

## PHARMACOCINÉTIQUE

### Introduction

- 📖 **Médicament = Principe actif + excipients.** En effet, le **principe actif (PA)** est celui portant l'**activité pharmacologique**. Les **excipients** eux sont présents pour **faciliter l'administration du PA** (ils peuvent conduire à des **effets indésirables**).
- 📖 Le but d'un médicament est d'obtenir un **effet pharmaco-thérapeutique**. C'est aussi pourquoi la **forme galénique ou pharmaceutique** du médicament doit être adaptée au **patient** et aux **propriétés du médicament**. Certains peuvent être administrés en **dose unique**, et d'autres en **doses répétées** sur plusieurs jours voire à vie...
- 📖 Entre l'**administration d'un médicament** et l'**apparition des effets thérapeutiques**, **3 grandes phases**, **bien distinctes mais liées entre elles**, vont se dérouler : phase **biopharmaceutiques** (**dissolution du PA solide pour permettre l'absorption**), phase **pharmacocinétique** (**étude du devenir du médicament avec l'absorption, distribution, métabolisme et élimination**) et phase **pharmacodynamique** (**étude de l'effet du PA sur l'organisme**).

*Maintenant c'est partie pour la phase pharmacocinétique en détails. Le prof ne détaille pas plus que ça la phase biopharmaceutique en cours. Tout le reste de cette fiche sera ainsi focalisée sur la pharmacocinétique. La pharmacodynamique sera traitée dans une autre fiche de la fabuleuse Marouliprane ☺*

## PHARMACOCINETIQUE

**Définition** : La **pharmacocinétique** s'occupe d'étudier le **devenir** du PA dans l'organisme, de son **administration jusqu'à son élimination** (**Instant tutrice** : La pharmacocinétique c'est l'effet que l'organisme va avoir sur le médicament, tandis que la pharmacodynamique c'est plutôt l'effet que le médicament va avoir sur l'organisme. C'est important de bien distinguer les deux ++)

Elle comprend les étapes **ADME** : **Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination** +++ :

- ☛ Ces 4 étapes sont **concomitantes** (c'est-à-dire qu'elles peuvent se produire en même temps, elles ne sont **pas successives** ++)
- ☛ Ces 4 étapes sont **pas toutes obligatoires**
- ☛ Les étapes **A, D, E** nécessitent le **franchissement de barrières biologiques**

En étudiant le destin du PA dans le corps, la pharmacocinétique vise à établir la **posologie** (= **Dose ET rythme d'administration**) et la **relation dose-concentration**, notamment en fonction des processus physiopathologiques qui peuvent exister (comme l'insuffisance rénale ou hépatique).

L'**index thérapeutique** est la zone située entre la **zone de concentrations d'inefficacité thérapeutiques** et **zone toxique** (concentration trop importante donc toxique).

L'**objectif** visé par ces études **pharmacocinétique** est de déterminer ainsi le **meilleur mode d'administration d'un traitement (TTR)** pour qu'il **bénéficie au maximum de l'effet thérapeutique** avec un **minimum d'effets indésirables (EI)**, et qu'en fonction de l'évolution, la **concentration du TTR** soit bien comprise dans l'**index thérapeutique**.

<b>Absorption</b> <b>(=Resorption ou pénétration)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Mesure du passage du PA dans le sang</b></li> <li>➤ <b>Non obligatoire</b> (▲ Pas de phase d'absorption pour les voies intraveineuses (IV) et intra-artérielle (IA))</li> <li>➤ Paramètre associé : <b>Biodisponibilité</b> = <b>fraction de la dose qui atteint la circulation générale ET la vitesse à laquelle elle l'atteint</b></li> <li>⇒ La biodisponibilité peut être modifiée par des facteurs influençant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique (EPPH)</li> </ul>
<b>Distribution</b> <b>(=Diffusion)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Mesure du passage réversible du médicament du sang aux tissus</b></li> <li>➤ <b>Non obligatoire</b></li> <li>➤ Paramètre associé : <b>Volume apparent de distribution (Vd)</b> = <b>Volume dans lequel le médicament devrait être dissous pour être partout à la même concentration que dans le plasma ++</b></li> <li>⇒ Le Vd peut être modifié par : obésité ou état d'hydratation du patient</li> </ul>
<b>Métabolisme</b> <b>(=biotransformation)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Séquences de biotransformations que le médicament va subir afin de la rendre moins toxique, plus hydrosoluble et ainsi plus facilement éliminable</b></li> <li>➤ <b>Non obligatoire</b></li> <li>➤ Principale site de métabolisme : <b>Foie ++</b> (il y a aussi reins, intestins, poumons..)</li> <li>⇒ Les biotransformations vont dépendre du <b>bagage enzymatique</b> de l'individu.</li> </ul>
<b>Élimination</b> <b>(=Excrétion)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sortie du médicament de l'organisme</b></li> <li>➤ <b>OBLIGATOIRE ++</b></li> <li>➤ Débute dès la phase d'<u>absorption</u></li> <li>➤ Émonctoires : <b>reins</b> (principalement), <b>foie</b> (excrétions biliaires), poumon, peau, lait, tube digestif, salive...</li> <li>⇒ <b>La défaillance des émonctoires peut entraver l'élimination et est à prendre en compte pour adapter la posologie et éviter tout risque de toxicité.</b></li> <li>➤ Paramètres associés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Clairance (CL)</b> : volume de sang totalement épuré d'une substance par unité de temps → aide à choisir la <b>dose</b> à administrer (en mL/min ou L/h)</li> <li>• <b>Demi-vie (<math>T_{1/2}</math>)</b> : temps nécessaire pour diviser par deux les concentrations plasmatiques de PA lorsque l'équilibre de distribution est atteint (exprimée par unité de temps) → aide à choisir le <b>rythme d'administration</b></li> </ul> </li> </ul>

## I. FRANCHISSEMENT DES BARRIERES BIOLOGIQUES

Les étapes **A, D, E** nécessitent le **franchissement de barrières biologiques**. Concernant des franchissements ils dépendent ++ :

- ☼ Des modalités de transfert transmembranaires (actif/passif)
- ☼ De la vascularisation des tissus
- ☼ Des propriétés physico-chimiques du PA

Dans le sang, le PA peut se lier à des protéines biologiques comme l'albumine. **▲ Un PA fixé sur une protéine ne peut plus franchir des membranes car l'ensemble est trop volumineux** et constitue **une réserve mobile** de médicament dans le sang.

<b>Passage transmembranaires</b>	<p>Les membranes biologiques présentent un coté <b>hydrophile intra/extracellulaire</b> et <b>lipophile interne</b>.</p> <p>⇒ Molécules concernées sont surtout <b>hydrophobe (ou lipophile)</b></p> <p>⇒ Ce transfert peut être <b>actif ou passif</b></p>
<b>Passage à travers des pores</b>	<p>Dans les pores membranaires circule de l'eau.</p> <p>⇒ Molécules concernées sont <b>hydrophiles (ou hypo-lipophiles), petite</b> avec une <b>taille &lt; 60 000 daltons</b> et <b>non fixées</b></p> <p>⇒ Transfert assez <b>rare</b> retrouvé au niveau du <u>glomérule rénal</u></p> <p>⇒ Transfert <b>passif</b></p>
<b>Passage paracellulaire</b>	<p>⇒ Passage entre <b>2 cellules disjointes</b></p> <p>⇒ Molécules concernées sont <b>très hydrophiles</b></p> <p>⇒ Transfert <b>passif</b></p>

Les sites spécialisés sont des **sites protégés** au niveau desquels **les épithéliums ne sont pas fenêtrés** : ils ne présentent **pas de pores**, les cellules sont liées entre elles par des **jonctions étroites** → **Seul le passage transmembranaire est possible**

**Exemple** : La barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau des toxiques mais empêche beaucoup de médicaments à passer.

Une **altération de ses épithéliums** peuvent être **physiologique** (ex : chez le nouveau-né) ou **pathologique** (ex : inflammations, méningites)

Cependant, certains sites spécialisés peuvent agir comme **réservoirs de pathogènes** car **protégés des médicaments** (ex : le virus du sida qui s'accumule dans les testicules)

Entre les compartiments, les mouvements vont dépendre :

- ☛ Du **poids moléculaires** et de la **conformation spatiale** du PA
- ☛ De l'**ionisation** et du coup de l'**hydrosolubilité/liposolubilité** (un PA ionisé est plus hydrosoluble par exemple)
- ☛ De la **liaisons aux protéines**

Modalité de transport :

#### TRANSPORT ACTIF

- Suit la **cinétique de Mickaëlis-Menten**
  - Nécessite **des transporteurs ou pompes avec hydrolyse d'ATP**
  - **Indépendant du gradient de concentration**
  - **Saturable**
  - **Spécifique**
  - **Compétition possible** entre 2 molécules avec les **mêmes propriétés physico-chimiques** ciblant le même transporteur
  - Pour les molécules **non liées**.
- 2 sortes de transporteurs à connaître :
  - ⇒ **Transporteurs d'influx** :
    - A l'**extérieur** de la membrane, côté **basolatéral** → **pénétration** du PA dans la cellule
    - Ex : Les transporteurs SLC avec les OAT et OCT
  - ⇒ **Transporteurs d'efflux** :
    - A l'**intérieur** de la membrane, côté **apical** → **ressortir** le PA de la cellule
    - Ex : Familles des **ABC** avec les **MRP** et **P-gP** (anti-cancéreux et anti-infectieux, ubiquitaire, codé par le gène **MDR**)
    - Ces transporteurs constituent **une barrière à l'absorption du PA dans le sang, ou distribution dans un tissu**
- Ces transporteurs sont **présents dans de très nombreux tissus** (intestins, foie, reins, SNC..)
- Ces transporteurs peuvent être influencés par des médicaments : Les inducteurs (**Millepertuis++**, **rifampicine**, **phénobarbital**) et les inhibiteurs (**Jus de pamplemousse++**, **verapamil**, **amiodarone..**)
- Certains transporteurs sont nécessaires et spécifiques au passage d'un seul PA

## TRANSPORT PASSIF

### ➤ Suit la loi de Fick (ou cinétique d'ordre 1)

- **Pas d'énergie, pas d'ATP**
- **Suit le sens du gradient de concentration : du plus concentré → au moins concentré**, jusqu'à obtenir l'équilibre (se dit par conséquent bidirectionnel) (**Instant tutrice** : la bonne définition est celle donnée en UE3b, à savoir que le gradient va théoriquement du moins concentré au plus concentré, mais pour l'instant on garde cette version de Garrafo et on verra ce qu'il dit cette année ☺)
- **Non saturable**
- **Non spécifique**
- **Pas de compétition**
- Les molécules concernées sont **non liées**
- Molécules **neutres ou non ionisées**, plutôt liposolubles
- Dépend du **poids moléculaire**
- **Plus fréquent** que le transport actif

### ➤ Le transport passif concerne **les 3 modalités de passage** : passage transmembranaire (ou transcellulaire), passage par des pores membranaires et passage paracellulaire

## Rôle du pH du milieu et du pKa du PA

Les médicaments sont des électrolytes : **bases faibles** ou **acides faibles**, capables de céder ou capter des protons. Ainsi le PA sera :

- ⇒ Soit **une molécule toujours ionisée** n'importe le pH: diffusion passive **compliqué, pas possible**
- ⇒ Soit **une molécule neutre, non ionisée** quel que soit le pH : **diffusion passive facile**
- ⇒ Soit **une molécule dont l'ionisation dépend du pH** : seule la forme non ionisée diffuse. **Dans ce cas l'absorption du PA va dépendre du pKa du PA et du pH du milieu.**

Ex : **PA avec pKa entre 2,5 et 7,5** → C'est dans un milieu avec **pH basique** que le PA se **dissocie**, mais dans **un milieu acide** il reste **non ionisé** et est donc **absorbé**. L'aspirine est un **acide faible** et sera donc **absorbé** au niveau de **l'estomac** (milieu très acide) : on parle **d'absorption rapide**.

Ex : **PA avec pKa entre 6,5 et 11,5** → C'est dans un milieu avec **pH acide** qu'il se **dissocie**, mais dans **un milieu basique** il reste **non ionisé et est absorbé**. La strychnine est une **base faible** qui devra attendre d'arriver à **l'intestin** (milieu basique) pour être absorbé : on parle **d'absorption différée**.

Outre les transports actifs et passifs, on en retrouve d'autres comme **le transport actif indirect** (ou **diffusion passive facilitée**) où la diffusion se fait à travers des **protéines** (et non la bicouche lipidique) sous l'effet de **l'énergie d'un gradient de concentration**. Il y a aussi le transport par **exocytose** et **endocytose** qui passe par la formation de vésicules contenant la molécule à déverser à l'extérieur ou inclure à l'intérieur.

*C'est partie pour détailler chaque étape ADME*

## **ABSORPTION (RESORPTION OU PENETRATION)**

L'étape **d'absorption** est liée au **mode d'administration** choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation :

Voie d'administration par <u>voie générale</u> :	Voie d'administration par <u>voie locale ou in-situ</u> :
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Intra-veineuse/ intra- artérielle</b></li><li>• <b>Sous-cutanée et intra-musculaire</b></li><li>• <b>Nasale, sub-linguale, orale (per os), rectale</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Inhalée, oculaire et intra-oculaire, cutanée ou transdermique</b></li><li>• <b>Intra-articulaire et intra-thécale</b></li></ul>

📖 Elle peut s'accompagner d'une **perte de médicaments**, correspondant à une fraction non absorbée qui n'atteindra pas la circulation générale. La phase d'absorption est **limitante** et son étude est indispensable et obligatoire pour **chaque voie d'administration envisagée**.

📖 L'administration d'un médicament par **voie IV** est ainsi réservée aux **urgences** où un effet rapide est recherché, ou dans les situations où le médicament est **mal absorbé par voie extravasculaire**

Au final, le **choix de la voie d'administration** va dépendre de **l'objectif thérapeutique**, **des possibilités d'administration** chez le malade, des **propriétés physico-chimiques** + **taille des molécules** et **des processus d'élimination**

On peut aussi classer les voies d'administration en voie **entérale** et **parentérale** :

- ⇒ Voie entérale : voie d'administration qui passe par le tractus digestif (TD)
- ⇒ Voie parentérale : voie d'administration qui ne passe pas par le tractus digestif

## ABSORPTION ENTERALE

Dans l'absorption entérale : Le médicament passe du TD → Circulation portale. C'est en général un processus passif entraîné par un gradient de concentration.

Des processus physiologiques peuvent s'y opposer :

- ☼ **Métabolisme intestinale et hépatique (avec cytochrome P450)** : Les médicaments peuvent subir des biotransformations enzymatiques et devenir avant même d'arriver dans la circulation générale des métabolites...
  - Uniques ou nombreux
  - Métabolites moins actifs
  - Métabolites plus actifs (appelés pro-drogues)
  - Métabolites toxiques

### ☼ **Efflux par les P-gP**

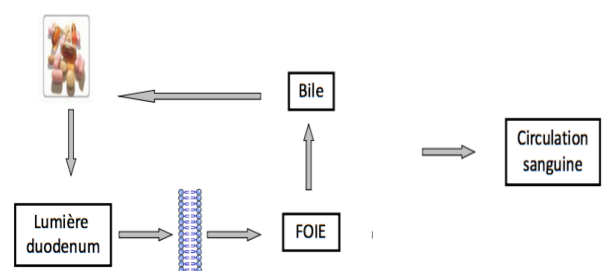
- ☼ **Effet de premier passage hépatique (EPPH)** : Le foie est capable de capter le PA et le métaboliser avant qu'il arrive dans la circulation générale via un **système enzymatique** déterminé **génétiquement** et par des **facteurs environnementaux**. Il est maximal pour la **voie orale** ++

Deux solutions :

1. **Utiliser des voies évitant le passage par le foie (voies parentérales)**
2. Provoquer la **saturation** des éléments responsable de la **captation hépatique** et de la **métabolisation** avec des **doses très élevées** de traitement : **doses de charge**

## 📌 **ATTENTION : EPPH ≠ CYCLE ENTÉRO-HÉPATIQUE**

Le **cycle entéro-hépatique** se produit après absorption du PA par le TD. Le PA arrive au niveau du foie qui en envoie une partie dans la bile. La bile est ensuite sécrétée dans le duodénum pour ensuite passer dans l'intestin. Cette fraction qui **recircule** est responsable d'une remontée de la concentration sanguine au bout de quelques heures ; **Le PA reste plus longtemps dans le sang**



### ➤ Les propriétés du patient

Par absorption digestive, le médicament peut subir des phénomènes **intra-luminaux** dans le TD :

- **Solubilisation du médicament**
- **Dégradation du PA (notamment par les sucs digestifs)**
- **Absorption en fonction des ses propriétés physico-chimiques**

L'absorption à travers la **membrane entérocytaire** est influencée par :

- **La surface d'échange entre lumière du TD et capillaires sanguins**
- **La vascularisation**
- **La perméabilité de la barrière digestif**

**Attention : les voies d'administration entérales dépendent aussi de l'état du TD (pH digestif, vitesse de vidange gastrique, motilité intestinale, alimentation, prise de médicament, pathologies...)**

### Voie Orale

La voie d'administration entérale la plus connue est la voie orale ( ou per os) :

- ⇒ Une fois administré, le médicament va être dissous en fonction de son hydrosolubilité et sa galénique. La dissolution doit pouvoir se faire sans que le médicament soit détruit par l'acidité gastrique ou les enzymes de l'intestin.
- ⇒ Une fois dissous, le médicament va traverser la barrière digestive surtout par diffusion passive, mais aussi transport actif → c'est **l'absorption**
- ⇒ **L'absorption peut avoir lieu à tous les niveaux du TD**

### RECAP

- Médicament administré par voie entérale (voie orale par ex)
- Dissolution du médicament dans le TD
- Absorption du médicament à travers la barrière digestive (une partie peut être détruits par les sucs digestifs ou métabolisé par les intestins et sera non absorbée)
- Passage du médicament dans la circulation portale
- Arrivée du médicament dans le foie avec 3 possibilités :
  1. Médicament relargué directement dans la circulation systémique via les veines sus-hépatiques
  2. EPPH : Médicament métabolisé avant même d'atteindre la circulation générale : en métabolites uniques ou variés, moins actifs, plus actifs ou toxiques
  3. Cycle entéro-hépatique : Médicament refoulé dans la bile, pour revenir ensuite aux intestins et être de nouveau absorbé



Il existe des contre-indications de la voie orale :

Contre-indications d'ordre pathologique	Contre-indication d'ordre pharmacologique
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Vomissement et diarrhée</li> <li>➤ Pathologies intestinales</li> <li>➤ Résidus gastriques</li> <li>➤ Syndrome de malabsorption</li> <li>➤ Patient dans l'incapacité d'avaler</li> <li>➤ Nutrition entérale (patient nourris par sonde)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pansements gastriques</li> <li>➤ Modificateurs du pH gastrique (comme avec les inhibiteurs de la pompe à proton)</li> <li>➤ Cations bi/trivalents (magnésium ou calcium)</li> </ul>

Avantages et inconvénients de la voie orale

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Facile (ne prend pas de temps à administrer)</li> <li>➤ Supprime les risques de la voie IV</li> <li>➤ Contribue à une sortie plus rapide des unités de soins intensifs</li> <li>➤ Économique</li> </ul> <p>⇒ Avantages multipliés si l'absorption est correcte</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ EPPH</li> <li>➤ Latence entre moment de l'administration et effet</li> <li>➤ Destructures des sucs digestifs</li> <li>➤ Irritation du TD</li> <li>➤ Pas d'utilisation possible en cas de coma</li> <li>➤ Goût désagréable</li> <li>➤ Interférences possibles avec alimentation et boissons</li> </ul>

**Paramètre de l'absorption ⇒ Biodisponibilité orale :** Elle traduit en pourcentage la quantité de PA qui est absorbé et la vitesse à laquelle il est absorbé dans la circulation générale → A chaque obstacle rencontré la biodisponibilité diminue

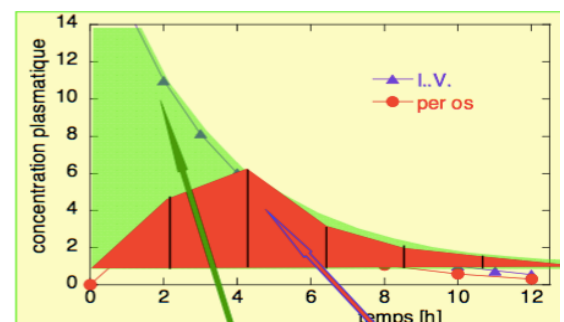
⇒ **Biodisponibilité absolue F** = 
$$\frac{ASC (d'une\ voie\ d'administration)}{ASC\ IV}$$

(Quand les doses sont les mêmes)

\* C'est « absolue » puisque la voie intra-veineuse est la voie de référence avec une biodisponibilité = 100% (normal en voie IV tout passe directe dans le sang)

✍ Dans le cas où les doses administrées sont différentes :


**Biodisponibilité F** = 
$$\frac{ASC\ per\ os \times dose\ IV}{ASC\ IV \times dose\ per\ os}$$



⇒ **Biodisponibilité relative F' :** la référence n'est pas la voie IV mais une autre voie d'administration, en générale plus ancienne, nommée voie princeps


⇒ **Bioéquivalence :** Elle se définit par une **biodisponibilité équivalente** + **ASC**, **Cmax**, **Tmax très similaires** entre 2 PA → 2 PA bioéquivalents sont à ce point semblable en terme de disponibilité « biologique » qu'ils produisent les mêmes effets, en terme d'**efficacité** et de **tolérance**.


## ABSORPTION PARENTÉRALES


 Obligatoire pour les médicaments **non absorbés, inactivés** dans le TD ou lorsque la voie n'est **pas possible** ou **pas fiable**


⇒ **Inconvénient** : Risque septique, intolérance locale, douleur. Certaines voies parentérales comme l'**IV** ou l'**intramusculaire (IM)** peuvent poser problème chez les personnes alitées.

### Voies parentérales :

 **Voie intraveineuse (IV)** : Directement dans le compartiment, dose administrée connue, utilisé en urgence

 **Voie intraartérielle (IA)** : Permet d'avoir des concentrations très élevées dans un territoire donné pendant sa perfusion (utilisé en cancérologie). Elle permet aussi de faire des explorations (angiographies par ex)

 **Voie sous-arachnoïdienne** : rachianesthésie, antibiothérapie, anti-cancéreux

 **Voie intra-péritonéale** : grande surface disponible donc bonne absorption

 **Voie péridurale** : anesthésie du petit bassin et des membres inf (surtout lors de l'accouchement)

 **Voie cutanée (transdermique, percutanée) :**


▲ Administration topique (dermatologie)


▲ Administration systémique possible : En effet certains médicaments ont un haut coefficient de pénétration (petites molécules, liposolubles) et peuvent traverser la peau jusqu'à la circulation générale. C'est le principe des patchs de divers médicaments et hormones permettant un apport continu avec libération progressive (estrogènes, nicotine).

⇒ Cependant, cela peut avoir un effet toxique comme avec les organophosphorés ou DDT (pesticides) qui peuvent passer dans le sang ☹

▲ La peau lésée ou malade peut augmenter la résorption ! Pareil pour la peau des bébés même si elle est à l'état normal → favorise l'apparition d'effets indésirables

▲ Cette voie est utilisable pour la vaccination

 **Voie bronchique** : Sous forme d'aérosols ou microparticules se déposant sur la muqueuse bronchique, sous forme topique aussi pour les bronchodilatateurs et vasoconstricteurs ou sous forme systémique (pour la nicotine par exemple)

 **Voie pulmonaire (alvéolaire)** : La perfusion sanguine est très importante donc il peut y avoir un effet systémique (gaz anesthésiques par ex). Possibilité d'utilisation locale aussi (antibiotiques, mucoviscidose). Réservée aux petites particules puisqu'on ne reste pas dans les bronches mais allons dans les alvéoles pulmonaires !



## ✍ Voie trans-muqueuse

- **Voie nasale : Utilisation locale**

(**Instant tutrice** : plus haut nous avons dit que la voie nasale est une voie d'administration systémique, du coup on retient quoi ? Retenez qu'elle est les deux : en effet elle peut très bien avoir qu'un effet in situ, mais comme la muqueuse nasale reste fine, il arrive aussi que le médicament administré passe dans la circulation générale. A voir la version de Garaffo cette année mais pour l'instant un item : **La voie nasale est une voie locale → vrai...La voie nasale est une voie systémique → vrai**)

- **Voie oculaires** (collyres, pommades, bains oculaires) ou **conjonctivale**
- **Voie auriculaire** : goutte dans les oreilles
- **Voie vaginale (locale) ou utérine** (avec stérilets en cuivre ou induits de médicaments)
- **Voie sublinguale** : permet d'éviter l'EPPH
- **Voie rectale** : irritation possible de la muqueuse. Cette voie permet de shunter 30% environ du TD. Cependant, la passage est rapide mais erratique (on n'est jamais sûr de la quantité qui passe dans le sang, dans le système porte via les veines hémorroïdaires inf, par rapport à ce qui a été administré.  
**Cette voie est utilisé en pédiatrie +++ : c'est une voie d'urgence pédiatrique ++**

**Tableau à apprendre :**

Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	<b>T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide</b> <b>Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence</b> <b>Limites: volume injectable, pas de soluté huileux</b>
Orale	variable < 100% et parfois très faible	<b>Voie la plus courante et la moins chère</b> <b>Limites: Adhésion du patient, effet variable entre autre fonction de la résorption digestive et de l'effet de premier passage hépatique</b>
Intra Musculaire	variable selon nature de la prép ≤ 100%	<b>Voie de l'urgence,, peu utilisée sauf pour les formes retard.</b> <b>Limites: douloureuse, contre-indiquée chez personnes âgées, allités, anticoagulants, faible volumes.</b>
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100%	<b>Utile pour suspensions. Facilité d'utilisation, intérêt également en pédiatrie. Libération prolongée</b> <b>Limites: petits volumes, intolérance locale</b>
Intra Rectale	< 100%	<b>Voie de l'urgence en pédiatrie ou voie alternative</b> <b>Limites: résorption erratique</b>
Transdermique	≤ 100%	<b>Longue durée d'action, absence d'effet de premier passage</b>

## DISTRIBUTION

**Définition** : Transfert et répartition du médicament à partir de la circulation sanguine vers les tissus et organes

La distribution est déterminée par la **dissolution du médicament dans les graisses** et sa **liaison au protéines**. Son étude est importante pour comprendre la vitesse et la distribution tissulaire d'un médoc.

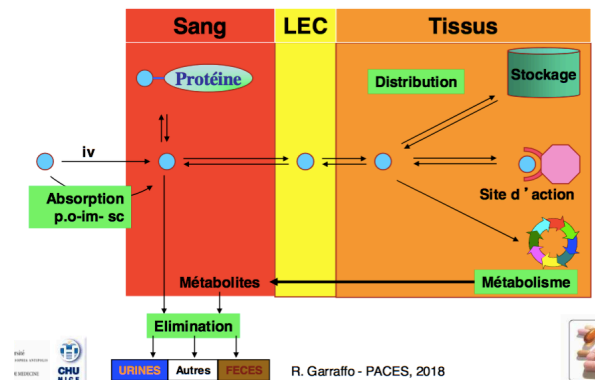
**Intérêt de l'étude de la distribution ?**

- ☼ Comprendre les différences de rapidité d'action
- ☼ Expliquer la rémanence d'un médicament (= persistance de son action) et sa toxicité
- ☼ Oriente un PA en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique

La distribution va se faire selon 2 **phénomènes** avec déjà la distribution sanguine ou plasmatique, et puis diffusion dans les tissus.

Ces distributions vont dépendre de

1. La **lipophilie de la molécule** pout le passage transmembranaire, notamment grâce à des transporteurs
2. La **perfusion tissulaire**
3. **Fixation réversible ou non du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires**

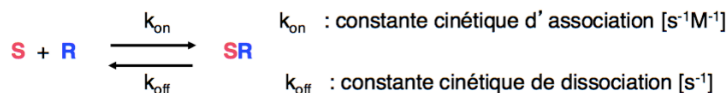


## DISTRIBUTION SANGUINE

- Dans la circulation sanguine, le médicament va soit exister sous **forme libre** (forme hydrosoluble) ou **sous forme liée à des éléments figurés du sang ou protéine plasmatique**  
**Attention + :** Pas tout les médicaments se lient à des protéines dans le sang !
- Sauf exception, la liaison du médicament aux protéines est réversible et suit la loi d'action de masse :  $[\text{médicament}] + [\text{protéine}] \leftrightarrow [\text{médicament-protéine}]$   
En effet, il y a un **équilibre dynamique ++**, dès que la **forme libre** atteint les tissus ou est éliminé, la **forme liée** peut se dissocier.
- **Tout les types de liaisons** peuvent exister entre le médicament et une protéine avec de la plus forte à la moins forte ++ :
  1. Liaisons covalentes
  2. Liaisons hydrogènes
  3. Forces ioniques
  4. Forces de Van der Waals

⇒ On peut étudier la **cinétique d'association** et de **dissociation** du médicament sur la protéine à laquelle elle se lie.

- $k_{on}$  = Constante cinétique d'association
- $k_{off}$  = Constante cinétique de dissociation



C'est constante permet de caractériser la **vitesse à laquelle le médicament va s'associer et se dissocier d'une protéine**. Elles permettent aussi de voir la notion de **réversibilité** : En effet il existe des cas exceptionnels où le médicament se lie à une protéine de façon **irréversible**  
 → Dans ce cas,  **$k_{off} = 0$**

On peut calculer K tel que  $K = \frac{\text{Fraction liée}}{\text{Fraction libre} \times \text{protéine libre}} = \frac{k_{on}}{k_{off}}$   
 ➤ Plus K est important est plus la liaison est stable

On peut aussi calculer la fraction libre (fu) grâce à la fraction liée (f), tel que  **$f_u = 1 - f$**  avec

$$f = \frac{\text{Médicament fixé}}{\text{Médicament total}}$$

**Rappel ++ : Un médicament peut traverser les membranes biologiques à condition qu'il y est un gradient de concentration favorable, qu'il soit liposoluble et qu'il soit à l'état libre = non fixée ++**

- Les protéines concernées : Albumine,  $\alpha$ -1 glycoprotéine acide,  $\gamma$  globulines, lipoprotéines
- Caractéristiques de la liaisons : **Rapide**, **réversible**, plus ou moins **spécifique**, parfois **saturable** et soumise à **compétition**

<u>Médicament libre</u>	<u>Médicament-protéine</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non saturable</li> <li>• Diffusible</li> <li>• Biotransformable</li> <li>• Éliminable</li> </ul> <p>⇒ <u>Supporte l'effet pharmacologique</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Saturable</li> <li>• Non diffusible</li> <li>• Libéré progressivement</li> <li>• Non éliminable</li> </ul> <p>⇒ <u>Pas d'effet pharmacologique, mais sert plus de stockage du médicament</u></p>

(Ex des AVK et anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) : Les AVK et AINS fixent les mêmes protéines. Une personne sous AVK qui prend des AINS peut subir une hémorragie car les AINS ont plus d'affinité avec les protéines que fixent les AVK. Les AVK se retrouvent poussés de leur protéine avec alors augmentation de la fraction libre d'AVK → hémorragie (les AVK sont des anti-coagulants) )

Pour que ce type d'interaction arrive il faut que les médicaments aient la même cible, qu'il n'y ait pas beaucoup de site de fixation, et surtout que les médicaments aient un taux de fixation aux protéines important (au moins à 90%)

- Conséquence de la fixation :
  - **Diffusion tissulaire retardée, plus lente**
  - **Prolongation du temps de présence dans l'organisme**
- Intérêt en pratique :
  - Il peut y avoir des variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques (syndrome néphrotique, cirrhose...)
  - Risque d'interaction médicamenteuse (comme avec les AVK et AINS)

## DISTRIBUTION TISSULAIRE

- Pour avoir un effet pharmacologique, le médicament doit atteindre son tissu cible
- Un médicament va diffuser dans tous les tissus dans lesquels il est capable de diffuser → effet pharmacologique, stockage, effet indésirable voir toxique
- La forme libre va diffuser dans les tissus selon :
  - Son **affinité** plus pour les protéines plasmatique, ou plus les tissus (**Distribution restrictive** = fixation à protéine > fixation sur son site d'activité, **Distribution non restrictive** = Fixation à la protéine < fixation sur son site d'activité)
  - Son **affinité pour un tissu en particulier** → on peut avoir une accumulation tissulaire
  - **Caractéristiques du PA** : poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage (K)
  - **Vascularisation des organes**
  - **Structure de la barrière tissulaire** : Certains tissus sont plus protégés que d'autres tel que le SNC, les testicules ou encore le placenta. En effet il existe au niveau de ces sites une **barrière tissulaire** constituée de **cellules jointives**. Ex : la BHE avec des épithéliums au niveau des capillaires de nature jointif.
    - ⇒ La pénétration d'un médicament ou drogue, ainsi que sa sortie est **compliqué**, et va dépendre de sa **lipophilie** et son **affinité pour les transporteurs** (Ex avec la morphine et le fentanyl : le fentanyl qui est plus lipophile que la morphine ce qui explique leur différence de durée d'action

**Paramètre de la distribution : Volume apparent de distribution = volume dans lequel devrait être dissous le médicament pour être partout à la même concentration que dans le plasma +++**

- Le terme **APPARENT** vient du fait que c'est pas un paramètre exact sur le **plan topographique** de la distribution du médicament, mais il permet quand même de mesurer la quantité de PA qui reste dans le sang

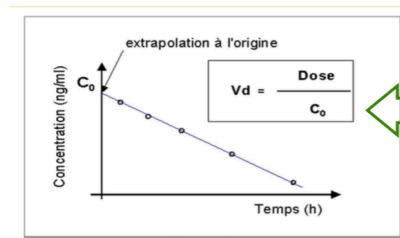
## Les différentes modalités de calculer le Vd :

- ⇒ Par prélèvement immédiat en IV après administration avec la formule :

$$Vd = \frac{\text{Quantité de médicament présent dans l'organisme}(Q)}{\text{Concentration au même moment } (C)}$$

- ⇒ **Graphiquement** par extrapolation de la concentration à l'origine ( $C_0$ ) et avec la formule  $Vd = \frac{\text{Dose}}{C_0}$

Vd, calculé après IV



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



⇒ **Par résolution d'une autre équation** (que des équations bon sang !) :

$$Vd = \frac{Cl}{Ke}$$

**Cl : Clairance**

**Ke = Constante d'élimination**, à savoir la pente de la droite au-dessus

Avant de passer (enfin) au métabolisme, petite dernière précision sur la distribution du médicament :

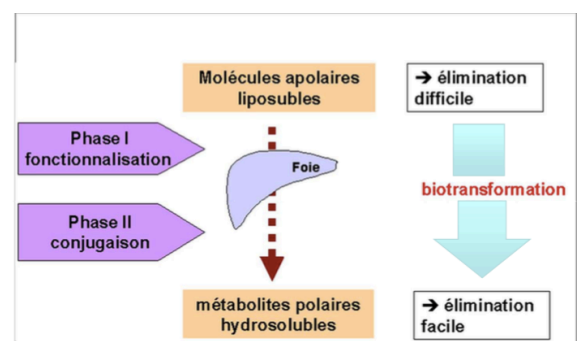
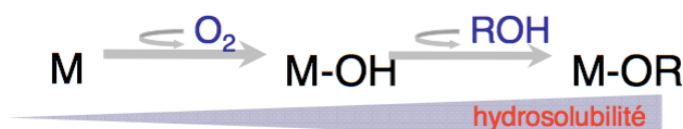
- ⇒ Distribution sanguine : c'est la forme **hydrosoluble** qui va le mieux diffuser dans le **sang**
- ⇒ Distribution tissulaire : c'est la forme **lipophile** qui va le mieux diffuser dans les **tissus**

(Un médicament a à la fois des propriétés plus ou moins hydrosoluble et plus ou moins liposoluble, et c'est en fonction du compartiment dans lequel il est et ce qu'il veut faire qu'une des deux caractéristiques va l'avantager).

## METABOLISME

- Définition** : Ensemble des biotransformations que va subir le médicament
- Attention** : le métabolisme n'est pas une étape obligatoire et ne concerne pas tous les médicaments
- Objectif** : transformer le PA en métabolite(s) **plus hydrosolubles** et donc **plus facilement éliminable**, surtout dans les urines, et moins toxique
- Le métabolisme va surtout se faire dans le **foie** (mais pas que dans le foie) via des réactions enzymatiques
- Le métabolisme va se faire en deux étapes ++ :

Phase 1 : <u>Fonctionnalisation</u>	Phase 2 : <u>Conjugaison</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Réaction d'<u>oxydation</u>, <u>réduction</u> et <u>hydrolyse</u></li> <li>⇒ L'<b>objectif</b> est de <u>créer ou modifier un groupement fonctionnel</u></li> <li>➤ En générale la phase 1 sert à augmenter la l'hydrosolubilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>Conjugaison</b> : le médicament est lié à <u>une molécule endogène pour le détoxifier</u></li> <li>➤ En général la phase 2 sert à diminuer l'activité pharmacologique et diminuer la toxicité du médicament</li> </ul>



- ☛ Ces réactions peuvent être indépendantes ou couplées (voire non réalisée). Si elles sont couplées, la phase 1 de fonctionnalisation est la première phase ++. Les métabolites obtenus subiront ensuite la phase 2 de conjugaison

## LES ENZYMES RESPONSABLES DES BIOTRANSFORMATIONS

La capacité de métabolisation est surtout due aux cytochromes P450 retrouvés surtout au niveau hépatique :

- Biotransformation de substrats endogènes : **cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires**
- Biotransformation de médicaments (réactions de phase 1)

Il existe plusieurs types de cytochromes P450 (2B6, 3N4, 2C19, 2C9, 1A2...) mais **c'est surtout le cytochrome P450 3A4 qui métabolise 50% des médicaments +++**

Il existe un polymorphisme concernant ces cytochromes P450 : En effet les différences génétiques entre individus font que certaines personnes n'auront pas une quantité suffisante d'un CYT P450 particulier, ou des enzymes non fonctionnels :

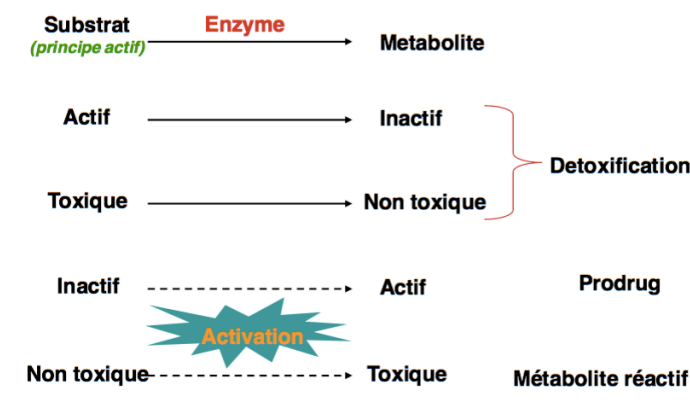
- **Le 2D6 transforme la codéine en morphine** : mais il arrive que des patients soient déficitaires en 2D6 et ils ne bénéficieront pas des effets antalgiques de la morphine en prenant de base de la codéine. Ils auront que **l'effet antitussif**
- **L'oméprazole (IPP) est métabolisé par 2C19** : on aura des métaboliseurs lents, intermédiaires et rapides
- Azathioprine métabolisée par TPMT en 6-mercaptopurine (anti-cancéreux) :
  - Patient homozygote sans mutation : doses normales administrées + pas de toxicité
  - Patient hétérozygote : doses normales avec bonne efficacité et toxicité limitée
  - Patient homozygote muté : 1 seule gélule +

## LES MÉTABOLITES

⇒ Les métabolites peuvent être :

- **Unique ou nombreux**
- **Inactifs ou moins actifs que le médicament initial**
- **Aussi actifs ou plus actifs que le médicament initial**
- **Toxiques**

⇒ L'objectif du métabolisme est de faciliter l'élimination et neutraliser les substances toxiques, mais le métabolisme peut lui-même **produire des substances toxiques**. Il peut également être **modifié par divers facteurs** (inducteurs/inhibiteurs enzymatiques par ex), ayant des conséquences sur les médicaments.





## Information utilise aux professionnels de santé sur le métabolisme :

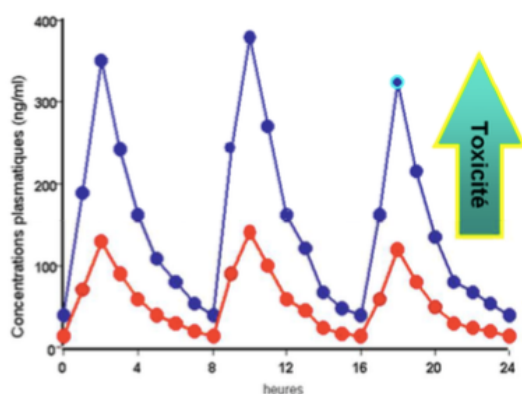
- L'intensité du métabolisme varie de **0 à 100%** et est sensible à l'état du foie
- Les voies enzymatiques impliquées peuvent être modifiées par deux choses : **interactions médicamenteuses** et **polymorphisme génétique**

### ☀ Induction et inhibition enzymatique +++ :

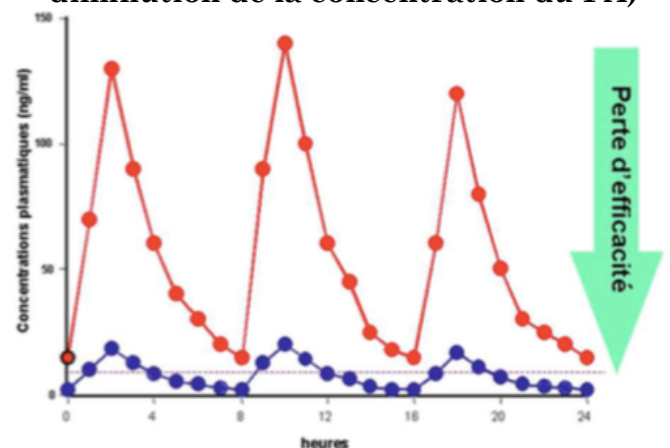
⇒ Certains médicaments ont la capacité d'induire l'action des enzymes et d'autres de l'inhiber. Dans le cas de la prise d'un de ces médicaments en même temps que la prise d'un autre, cela peut avoir un effet sur le métabolisme de celui-ci

INDUCTION ENZYMATIQUE	INHIBITION ENZYMATIQUE
<p>⇒ <b>Médicament A</b> est un <u>inducteur enzymatique</u> : il augmente la quantité d'enzyme</p> <p>⇒ Prise du <b>médicament B</b> en même temps que <b>médicament A</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>⇒ Le médicament A <b>induit la production d'enzymes</b> responsables du métabolisme du médicament B</p>	<p>⇒ <b>Médicament A</b> est un <u>inhibiteur enzymatique</u></p> <p>⇒ Prise du <b>médicament B</b> en même temps que le <b>médicament A</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>⇒ Le médicament A <b>inhibe l'activité des enzymes</b> responsables du métabolisme du médicament B</p>
<p>➤ <u>2 conséquences possibles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le médicament est une <b>prodrug</b> : → <b>Augmentation des métabolites actifs et augmentation de son efficacité thérapeutique</b></li> <li>Le médicament n'est <b>pas une prodrug</b> : → <b>Réduction de la concentration de B et de son efficacité</b></li> </ul>	<p>➤ <u>2 conséquences possibles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le médicament est une <b>prodrug</b> : → <b>Diminution des métabolites actifs et diminution de son efficacité</b></li> <li>Le médicament n'est <b>pas une prodrug</b> : → <b>Augmente les concentrations de B, donc augmentation de son efficacité/ toxicité</b></li> </ul>

**Inhibition enzymatique (courbe bleue avec augmentation de la concentration du PA)**



**Induction enzymatique (courbe bleue avec diminution de la concentration du PA)**



## ELIMINATION



L'élimination c'est l'étape finale du devenir du médicament : C'est une étape **obligatoire**. Le processus d'excrétion intervient soit de manière directe par **voie rénale**, soit après le métabolisme hépatique, par **voie biliaire ou digestive** et peut concerner :

- Le médicament sous forme inchangée
- Un métabolite inactif
- Un métabolite actif
- Un métabolite toxique
- Un métabolite conjugué
- Le médicament



En effet, l'élimination du médicament et de ses métabolites est principalement réalisée par deux émonctoires : Le **voie urinaire et la voie biliaire** ++ : L'élimination est **influencée** par l'état de ses organes d'épuration.

Toute insuffisance → ralentissement de l'élimination → Accumulation → Effet toxique



**Voies d'élimination :**

- ⇒ Rein : élimination urinaire +++
- ⇒ Foie : excrétion biliaire ++
- ⇒ Poumons : air exhalé
- ⇒ Peau : sudation
- ⇒ Tube digestif : sécrétions digestives
- ⇒ Salivaire, lactée (risque chez les bébés allaités)



**Paramètres de l'élimination : Clairance (CL) et Demi-vie ( $T_{1/2}$ ) :**

### CLAIRANCE

- La **clairance systémique** (ou sanguine totale) : C'est le volume de sang totalement épuré d'une substance (médicament) par unité de temps
- On peut aussi calculer la clairance pour un organe en particulier (le rein ou foie par ex) en connaissant le débit de sang Q de sang qui arrive dans l'organe, la concentration sanguine qui arrive dans l'organe  $C_A$ , la concentration sanguine qui en sort  $C_V$  tel que :

$$CL_{\text{Organe}} = Q \times E$$

Avec E le coefficient d'extraction :  $E = \frac{C_A - C_V}{C_A}$

- La clairance totale (ou systémique ou sanguine totale) peut aussi être calculé en faisant la somme des clairances de chaque organe tel que :

$$CL_{\text{Totale}} = CL_{\text{Hep}} + CL_{\text{Rein}} + CL_{\text{Autres}} = CL_{\text{Rein}} + CL_{\text{Non rein}}$$

La clairance totale peut aussi être déterminée graphiquement à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection IV tel que

$$CL = \frac{\text{Dose}}{\text{Aire sous la courbe}}$$

Si le médicament est donné par voie orale on applique un facteur correctif : la biodisponibilité

$$CL = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{Aire sous la courbe après voie orale}}$$

- On peut calculer la clairance rénale avec la clairance systémique et la fraction de la dose intraveineuse qui est excrétée sous forme inchangée dans les urines (fe) :

$$CL_{\text{Rénale}} = CL_{\text{IV}} + fe$$

### Élimination hépatique :

- ⇒ Concerne soit le **médicament**, soit ses **métabolites** :

**Foie → Passage dans la vésicule biliaire → TD → 2 possibilités après**

- **Élimination fécale**
- **Réabsorption (CEH)**

- ⇒ Elle concerne surtout les **grosses molécules** et les **métabolites ionisés et/ou conjugués**

- ⇒ Fait intervenir des **transporteurs membranaires** (transports **actifs**, donc saturable, inductible, inhibable) → **Risque d'interaction**

- ⇒ La physico-chimie du PA, la polarité et les groupements polarisables jouent un rôle et favorisent l'excrétion biliaire

- ⇒ La **clairance hépatique** : En ce qui concerne la fraction extraite, la seule différence par rapport aux autres organes est que le médicament sera soit métabolisé ou excrété dans la bile (d'où la formule  $CL_{\text{Hep}} = CL_{\text{métabolisme}} + CL_{\text{Excrétion biliaire}}$ ). Elle dépend :

- Du débit sanguin  $Q_H$
  - De l'activité enzymatique métabolique (clairance intrinsèque)
  - De la fraction libre du médicament ( $f_u$ )
- } Clairance métabolique

- ⇒ Coefficient d'extraction hépatique :

$E_H = \frac{f_u \times CL_{in}}{Q_h + f_u \times CL_{in}}$		
<b>E faible : E &lt; 0,3</b>	<b>0,3 &lt; E &lt; 0,7</b>	<b>E élevé : E &gt; 0,7</b>
Extraction hépatique <u>faible</u>	Extraction hépatique <u>modérée</u>	Extraction hépatique <u>élevée</u>
Élimination débit <u>INdépendant</u>		Élimination <u>débit-dépendant</u>
⇒ Dépend : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fraction libre</b></li> <li>• <b>Clairance int</b></li> </ul>	Dépend <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>débit</b></li> <li>• <b>fraction libre</b></li> <li>• <b>clairance int</b></li> </ul>	Dépend <b>QUE</b> du débit (facteur limitant)

Clairance Intrinsèque
⇒ <b>Reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de l'influence du débit sanguin hépatique</b>
⇒ Dépend : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coefficient de partage du PA entre sang/hépatocyte</li> <li>• Taille du foie</li> <li>• Somme des activités enzymatiques</li> </ul>
$CL_{in} = \frac{Q_H \times E_H}{1 - E_H}$

## Élimination rénale :

⇒ **Principale voie d'extraction des médicaments**

⇒ Se fait grâce au **néphron** du rein via **filtration glomérulaire** et **Sécrétion (filtration) tubulaire**, régulé par la **réabsorption tubulaire**

### ➤ **Filtration glomérulaire**

- Glomérule : endothélium fenêtré → passage libre ( PM < 65 000 Da, médicament non lié)
- Clairance de filtration max = 120 mL/min
- Si les médicaments répondent au critère de taille, cette étape est **obligatoire**

### ➤ **Réabsorption tubulaire** :

- C'est le passage de molécules filtrées du néphron vers le sang → **les constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive**
- La réabsorption peut intervenir par **mécanisme actif ou par diffusion passive** (le plus souvent) → la diffusion passive est sensible au pH urinaire (degré d'ionisation)
- **Non obligatoire**
- **Ralentit l'élimination → modifiable par alcalinisation ou acidification des urines**

### ➤ **Sécrétion tubulaire**

- La sécrétion tubulaire est le **passage de substances du LP** (Le sang déjà filtré dans le glomérule = Liquide périrubulaire) **vers la lumière tubulaire** → constituants non filtrés dans le glomérule apparaissent dans l'urine définitive
- **Phénomène actif → risque de saturation + compétition**
- Concerne donc les molécules **non filtrées ou réabsorbées**
- **Non obligatoire pour un médicament**

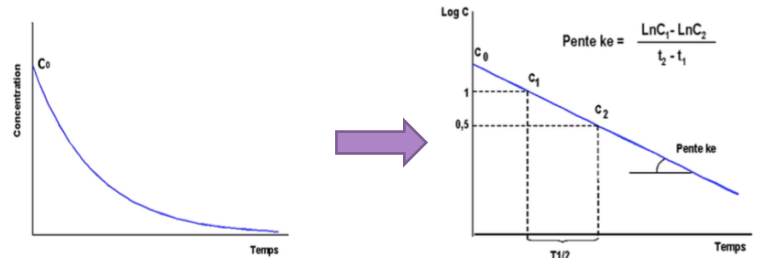
Ainsi,  $CL_{rénale} = CL_{FG} + CL_{SEC} - CL_{Réabs}$

Le rôle du rein est prépondérant, il faut faire attention à son état de fonctionnement (donc attention aux âges extrêmes ou aux maladies rénales). L'association à d'autres médicaments peut interférer avec les transporteurs et donc l'élimination. Faire attention également à toute augmentation de la fraction libre (la posologie doit être adapter)

## DEMI-VIE

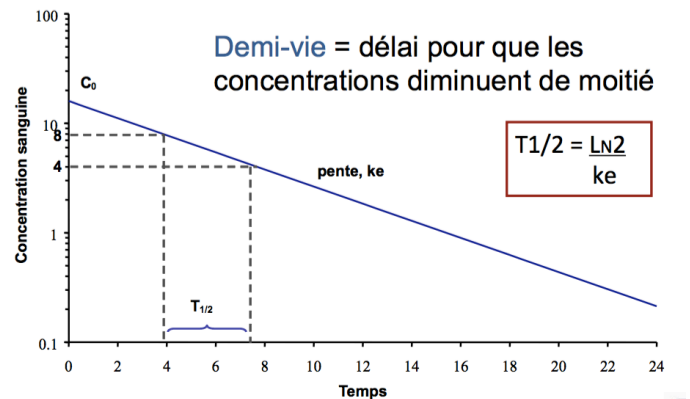
⇒ C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du PA soit diminuée de moitié. Elle dépend du Vd et CL tel que  $T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{CL} ++$

⇒ On peut la déterminer graphiquement aussi grâce au tracer de la courbe d'élimination en échelle semi-logarithmique → la **demi-vie = temps que ça prend pour la concentration plasmatique (C) de diminuer de moitié (C/2)**



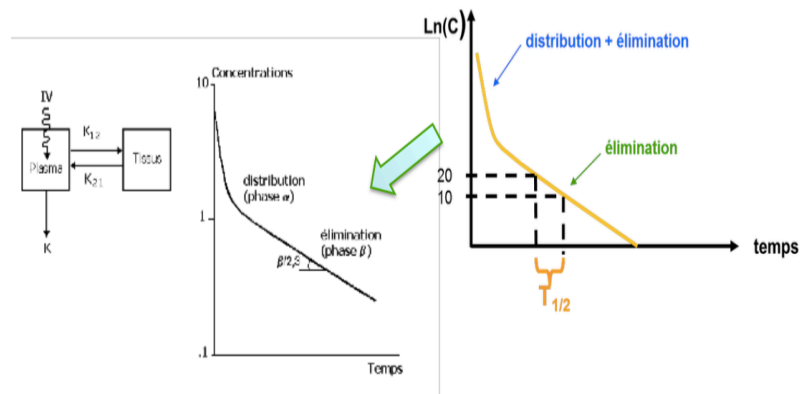
⇒ Et on peut la trouver par résolution d'équation si on a un système monocompartimentale (à différencier du système bicompartimental) :

- **Modèle mono-compartimental** : Le médicament se distribue dans un seul compartiment → le sang.
  - La courbe de diminution de la concentration du médicament est une droite (comme sur le schéma)



- **Modèle bi-compartimental** : Le médicament se distribue dans deux compartiments → Le sang et les tissus

- On retrouve deux portions de droite :
  - Première phase : **Distribution + élimination**
  - Deuxième phase : **élimination seulement**
- La « vraie » demi-vie sera calculée sur cette portion (et non pas celle de distribution + élimination)



### Relation entre plusieurs paramètres à connaître :

$$CL = K_e \times V_d$$

$$V_d = \frac{CL}{K_e}$$

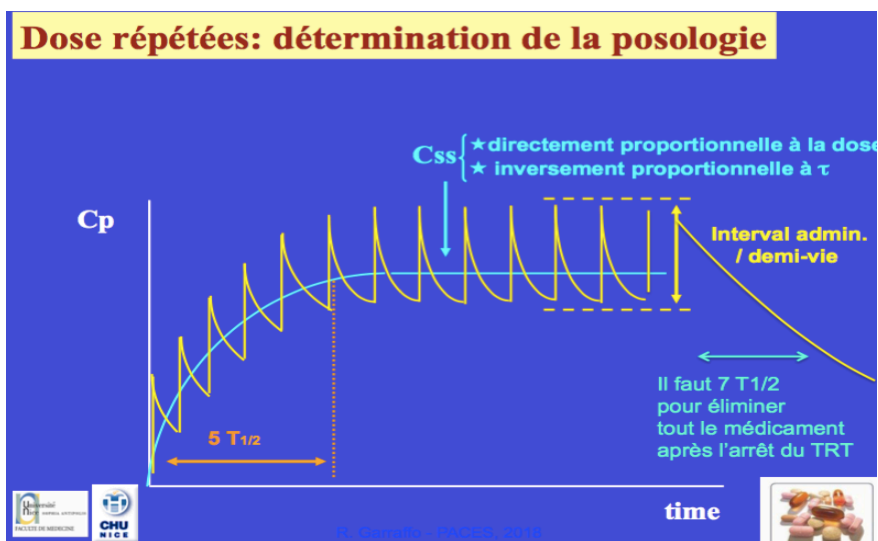
$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times V_d}{CL}$$

⇒ Plus le  $V_d$  est grand et plus le médicament se distribue dans les tissus : la **clairance** sera ainsi plus faible et la **demi-vie** plus grande

### Administration en dose répétée :

Les médicaments sont en général administrés en **doses répétées**. Mais il faut éviter qu'il y ai trop de médicament qui s'accumule à force des prises. Il faut alors étudier la pharmacocinétique du médicament pour définir : une dose et un intervalle d'administration (la posologie)

⇒ Si on étudie les variations de la concentration du médicament dans le sang en fonction du temps chez un patient prenant un médicament en dose répétée (ici par perfusion), on obtient une courbe qui ressemble à :



- On atteint un certain équilibre au bout de **5 demi-vies ++**
- La concentration à l'état d'équilibre est proportionnelle :
  - Vitesse de perfusion
  - Demi-vie
  - Volume de distribution
- Quand le patient arrête le médicament, il faut **7 demi-vies** pour qu'il n'y ait plus de médicament dans l'organisme ++

### Synthèse de la pharmacocinétique

- 📖 Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- 📖 Comprendre les étapes ADME dans l'organisme
- 📖 Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques de l'individu
- 📖 Établir la posologie = dose + rythme d'administration

*Et c'est sur ce que se fini cette longue fiche, si vous avez des questions n'hésitez pas à venir nous les poser sur le forum ☺*