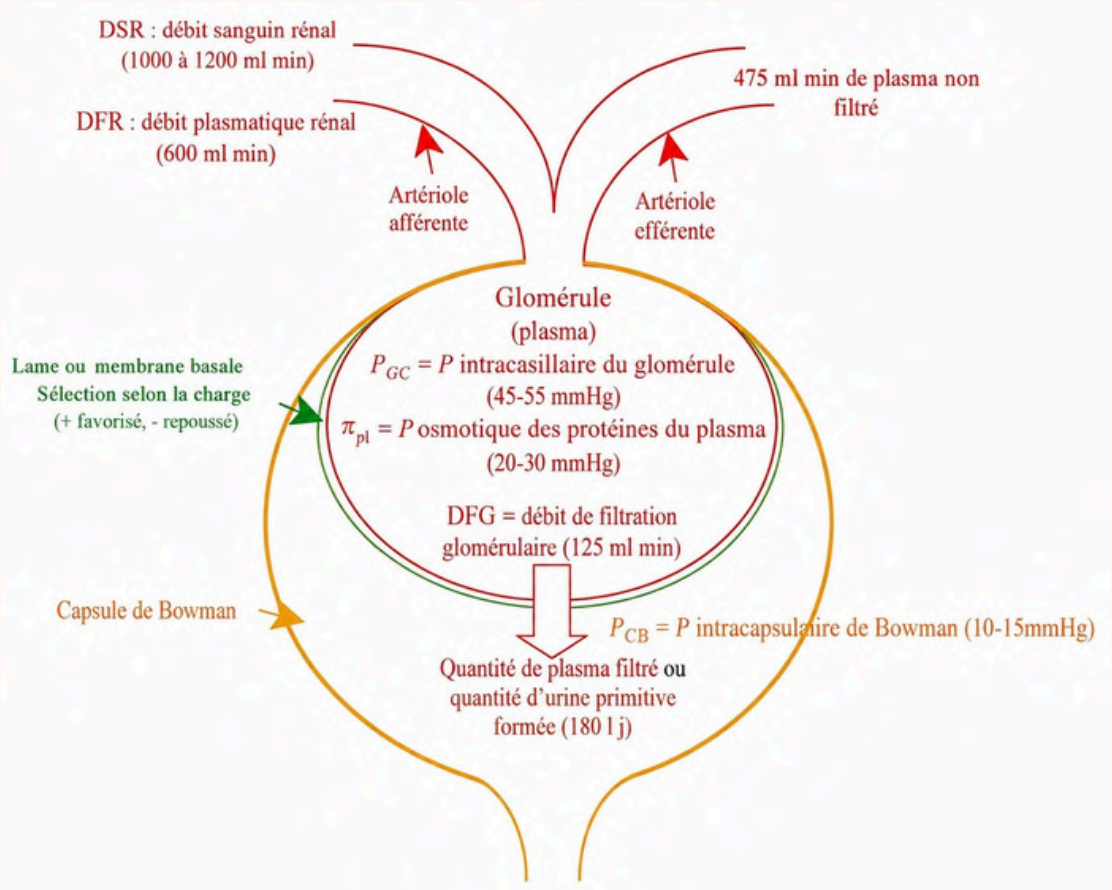
1. Filtration glomérulaire :

Tout se passe au niveau du glomérule (c'est un endothélium fenêtré, c'est à dire qu'il va laisser passer volontiers les molécules, surtout celles qui ont un faible poids moléculaire, non liées et donc non fixées à un protéine. Ne vous inquiétez pas pour le terme d'endothélium fenêtré vous reverrez ça en histo au S2 mais retenez juste que ça laisse facilement passer les molécules).

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.

Donc ce processus est un processus obligatoire pour les médicaments qui répondent à ces critères de taille :

- poids moléculaire < 65 000 D'à (dallons)
- médicament non lié
- clairance de filtration maximale = 120 ml/min



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 une concentration équivalente de la molécule filtrée entre l'urine et les 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 (donc le centre) 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 deux 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 d'ionisation + ou - 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
- de la valeur du pH du milieu (donc ici de 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, en fonction du sens : veineneux ou artériel)
- le pH urinaire prend des valeurs beaucoup plus variables (de 4,5 à 7,5 et on valeurs 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 on va avoir des urines **très concentrées** et beaucoup plus **acides** ce qui influence la réabsorption tubulaire
- le repas peut également influencer la réabsorption tubulaire. Lorsqu'on consomme des aliments ou des boissons dites acides ou basiques, on va forcément influencer le pH urinaire et donc modifier la balance entre la forme ionisée et la forme non ionisée.

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 (donc la rendre plus basique) ce qui 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 phénolbarbital, acide de pka d'environ 7,2. Lorsqu'on va alcaliniser les urines, on va avoir une déplacement du pH : le phénolbarbital sera mis sou forme ionisé et on empêchera sa réabsorption.
Cette attitude thérapeutique est préconisée par exemple en cas d'intoxication lorsqu'on connaît le toxique responsable de ses caractéristiques physico-chimiques.

- pour accélérer l'élimination 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

Donc, RÉCAP :

—> si on a une forme **ionisée** : c'est **non réabsorbable donc c'est éliminé plus rapidement**
—> si on a un médicament **acide** et une urine **basique** ou l'inverse : on a une **forme ionisée**

Ce phénomène de réabsorption tubulaire n'est pas obligatoire pour un médicament ! Cela concerne les molécules qui ont été filtrées et elles vont retourner dans la circulation sanguine, ce qui ralentit/retarde l'élimination du médicament.

+++ Donc ce qu'il faut retenir, c'est que ce phénomène se produit pour : +++
- des molécules qui ont été filtrées
- c'est non obligatoire (uniquement si le médicament répond aux critères de taille)
- grâce à des phénomènes passifs ou actifs

3. La sécrétion tubulaire :

Le sang déjà filtré au niveau du glomérule (donc dépourvu des substances de faible poids moléculaire et de molécules non liées aux protéines plasmatiques), constitue le liquide péri tubulaire.
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 tube contourné proximal.

C'est ainsi qu'apparaitront des constituants non filtrés ou réabsorbés dans l'urine définitive. (Donc en gros tout ce dont notre corps ne veut pas part dans les urines définitives)

Ce phénomène est **actif** car il utilise un transporteur (MRP, OAT, OCT, P-gp...). On a donc un risque de **saturation** et de **compétition**.

- **Saturation** : si jamais la concentration en médicaments est trop importante, l'efficacité du transporteur arrivera à son maximum et donc on ne va pas pouvoir éliminer les médicaments (les transporteurs ne sont plus assez nombreux pour éliminer l'afflux de médicament)

- **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 qui peuvent d'ailleurs être exploitées : on peut donc retarder l'élimination de la pénicilline par exemple grâce à l'administration de probénécide.

Ce processus concerne les molécules qui n'ont pas (encore) été filtrées ou qui ont été réabsorbées.

C'est un phénomènes **non obligatoire** pour un médicament tout comme la réabsorption tubulaire. La sécrétion tubulaire va dépendre de **l'affinité** du médicament pour les transporteurs présents au niveau du tubule.

Il y a donc, comme on l'a dit, des risques **d'interactions médicamenteuses.** Et certains médicaments vont inhiber ces transporteurs :
- soit de manière imprévue dans une association de médicament non voulue
- soit de manière voulue

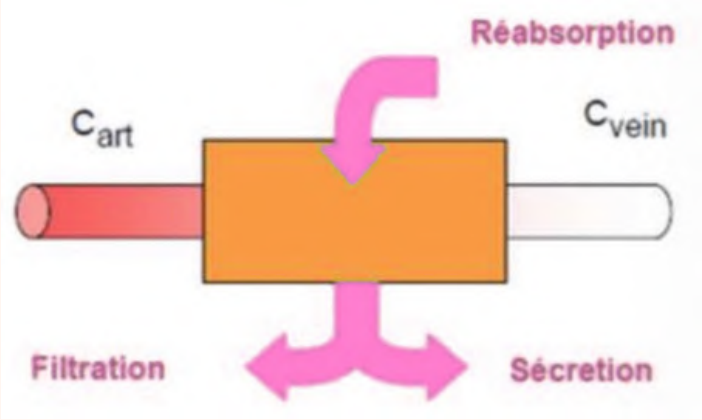
ex : utilisation de probénécide pour inhiber la sécrétion tubulaire de la pénicilline et donc retarder son élimination pour maximiser l'effet de l'antibiotique

Donc on rappelle :

+++ Phénomène non obligatoire
actif
pour les molécules qui n'ont pas encore été filtrées ou qui n'ont pas été absorbées +++

La clairance rénale :

La clairance rénale est composée de la **filtration glomérulaire** + **la sécrétion** - **la réabsorption**



Conséquences pour l'emploi des médicaments :

Donc on se rappelle les loulous : CL totale = CL rénale + CL hépatique + CL 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 (logique)

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

- l'état de fonctionnement du rein

Selon, l'âge : chez les nouveau nés, on a une élimination beaucoup plus importante au niveau rénal ; chez les personnes âgées, souvent les reins fonctionnent mal et on a des insuffisances rénales chroniques qui se mettent en place et on va rencontrer des difficultés à éliminer les médicaments

- l'association à d'autres médicaments

On va faire attention à la posologie des médicamets qu'on donne en cas d'interaction avec les transporteurs favorisant la sécrétion tubulaire parce qu'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.

- La modification de la fraction libre (augmente l'élimination)

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

C'est pour cela qu'il va falloir faire attention à la **posologie** qu'on va donner aux patients surtout en cas de pathologie particulière.

Donc : si une des fonctions d'élimination est perturbée : POSOLOGIE À ADAPTER +++++

Le temps de demi-vie d'élimination :

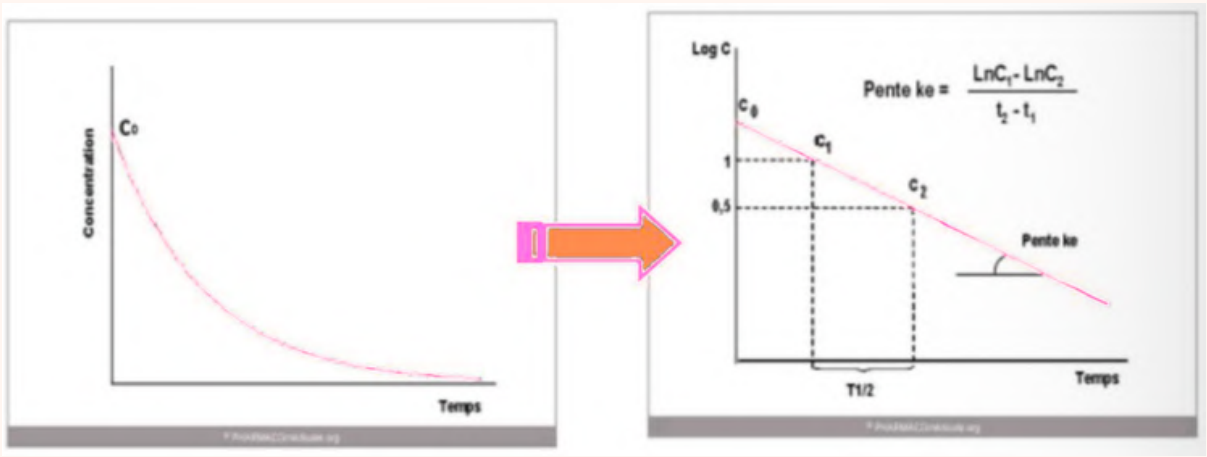
C'est le **temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié**. La demi-vie (T 1/2) est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme. Elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution :

$T\frac{1}{2} = \ln(2)/ke$ avec $\ln(2) = 0,7$

Ke = constante d'élimination = pente d'une droite

On détermine graphiquement ke. 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 :

Pente $ke = Ln(C1) - Ln(C2)/t2 - t1$ Donc en gros, c'est le rapport entre le logarithme de la concentration la plus élevée C1 - la plus faible C2 divisé par la différence de temps entre ces deux échantillons.



Lorsqu'on a une concentration de 1 et qu'on prend la moitié (donc 0,5), alors la demi-vie est dans cet intervalle.

On peut calculer également la clairance totale en multipliant ke que l'on vient de trouver par le volume de distribution d'un médicament. Avec cela, on peut également déterminer la demi-vie d'élimination.

$CL\ totale = ke \times Vd$ donc $T\frac{1}{2} = (\ln(2) \times Vd)/CL$

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

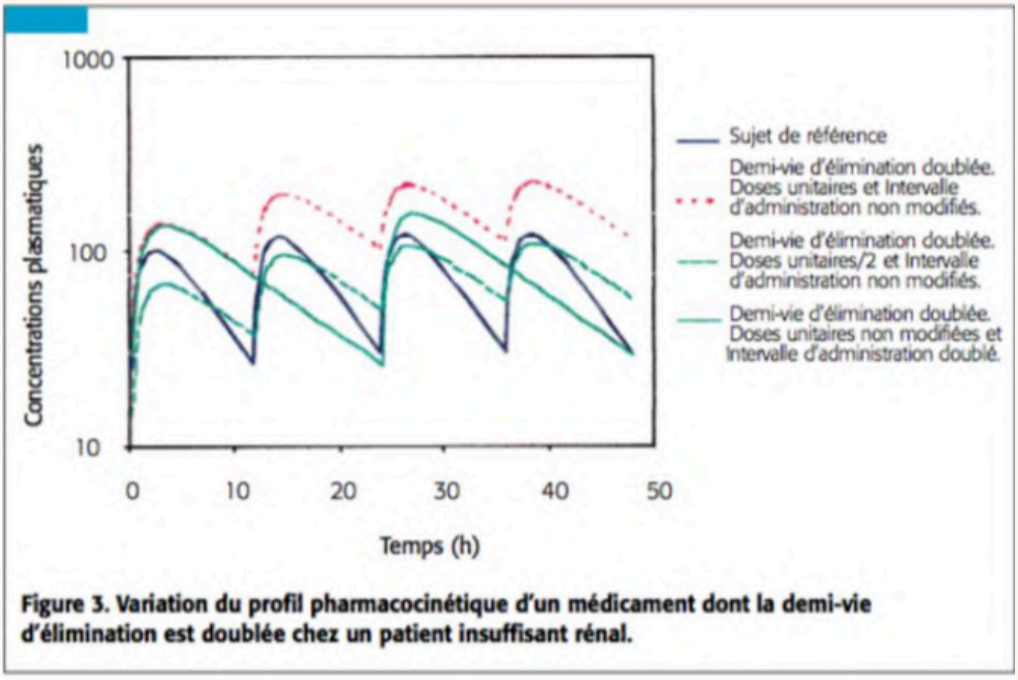


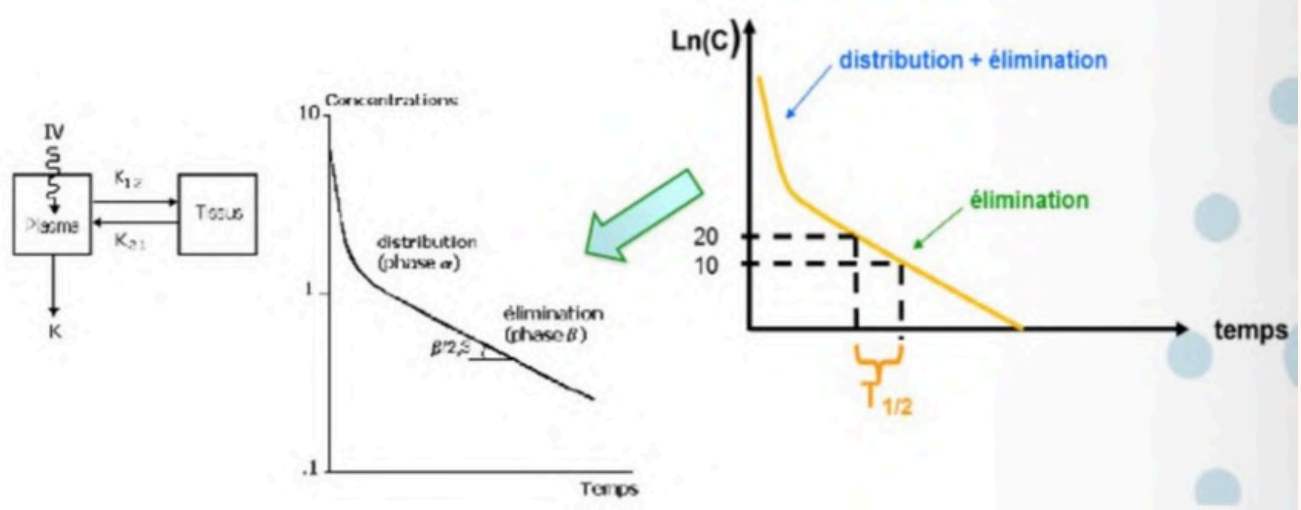
Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

Tableau sur la page suivante mais cet exemple est important +++ à connaître !!!

	Conditions	Conséquences
Sujet de référence (témoin)	• fonction rénale normale • demi-vie d'élimination classique • C max d'environ 100 • C0 résiduelle aux alentours de 50	
1er cas de figure	• demi-vie d'élimination **doublée** • dose unitaire non modifiée • intervalle d'administration identique	Dès la première administration, C max est un peu plus importante : • **C0 résiduelle sera beaucoup plus importante** (quasiment le double d'un sujet référent) • cette différence entre notre sujet malade et celui de référence va s'accentuer au fur et à mesure des administrations et on va avoir une phénomène d'accumulation qui va se produire
2ème cas de figure	• Demi-vie d'élimination **doublée** • dose unitaire **divisée par 2** • intervalle d'administration identique	**C max beaucoup moins importante et donc élimination beaucoup plus lente :** • **C0 résiduelle plus élevée** • exposition globale à peu près équivalente (aire sous la courbe)
3ème cas de figure	• demi-vie d'élimination **doublée** • dose unitaire non modifiée • intervalle d'administration **doublée**	• **Cmax un peu plus haute** • C0 résiduelle comparable à celle du sujet de référence en raison d'une intervalle d'administration doublée • exposition globale équivalente

++++++++++++

Modèle à deux compartiments :



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

Ici, on injecte in vitro le médicament qui se distribue au niveau plasmatique. Par des constantes d'échanges, (souvent appelées K12 ou K21), on va avoir un échange vers un ou des tissus ce qui va former un volume central et un volume périphérique. Le K ici est l'équivalent de ke vu précédemment.

Dans ce genre de modèle à 2 compartiments, l'équation va être **bi-exponentielle** :

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

La première phase alpha correspond à la phase de distribution, la deuxième, bêta, correspond à la phase d'élimination.

Pour chaque phase, il est possible de déterminer une T ½ :
- T ½ alpha = demi-vie de distribution
- T ½ beta = demi-vie d'élimination

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

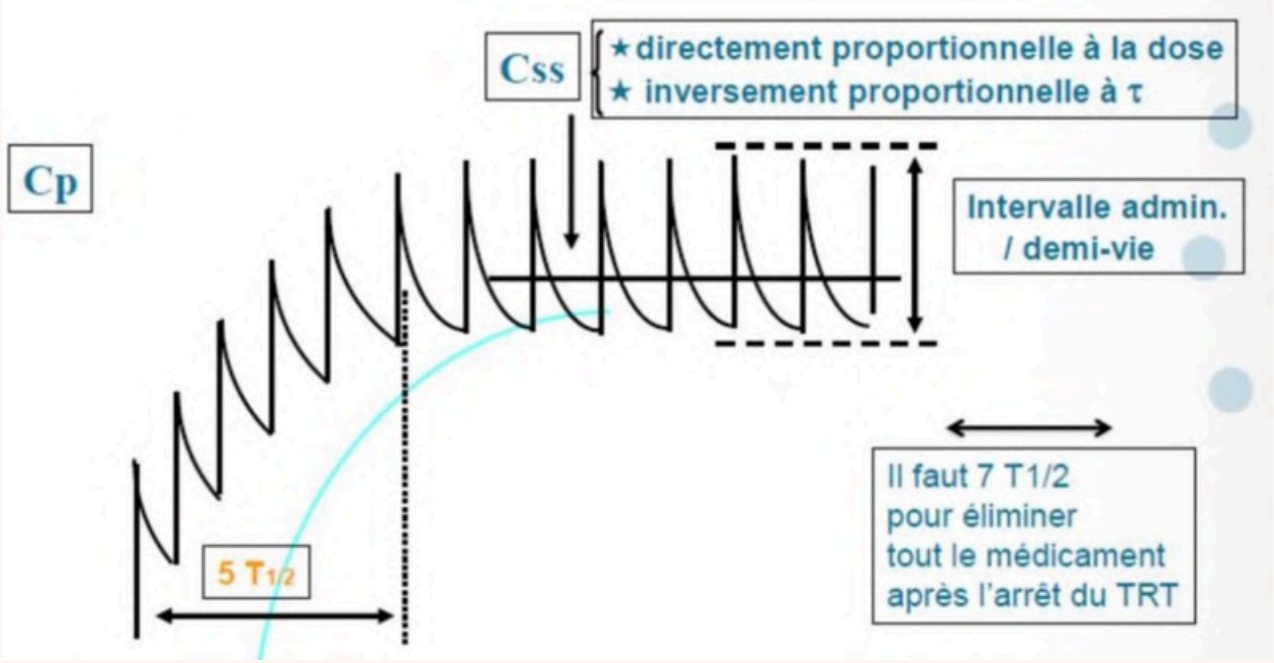
Administration à doses répétées :

Le plus souvent, les médicaments sont administrés de manière **répétée**.
La connaissance des paramètres pharmacocinétique permet de définir le schéma pomologique approprié :
- dose
- intervalle d'administration

1. Notion d'état d'équilibre :

Pendant la perfusion, l'état d'équilibre (=état de stationnarité) est atteint au bout de 5 demi-vies +++
De plus, la concentration à l'état d'équilibre est directement proportionnelle à :
- la vitesse de perfusion
- la demi-vie
- le volume de distribution

2. Détermination de la posologie :



Après ce délai de 5 demi-vies, on a une stagnation.
Lorsqu'on va réinjecter le médicament, on n'aura pas de variation entre les Cmax et Cmin par rapport à l'administration précédente.
On aura une concentration "steady state" c'est à dire à l'état d'équilibre qui va être constant et sera :

- directement proportionnel à la dose
- inversement proportionnel au delta entre 2 admissions.

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

Synthèse générale sur la pharmacocinétique :

Finalement, 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 et pour les populations/situations particulières (insuffisance rénale, hépatique...)

RAPPEL : LES PRINCIPAUX PARAMÈTRES PHARMACOCINETIQUES :

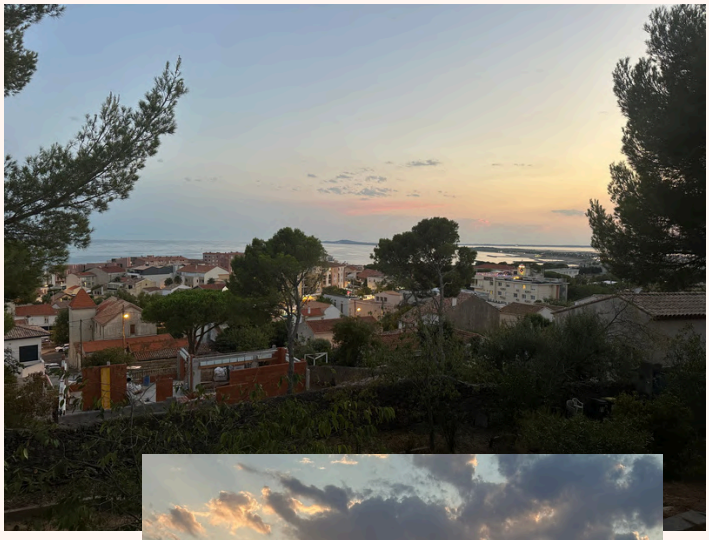
- la biodisponibilité (F) : représente la fraction de médicament qui atteint la circulation générale après administration par voie extravasculaire (ex : orale). Elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet du premier passage hépatique
- le volume de distribution (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 (CL) : correspond à la capacité de l'organisme à épurer le médicament. Elle pourra être modifiée par tout 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.

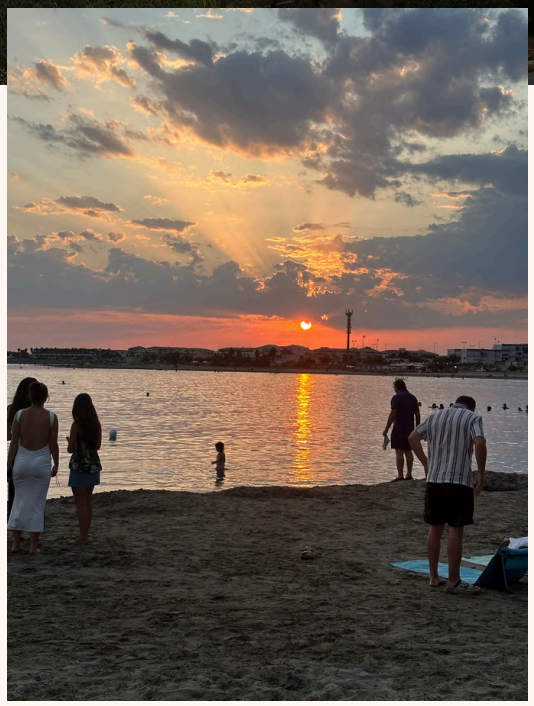
Et voilaaaaaaa, c'est enfin fini les chouchous !!! Je sais que ça a été long , même pour moi à faire cette fiche mais c'est fini, vous avez réussi !!!! Pour n'importe quelle question ou problème je ne le répéterai jamais assez mais N'HESITEZ PAS ! Voilà, maintenant, place aux dédiiiiis...

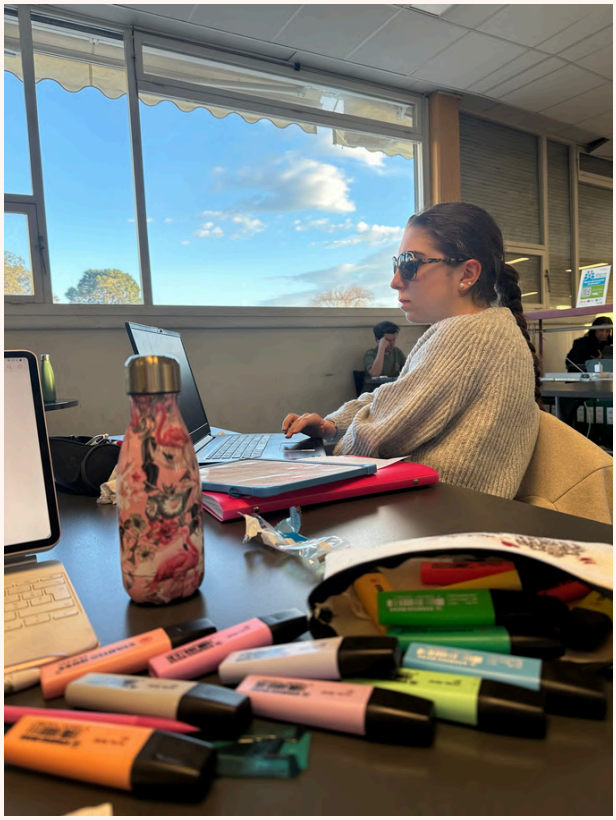
Dédi aux canards de Valrose (Diana et Clovis si ça vous intéresse...) que j'allais voir tous les jours de ma vie en P1
Dédis à Sète, elle est trop bien cette ville
Dédi à l'automne, c'est la meilleure saison je veux rien savoir
Pas dédi aux gens qui viennent à la BU pour dormir et RONFLER !!!
Pas dédi aux gens qui prennent MA table, c'est MA table !
Dédi à mes doudou (personne ne juge)
Re-dédi à Alexane qui a fait tout le boulot encore une fois mdrr
Bon dédi à la pharmaco parce que finalement au milieu de la bioch et de la biophy elle est top cette matière
Encore dédi à mon BF parce qu'il le mérite en fait
Dédi à ma sœur parce que c'est une mini moi donc forcément elle slay
Pas dédi à mon ancien appart et ses 3 fuites d'eau simultanées (comme si la P1 ça suffisait pas...)

Dédi à vous mes stars, vous faites un truc génial en ce moment, vous êtes intelligent(e)s, magnifiques, adorables, oui vous pouvez tout réussir !!!!! Je ne le répéterai jamais assez, BELIEVE IN YOURSELF !!!!
Gros bisous les loulous courage ! 💋🫶









Dédi à Marie mv qui gardait ses lunettes de soleil à la BU supplément luminosité de l'ordi au plus bas 🤣