

Pharmacocinétique

Partie 2/2

Hello ! 😊 Voici la 2^{ème} et dernière partie de la pharmacocinétique ! Je vois déjà vos têtes en voyant le nombre de pages ... MAIS j'ai beaucoup aéré le cours, pour que ce soit moins lourd, j'ai ajouté quelques explications ET la police d'écriture est assez grande. Je sais, je vous comprends, ça fait beaucoup d'un coup. Mais je préfère que vous voyiez ce cours bien à l'avance, pour que vous ayez le temps de vous familiariser, de bien **COMPRENDRE** (j'insiste) et d'assimiler toutes les notions avant l'examen. D'autant plus que c'est un cours qui tombe habituellement en fin de semestre. Il est au programme de la séance tut samedi 16/09, mais ne vous inquiétez pas, les QCMs seront abordables et nécessiteront surtout une compréhension globale du cours.

Bon courage ❤️

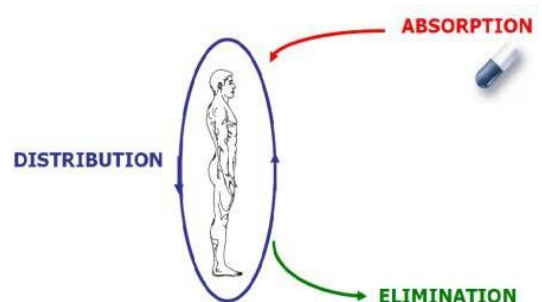
II – Les étapes ADME

3) Le métabolisme

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

4) L'élimination

- A) Organes impliqués
- B) Définition
- C) Élimination hépatique
 - 1. Clairance hépatique
 - 2. Notion de coefficient d'extraction
 - 3. Élimination biliaire ou intestinale
 - 4. Excrétion biliaire
- D) Élimination rénale
 - 1. Filtration glomérulaire
 - 2. Réabsorption tubulaire
 - 3. Sécrétion tubulaire
 - 4. Clairance rénale
 - 5. Conséquences sur l'emploi des médicaments
 - 6. La demi-vie d'élimination
 - a) Modèle monocompartimental
 - b) Modèle ouvert à 2 compartiments
 - c)
- E) Administration à doses répétées
 - 1. Notion d'état d'équilibre
 - 2. Détermination de la posologie



III - Synthèse générale sur la pharmacocinétique

3) Le métabolisme

A) Définition

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

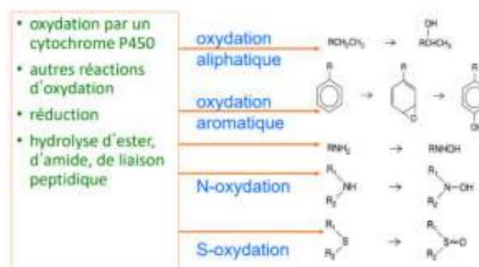
Tut' : Dit avant, mais je le laisse pour que ce soit plus clair : le métabolisme précède l'élimination, mais peut être couplé à elle : le métabolisme hépatique se qualifie aussi « d'élimination hépatique ».

B) Biotransformations

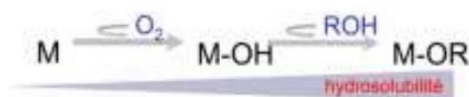
1. Réactions mises en jeu

On distingue 2 types de biotransformations :

→ Réactions de phase I/ de fonctionnalisation : oxydation, réduction, hydrolyse → **Création ou modification d'un groupement fonctionnel**



→ Réactions de phase II/ de conjugaison (acide glucuronique, acétyl...) → Le médicament se lie à une molécule **endogène**



- Ces réactions peuvent être **indépendantes** ou **couplées** : si elles sont **couplées**, la phase de **fonctionnalisation** est la **1ère phase** de métabolisme. Les métabolites obtenus pourront, dans un 2ème temps, subir une réaction de conjugaison

2. Enzymes des réactions de conjugaison

→ UDP-glucuronyl-transférases :

ce sont les principales enzymes à glucuronoconjuguer les molécules afin de les rendre plus

hydrosolubles

↳ Classification similaire (ex.UGT1A1*28)

→ Sulfo-transférases

→ N-acetyl-transférases

→ Gluthation-S-transférases

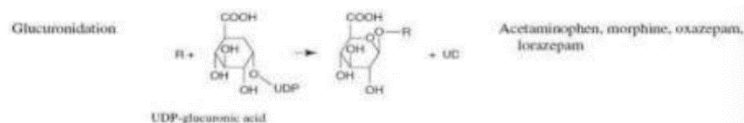
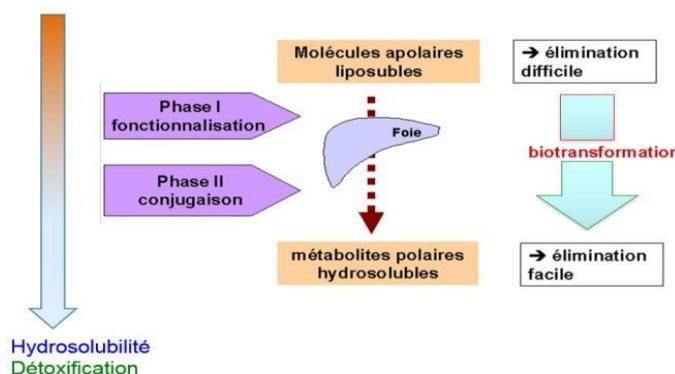


Schéma récap : Explications du prof : On part d'une molécule apolaire, liposoluble et qui va avoir une difficulté à être éliminée. Lorsqu'elle va passer dans le foie, elle va subir les premières étapes de biotransformation (dite de fonctionnalisation) avec l'ajout de groupements rendant la molécule beaucoup plus hydrosoluble, puis on va potentiellement avoir une deuxième phase de conjugaison (comme on l'a vu avec les UGT et la glucuronoconjugaison) rendant les métabolites des molécules plus polaires et donc plus hydrosolubles facilitant leur élimination.



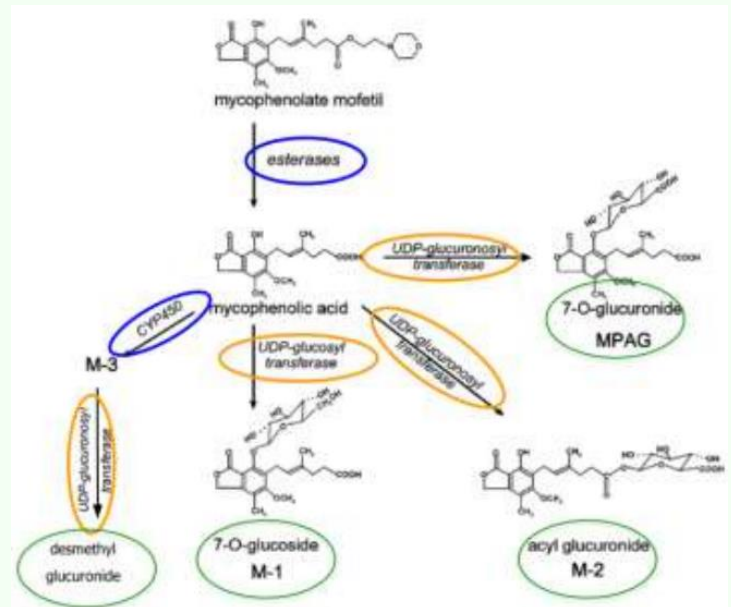
3. Vue d'ensemble, rappel et précision

Le mycophénolate mofétil

→ C'est un **antimétabolique** utilisé en transplantation comme immunosuppresseur

→ Lorsque le patient va prendre le mycophénolate mofétil, il est sous forme de **prodrogue** et va être **hydrolysé** par des **estérases** au niveau intestinal pour passer sous forme d'**acide mycophénolique** afin d'être absorbé

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

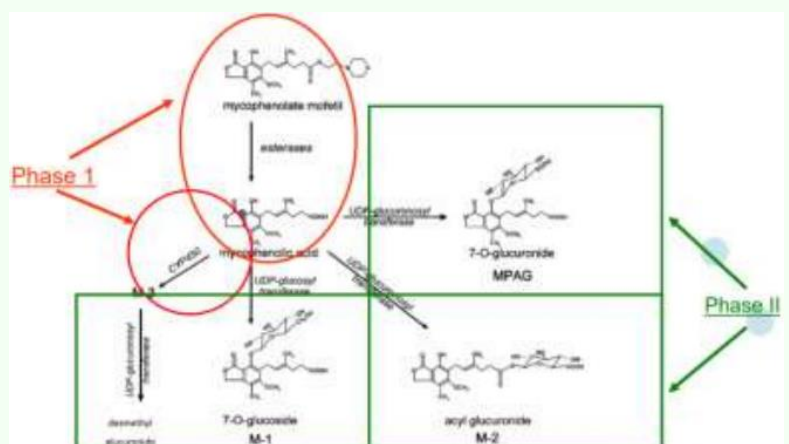


→ Il peut y avoir **directement une glucuronoconjugaison** (qui est cette fois-ci le métabolisme principal) avec cette fois-ci la création du **MPAG**

→ On peut également avoir d'**autres types de glucuronoconjugaisons**, avec par exemple la création du métabolite **M-1** ou du métabolite **M-2**

→ Dans le métabolisme du mycophénolate mofétil et de l'acide mycophénolique :

- L'**hydrolyse** de la fonction mofétil par les **estérases** = réaction de **phase 1**
- La métabolisation par les **cytochromes p450** = réaction de **phase 1**, car on a une réduction de la molécule !
- Lorsqu'on a un **ajout**, que ce soit un glucuronide ou un sulfonyle, on va avoir une **polarisation** de la molécule et comme on ajoute une fonction = c'est une étape de **phase 2**



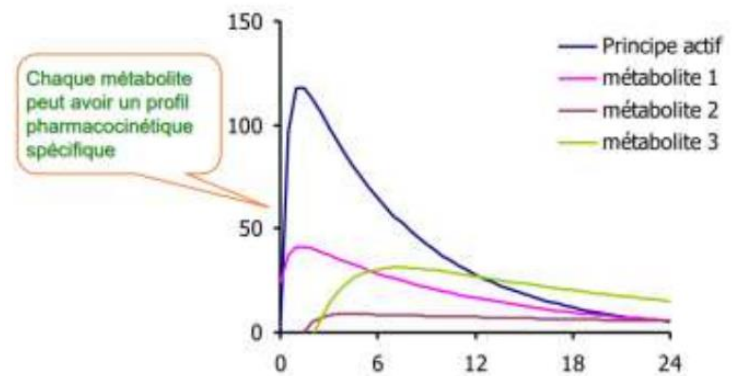
Il y a donc plusieurs espèces circulantes :

Dans le corps humain, lors de la prise d'un principe actif, il y a la **coexistence** :

- De **plusieurs métabolites** en même temps
- Et la présence de ces dit **métabolites** en même temps que le **principe actif**

On voit par exemple lors de la prise du **principe actif** (trait bleu, le plus en haut), on va avoir la première phase d'absorption, puis la phase de distribution et la métabolisation :

- La **métabolisation** de la molécule (du principe actif) va **débuter dès le début de son absorption** avec la **création du métabolite 1** : il va attendre son T_{max} à peu près au même moment que le principe actif
- Il peut y avoir d'**autres métabolisations** qui se mettent en place avec un décalage, comme c'est le cas par exemple pour les métabolites **2** et **3**.



Il peut y avoir une **création de métabolites** qui va être **plus ou moins importante** en fonction de la **voie de métabolisation** préférée par la molécule

4. Caractéristiques du métabolisme

- Les **métabolites** peuvent être :

- ♡ **Nombreux** (réactions enzymatiques en cascade)
 - o Ex : **benzodiazépines** (*valium*, *Diazépam*)
- ♡ **Inactifs** ou **moins actifs** que le médicament initial
- ♡ **Aussi actifs** ou **plus actifs** que le médicament initial
- ♡ **Toxiques**

o Ex : **paracétamol**, métabolisé au niveau des CYP 2E1 → on va avoir la création du métabolite **NAPQI** qui va être hépatotoxique

- Donc, ce processus :

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

- Mais :

- **Peut produire des substances toxiques**

o Ex : la **morphine**, lors de sa métabolisation il y a la création de 2 métabolites le M-3G et le M-6G (dont l'un d'entre eux est beaucoup plus actif que la morphine)

- **Peut être modifié** par divers facteurs, avec des conséquences sur les effets du médicament

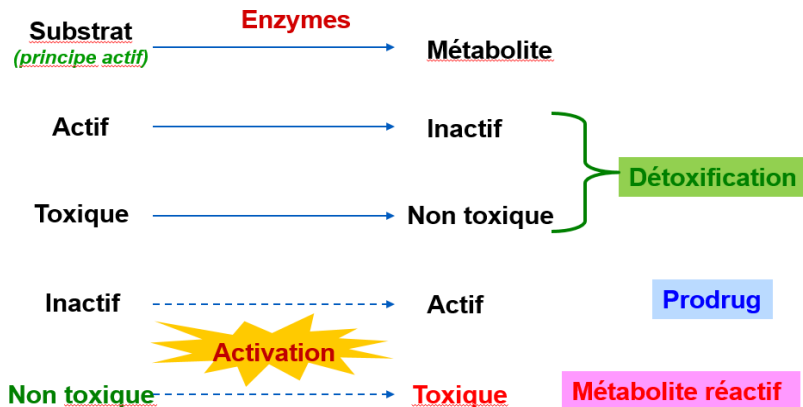
5. Conséquences du métabolisme des médicaments

Petit schéma récap :

Le principe actif va être métabolisé par des enzymes pour donner un métabolite :

→ Souvent, on passe :

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



→ Mais il peut y avoir des cas particuliers, comme la prise de molécules sous forme de **prodrug** → l'étape enzymatique va permettre d'**activer** la molécule et de la rendre donc active

o Ex : *mycophénolate mofétil*

→ Il peut y avoir également la création par le métabolisme d'une molécule qui est dite **toxique** alors que le principe actif n'était pas toxique de base → création d'un **métabolite réactif**

o Ex : *paracétamol* lors de la création du NAPQI par le CYP 2E1

6. Informations utiles au professionnel de santé

✓ Intensité du métabolisme :

- Varie de **0 à 100%** en fonction du PA
- Sensible à l'**état de fonctionnement du foie**

o Ex : *sur certains patients qui sont en insuffisance hépatique, on peut avoir une perte de fonctionnalité de détoxification du foie et donc les molécules sont peu ou pas éliminées du corps humain*

✓ Nature des métabolites formés :

- **Actifs, inactifs, toxiques**

✓ Voies enzymatiques impliquées :

- Les connaître permettra d'anticiper les modifications du métabolisme liées aux variations d'activité de ces voies :
 - **Interactions médicamenteuses**

- **Facteurs génétiques**

o Ex : on a certains cytochromes qui vont être exprimés dans certaines populations alors qu'ils sont inactives dans d'autres

L'**activité enzymatique** peut être **modifiée** par la prise de **certains médicaments, aliments, plantes** qui provoquent soit une **induction**, soit une **inhibition des cytochromes P450**, ce qui va provoquer des interactions médicamenteuses.

7. Modification d'activité d'une voie enzymatique

a) Induction et inhibition enzymatiques +++

Induction enzymatique

Définition

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

→ Interaction avec un **autre médicament** qui **augmente la synthèse d'enzymes**

→ Cela conduit à **réduire les concentrations de B**, et donc son **efficacité thérapeutique** (si molécule mère active)

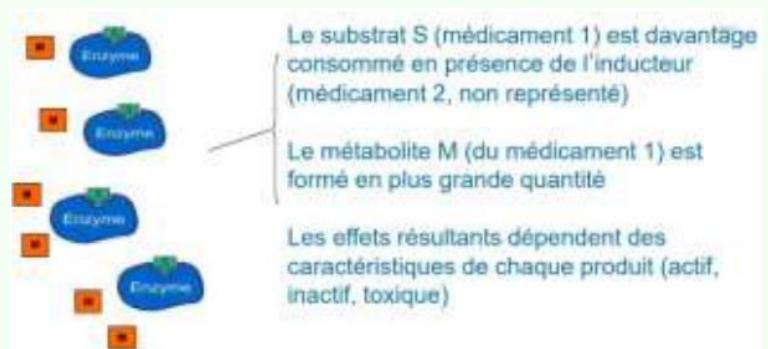
→ Mais dans certains cas, on va **favoriser l'induction enzymatique** parce que la **molécule mère** peut être **toxique** et on va donc l'induire pour avoir une **élimination beaucoup plus importante** et **détoxifier plus rapidement** le corps

Mécanisme

Le substrat **S** (médicament 1) qui nous intéresse est davantage consommé en présence de l'inducteur (le médicament 2) qui peut être pris en amont.

Il va/peut y avoir une stimulation, en amont du médicament 1, avec la création de nouvelles enzymes (*création induite par le médicament 2*). Le médicament 2 est ensuite éliminé.

Lorsqu'on va prendre par la suite le médicament 1, les enzymes vont, elles, rester et son métabolisme sera beaucoup plus important. On va avoir la création du métabolite du médicament 1 (qui est représenté par le carré orange avec un grand M) et donc on va avoir une formation beaucoup plus importante du métabolite.



Les **effets** qui vont en résulter vont **dépendre** des caractéristiques du **substrat S**, en fonction de s'il est actif/inactif au début et en fonction du métabolite, s'il est lui-même actif/inactif.

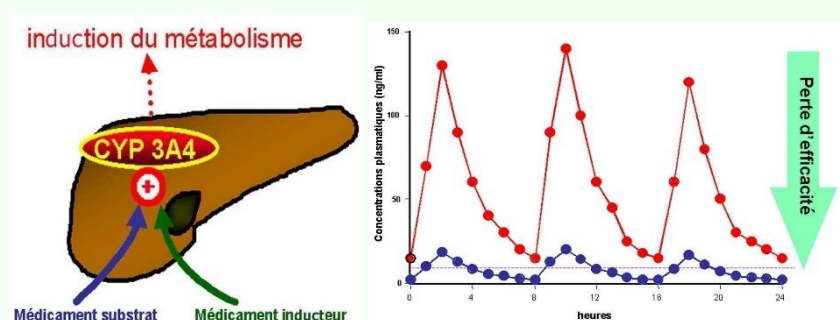
Tut'récap : prise du médicament 2 (inducteur) --> induit la synthèse d'enzymes --> médicament 2 éliminé --> prise du médicament 1 --> métabolisation du médicament 1 par les enzymes

Conséquences

- **Accélération** (parfois considérable) de l'**élimination** du médicament (surtout augmentation de sa clairance orale)
- **Diminution** des **concentrations plasmatiques** avec une **diminution** de l'**efficacité** (*Tut' : si la forme initiale du médicament est active*) clinique/thérapeutique voir une disparition totale de l'effet
- Mais dans certains cas, nous pouvons observer une **toxicité accrue** (*Tut' : si le médicament est peu actif/inactif, mais que le métabolite est actif*) due à l'augmentation des métabolites (surtout lorsque les métabolites eux-mêmes sont actifs ou toxiques)

C'est ce qu'on peut voir sur le schéma : on a la prise du médicament 1 et la prise d'un autre médicament 2 inducteur (qui peut être pris en amont). Ce dernier va stimuler progressivement la synthèse de CYP 3A4 qui est le métaboliseur du médicament 1 (= substrat S) et on va avoir une diminution de la

concentration du médicament au niveau plasmatique. Habituellement on a des concentrations qui sont assez hautes du médicament 1 et lors de la prise d'un inducteur (médicament 2) on va se retrouver avec une exposition globale du médicament beaucoup moins importante et donc une perte d'efficacité.



Inhibition enzymatique

Définition

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

→ Interaction avec un **autre médicament** qui entre en **compétition** ou **non** avec la **même enzyme** --> Cela conduit à augmenter les concentrations de B, et donc son activité et/ou sa toxicité potentielle

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

Tut' : Dans la ronéo, cette phrase est dans la partie « induction enzymatique ». Mais on vient de le voir, l'étape enzymatique/le métabolisme permet l'activation des prodrogues (la prodrogue passe de la forme inactive à la forme active). Donc dans le cas d'une induction enzymatique, on induit la production d'enzymes responsables de la prodrogue, donc on augmente son activité.

*Pour l'inhibition enzymatique, c'est l'inverse → inhibition des enzymes responsables du métabolisme de la prodrogue → la prodrogue est moins/n'est plus métabolisée → le médicament reste inactif → perte d'activité
On va poser la question au professeur, je vous tiens au courant !*

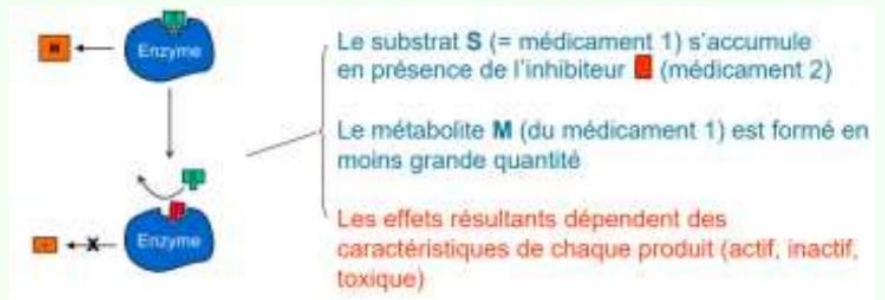
Mécanisme

On va avoir une interaction du substrat S (médicament 1) avec un autre médicament (médicament 2) qui va aller inactiver l'enzyme :

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

→ Soit de manière **non compétitive** en allant **inactiver l'enzyme** sur un **autre site**

La résultante de ça (peu importe le mécanisme d'inhibition), c'est que la création de métabolites qui va être arrêtée : on aura des **concentrations beaucoup moins importantes de métabolites**. On va se retrouver avec une **concentration beaucoup plus importante de substrat** dans l'organisme qui va potentiellement provoquer des effets indésirables si la molécule mère était fortement active.



La plupart des substances qui inhibent des enzymes du métabolisme des médicaments sont d'**autres médicaments** :

*o Ex : le **ritonavir** est un inhibiteur puissant du cytochrome 3A4 qu'on va utiliser en tant que booster dans la trithérapie*

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

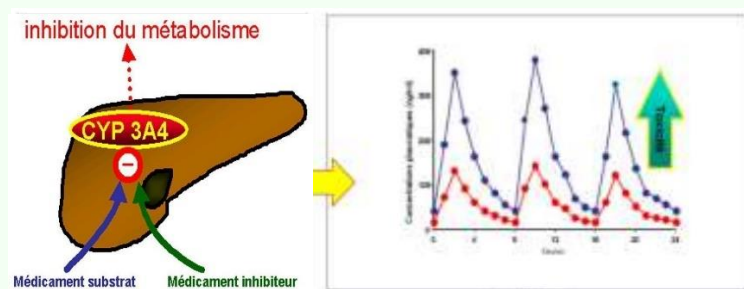
*o Ex : c'est le cas par exemple du **pamplemousse** qui contient une molécule qui va inhiber le métabolisme du cytochrome 3A4 : lorsqu'une molécule substrat du cytochrome 3A4 est prise de manière concomitante avec le pamplemousse on va avoir une élévation des concentrations plasmatiques, une exposition globale qui va être plus importante et donc potentiellement un risque accru de survenue d'effets indésirables*

Conséquences

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

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

On récapitule avec le schéma : un médicament substrat S qui est habituellement métabolisé au niveau du cytochrome 3A4 ne pourra pas l'être car on a la présence d'un médicament inhibiteur.



Ce qu'on va observer c'est que, le médicament substrat a des concentrations habituelles (en rouge, en bas), globalement normales, et lors de la prise de l'inhibiteur on va avoir une élévation des concentrations (qui peut être très importante) (en bleu) et de l'exposition aux médicaments qui peut provoquer la **toxicité**.

→ Les médicaments peuvent être soit **inducteurs**, soit **inhibiteurs**, parfois **les deux** en même temps (mais pas sur le même cytochrome) ou **ne pas interférer** avec les capacités métaboliques.

*o Ex : le **ritonavir** va être un **inducteur du CYP 1A2** et être un **inhibiteur fort du CYP 3A4***

b) Rôle des cytochromes p450

→ Biotransformation de **substrats endogènes**

- Cholestérol
- Vitamines
- Hormones stéroïdiennes
- Acides biliaires

→ Biotransformation de **médicaments** (réaction de phase I et II)

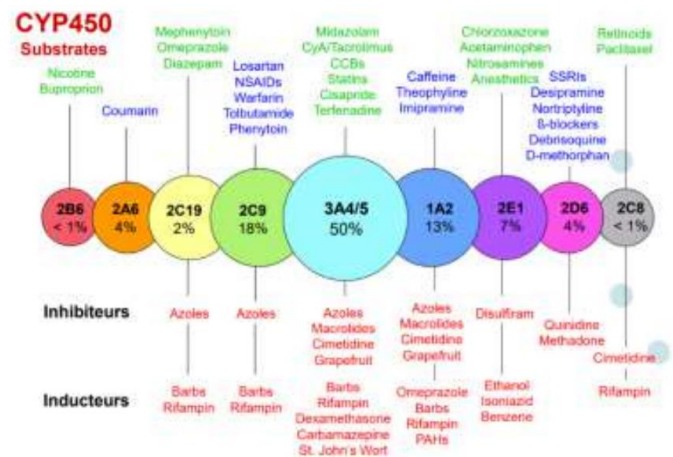
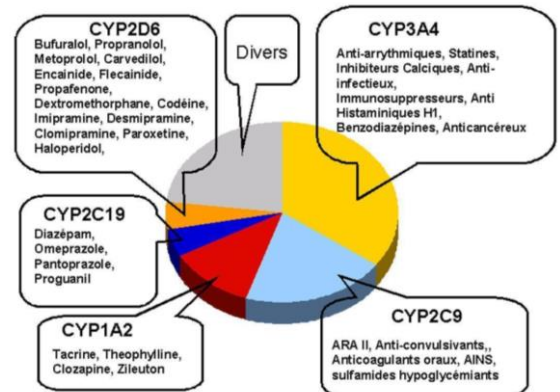
♥ **CYP 3A4** métabolise **50%** des médicaments ♥

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

Le principal CYP 50 que tout le monde connaît c'est le cytochrome 3A4, après on va avoir le 2C19 qui va également métaboliser beaucoup de médicaments, le 1A2 etc.

Rassurez-vous, ces schémas ne sont pas à connaître.

Cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments



On a des équipes de recherche, notamment le laboratoire de pharmacologie de Genève, qui travaillent sur la détection des médicaments qui vont inhiber ou induire les autres médicaments :

Exemples de médicaments

Inducteurs	Inhibiteurs
<p>→ La rifampicine, qui est un antibiotique, va induire le métabolisme de bon nombre de médicaments parce qu'elle induit la synthèse de beaucoup de CYP p450 comme le 2C19, le 2C9, le 3A4 ...</p> <p>→ Le millepertuis, (pris pour la dépression passagère hivernale pour un peu booster) qui peut être retrouvé et acheté en</p>	<p>→ Les antifongiques azolés : inhibiteurs du 2C19, du 2C9 principalement mais également du 3A4. C'est une famille qui va inhiber beaucoup d'isoformes des cytochromes p450</p> <p>→ On va avoir également les macrolides et la cimétidine qui vont inhiber le cytochrome 3A4</p>

<p><i>automédication en pharmacie est également un inducteur puissant. Les patients la plupart du temps ne savent pas que c'est un inducteur enzymatique, le prennent, et se rendent compte par la suite s'ils ont un traitement chronique qu'il y a une perte d'efficacité de ce traitement. Cela peut entraîner des conséquences dramatiques, surtout dans certains cas comme lors de la prise de médicaments immunosuppresseurs dans le cadre d'une transplantation</i></p>	<p>→ Le jus de pamplemousse</p> <p>Certains médicaments vont pouvoir inhiber 1 cytochrome mais également en inhiber un 2e , un 3e voir un 4e ...</p>
--	--

On va **éviter** le plus possible les **interactions médicamenteuses**, mais *dans certains cas* on va avoir **intérêt à induire** ou à **inhiber** le **métabolisme des CYP 450**.

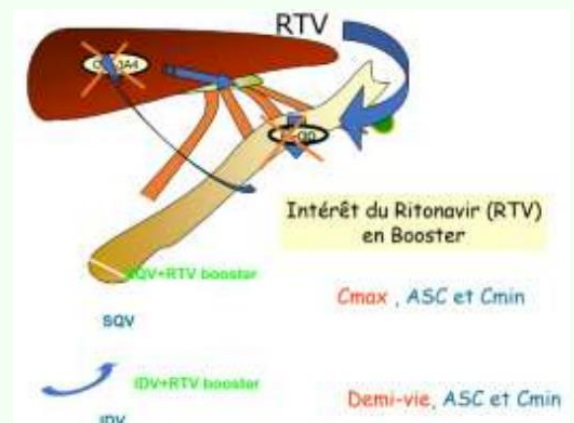
Le ritonavir

→ On va s'en servir en tant que **booster**

→ Il va être un **inhibiteur** puissant du **cytochrome 3A4** qui va **éviter la métabolisation** des autres **antirétroviraux**, mais il est également **inhibiteur de la P-gp** qui est un transporteur d'efflux et qui va permettre de **diminuer l'élimination** vers les urines ou vers la voie biliaire et donc d'avoir une **accumulation des antirétroviraux**

→ On va avoir des **Cmax** qui vont être **plus importants**, une **exposition globale** qui va être **plus importante**, une **concentration résiduelle plus importante**

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



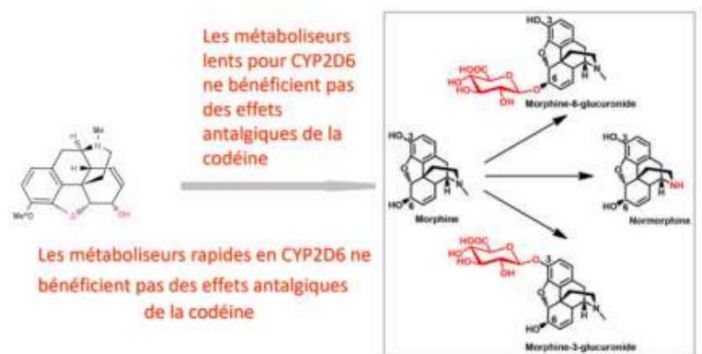
c) Polymorphisme génétique

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

- les **interactions médicamenteuses** avec l'**inhibition** et l'**induction** des **cytochromes p450**
- mais on peut aussi avoir des **polymorphismes génétiques** qui existent :

→ **Ex** : sur le **cytochrome 2D6**, certaines personnes vont être des **métaboliseurs lents** alors que d'autres vont être des **métaboliseurs rapides** et donc les molécules qui vont passer par ce cytochrome vont être impactées. C'est par exemple le cas de la **codéine** :

o Lorsqu'un **métaboliseur lent** va prendre la codéine, **peu de codéine va être biotransformée en morphine** : on va avoir **peu d'effet antalgique** parce que la codéine est une molécule peu active, peu antalgique alors que la morphine a elle des propriétés antalgiques assez puissantes

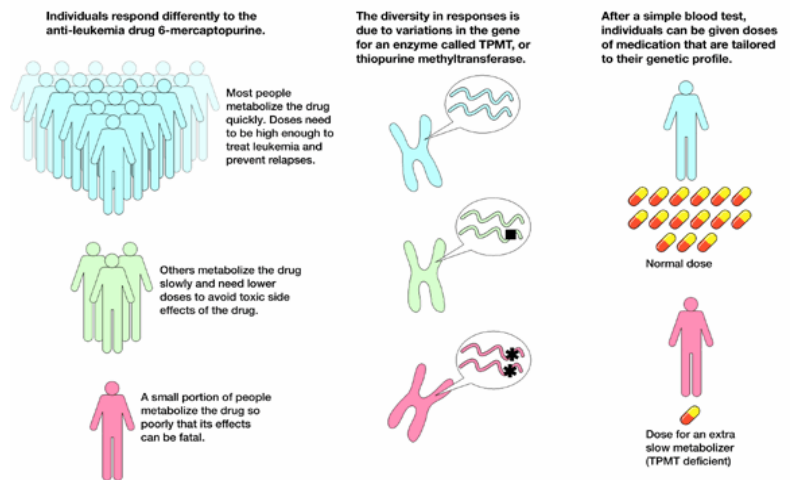


o Chez les **métaboliseurs rapides**, au contraire, les personnes qui vont prendre de la codéine vont **biotransformer beaucoup plus rapidement** et de manière beaucoup **plus importante la codéine** et **former plus de morphine** qu'un métaboliseur lent ou même qu'une personne avec un génotype sauvage. L'inconvénient c'est que on va avoir un **effet antalgique plus important** (bénéfique), mais qui peut devenir **trop important** : des concentrations trop importantes de morphine circulante vont provoquer des **effets indésirables** comme des nausées, vomissements, constipation (parce que les opioïdes vont ralentir le transit intestinal), mais on a également une insuffisance respiratoire qui peut se produire

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

Pharmacogenetics: A Case Study

o On va avoir dans certains cas, pour l'enzyme qui métabolise la 6-mercaptopurine (la TPMT), des **polymorphismes** présents sur cette enzyme qui **vont induire un ralentissement du métabolisme**. En amont, avant d'administrer ce médicament aux patients, on va **génotyper le gène d'intérêt et vérifier l'absence de mutations d'exons** qu'on connaît :

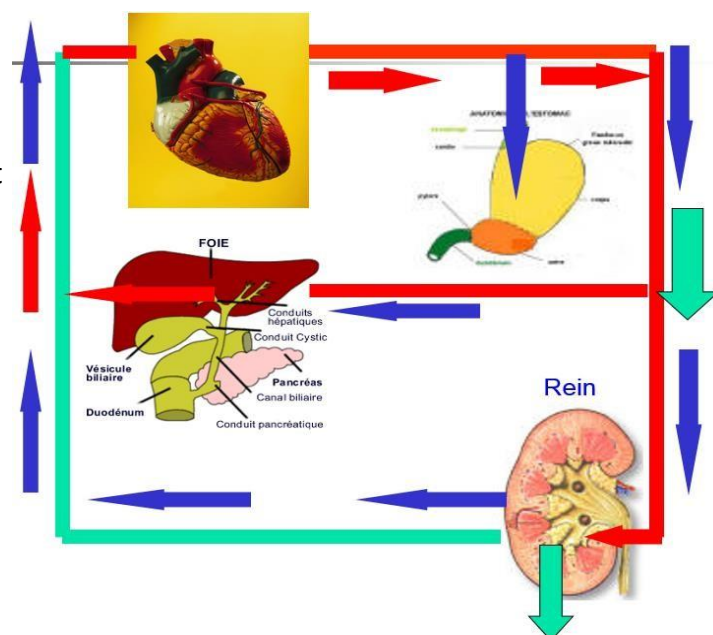


o Si il y a une **mutation**, on va **ralentir le métabolisme** de ces médicaments de manière soit **partielle**, voire même **totale** et il va falloir **adapter la posologie** : on va passer d'une dose normale pour un patient lambda à une **posologie** qui peut être **diminuée** de 25%, 50% voire 75%.

4) L'élimination

A) Organes impliqués

- Le **foie** qui va participer au métabolisme et à l'élimination proprement parler du PA
- Le **rein** qui va être la voie terminale de la plupart des médicaments
- L'**intestin** avec une autre partie des médicaments qui seront éliminés au niveau des fèces
- Le **cœur** qui va être très important pour l'extraction hépatique et son métabolisme et donc l'élimination des médicaments
- La **vessie** pour l'excrétion rénale



B) Définition

- Disparition du médicament de l'organisme :
 - **Métabolisme**
 - **Élimination directe** = **sortie** de l'organisme
- Voies d'élimination :
 - **Rein** : **élimination urinaire** +++
 - **Foie** : **excrétion biliaire** ++ (médicaments retrouvés au niveau des fèces)
 - **Poumons** : air exhalé :
 - o *Ex* : médicaments pris par voie inhalée, toxiques comme l'alcool : quand vous respirez après en avoir consommé, vous avez de l'alcool qui va être évacué par l'air exhalé donc c'est pour ça qu'on fait un dépistage en soufflant dans un ballon parce que c'est cet air qui contient de l'éthanol qui va rendre positif le test
 - **Peau** : sudation
 - **Tube digestif** : sécrétions digestives
 - **Salivaire** (test drogues), **lactée**

+++ Deux paramètres essentiels pour quantifier les capacités d'élimination (importants pour aider à choisir une posologie) :

- ♥ La **clairance (CL)**, aide à préciser LA **DOSE**
- ♥ La **demi-vie d'élimination (T_{1/2})**, pour choisir LE **RYTHME** (selon la relation concentration/effet) +++

→ Les deux restent néanmoins **liés**

♥ Petit **mémo** donné par la ronéiste de l'année dernière ♥ :
 « Clairance ça commence par C, Dose par D -> **CD** c'est proche dans l'alphabet
 et pareil pour T_{1/2} ça commence par T, Rythme par R -> **TR** proches dans l'alphabet »

+++ Calcul de la clairance à connaître *par cœur* ♥ +++

- Elimination = paramètre représentant la capacité d'épuration du sang :

→ par un **organe particulier** (foie, rein, autres) : $CL_{HEP} = CL_{METABOLISME} + CL_{EXCRETION\ BILIAIRE}$

→ ou par l'**organisme entier** : $CL_{TOTALE} = CL_{HEP} + CL_{REIN} + CL_{AUTRES}$

<p>Clairance totale = IV = systémique</p> <p>La clairance iv ou systémique est une clairance totale (ou corporelle), c'est-à-dire la clairance globale par tous les organes</p>	$CL_{iv} = \frac{DOSE_{iv}}{AUC_{0-\infty}} = CL_{systémique}$ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> $CL_{systémique} = CL_R + CL_{NR}$ </div>
<p>Clairance rénale</p> <p>Avec fe = fraction de la dose iv qui est excrétée sous forme inchangée dans les urines</p>	$CL_R = CL_{iv} \cdot fe$
<p>Clairance orale</p> <p>Son interprétation est plus difficile (en raison de l'absorption <i>(qui n'est pas totale car peut s'accompagner d'une perte en médicament)</i>, de l'effet de 1^{er} passage hépatique, ...)</p>	$CL_{orale} = \frac{DOSE_{orale}}{AUC_{0-\infty}}$

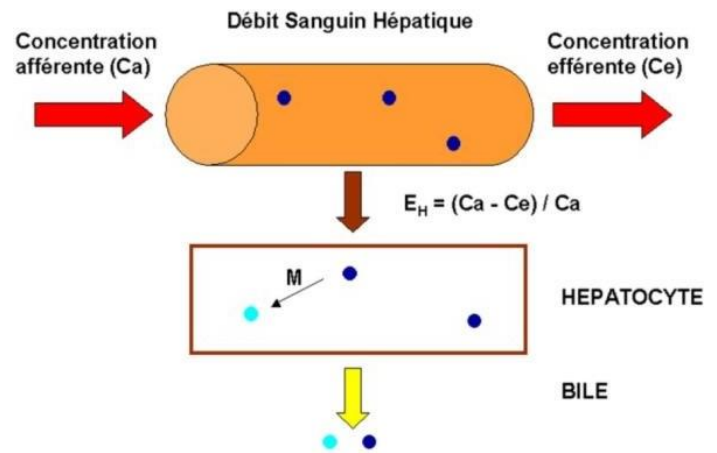
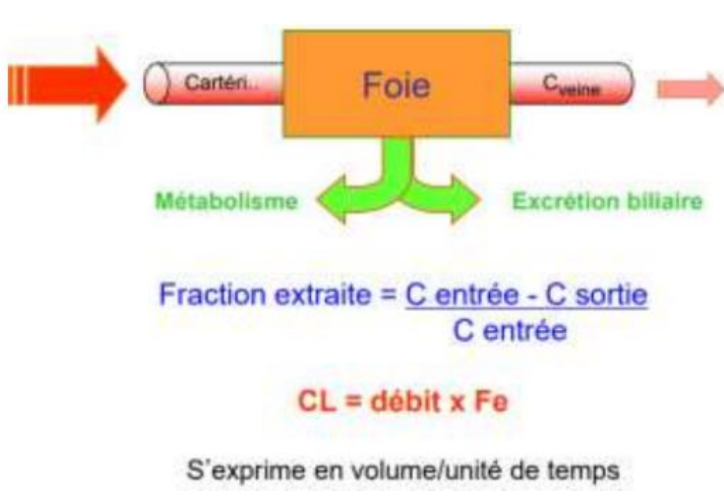
C) Élimination hépatique

1. Clairance hépatique

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

La **clairance hépatique** dépend :

- Du **débit sanguin hépatique (Q_H)**
- De l'**activité enzymatique** au niveau des **hépatocytes** (qu'on appelle également la **clairance intrinsèque CL_{int}**)
- Et de la **fraction libre fu** du médicament (car le médicament doit être sous forme libre pour être éliminé +++ petit rappel de la partie 1)



débit = débit cardiaque

♥ Clairance intrinsèque CL_{int} ♥

= « reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique »

Elle dépend :

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

$$CL_{lin.} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

♥ Clairance métabolique ♥

- Clairance intrinsèque
- Liaison protéique (fraction libre ?)

$$E_H = \frac{f_u \times CL_{int}}{Q_H + f_u \times CL_{int}}$$

- Si $E_H > 0,7$: élimination métabolique « **débit dépendant** » (si $E_H = 1 : CL_h = Q_H$)
- Si $E_H < 0,3$: élimination métabolique « **débit indépendant** »

2. Notion de coefficient d'extraction

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

Si $E > 0,7$	Extraction hépatique importante
Si $0,3 < E < 0,7$	Extraction hépatique modérée
Si $E < 0,3$	Extraction hépatique faible

o Ex : La clairance hépatique du **Diazepam** n'est pas dépendante du débit sanguin. Pour le **Métoprolol** ou la **Morphine**, elle est influencée par le débit sanguin

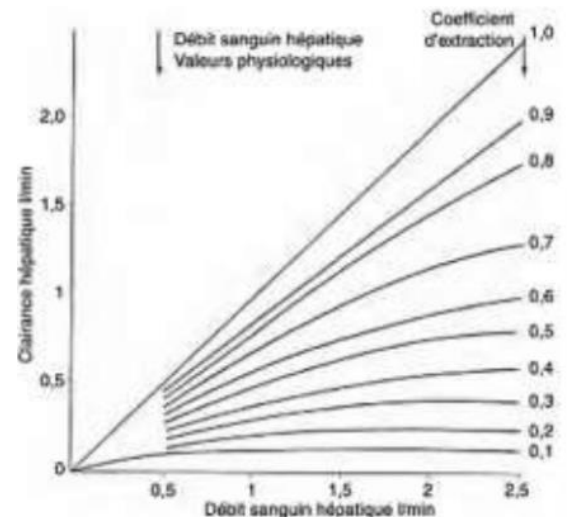
(Je ne pense pas que ce tableau → tombe à l'examen.)

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

On voit globalement l'impact du débit sanguin sur la clairance hépatique :
Schématiquement :

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

→ Pour les valeurs de coefficient d'extraction $> 0,7$, on voit qu'il y a une **proportionnalité** qui s'installe jusqu'à arriver à 1 où là il y a proportionnalité : finalement quand on est à un coefficient d'extraction égal à 1, le **débit sanguin hépatique** est **égal** à la **clairance hépatique**

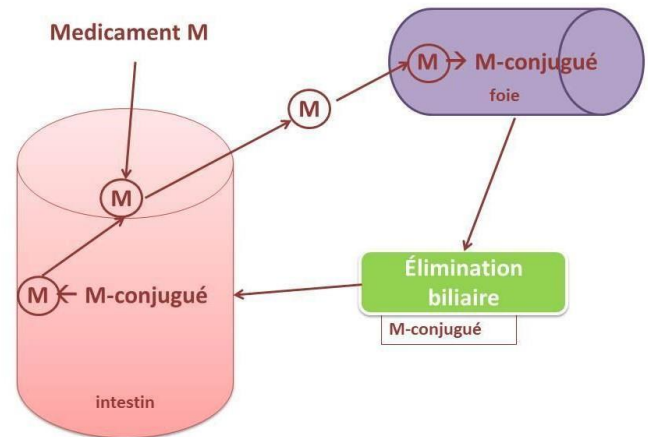


3. Elimination biliaire ou intestinale

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

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

Schéma : le médicament va être absorbé par la personne, va arriver au niveau intestinal, va être absorbé, va passer dans la circulation sanguine, va arriver jusqu'au foie où il va subir les étapes de métabolisme de phase 1 et de phase 2 (pour être conjugué) puis la forme **conjuguée** va passer dans l'**élimination biliaire**, la bile se déversant de nouveau dans l'intestin et la forme conjuguée peut **repasser** sous la forme du **PA** pour être de nouveau réabsorbée (*mycophénolate*) et c'est pour ça qu'on peut avoir des **rebonds de concentration** dans le temps pour certaines molécules.



4. Excrétion biliaire

- Phénomène du cycle entéro-hépatique (CEH) possible :
 - Concerne le **produit parent (PA)** et/ ou **métabolites** dans la circulation sanguine
 - => **Foie** (canalicules biliaires) => passage dans la **vésicule biliaire** => **tube digestif**
 - => **Réabsorption** (CEH) ou
 - => **Élimination** fécale
- Concerne surtout les **grosses molécules** et les **métabolites ionisés** et/ou **conjugués**
- Fait intervenir des **transporteurs membranaires** (transport **actif**, donc **saturable**, **inductible/inhibable**)
 - o Ex : P-gp, OATP ...*
 - **Risque d'interactions** :
 - o Ex : dans le métabolisme et l'élimination du **mycophénolate mofétil**, on va avoir un potentiel CEH qui peut se mettre en place, mais dans certains cas le mycophénolate mofétil est administré en association avec de la **cyclosporine** qui est un inhibiteur de transporteurs comme la P-gp et en inhibant ce transporteur elle va inhiber partiellement ou totalement le CEH qu'on observait chez la personne*

- La physico-chimie du principe actif joue un rôle : la **polarité** et les **groupements polarisables** favorisent l'excrétion biliaire

Accrochez-vous, c'est bientôt fini ! ☺<3

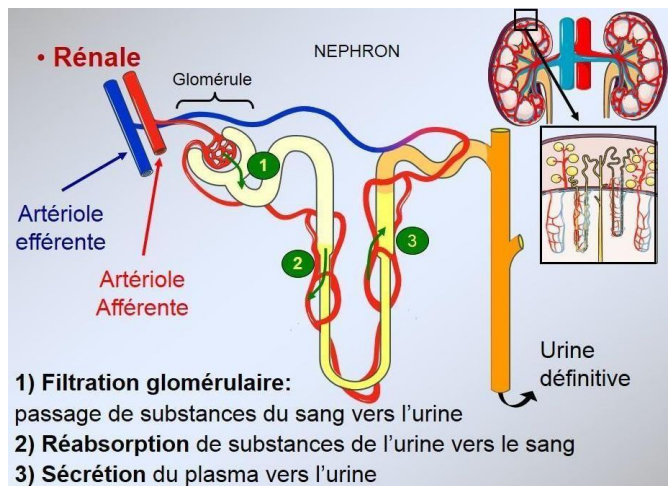
D) Elimination rénale

L'élimination rénale est la **principale voie d'excrétion des médicaments**. Elle se fait au niveau du **néphron** (unité élémentaire du rein) qui agit par **filtration glomérulaire** ou **sécrétion tubulaire**. Ces processus sont souvent régulés (mécanisme compensatoire) par **réabsorption tubulaire**.

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

2) Une fois passé dans la lumière du néphron, on va avoir un passage au niveau des **tubules** ; il peut y avoir une **réabsorption** au niveau tubulaire donc un passage de l'**urine primitive vers le sang**, puis certaines autres molécules vont continuer leur route dans l'urine.

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



1. Filtration glomérulaire

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

• **Passage libre :**

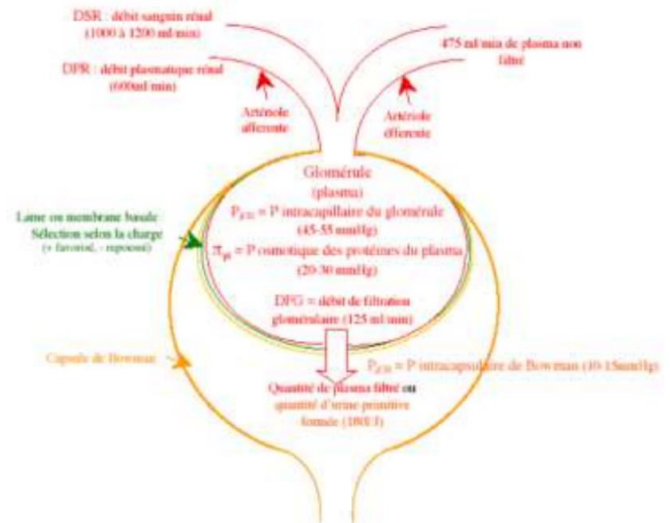
→ **PM < 65000 Da** (daltons)

→ Médicaments **non liés**

• Clairance de filtration **maximale** = **120 ml/min**

• Processus **obligatoire** pour tous les médicaments s'ils répondent aux critères de **taille**

Tout se passe au niveau du glomérule : on va avoir l'artériole afférente qui va passer au niveau du glomérule et donc de l'endothélium fenêtré, puis aller vers la capsule de Bowman et passer dans l'urine primitive pour arriver jusqu'au niveau des tubules.



J'ai laissé le schéma de la ronéo, mais je n'ai pas réussi à l'avoir de meilleure qualité 😊

Je pense qu'il n'est pas à retenir par cœur, il est plutôt là pour illustrer et mieux comprendre ce qu'il se passe.

A retenir +++

♥ **OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)

♥ PHENOMENE **PASSIF**

♥ MOLECULES DE **FAIBLE PM, LIBRES**

2. Réabsorption tubulaire

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

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

• La réabsorption peut intervenir par :

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

→ Ou par diffusion **passive**

- Processus **non obligatoire** pour un médicament (des médicaments vont volontiers être réabsorbés alors que d'autres ne vont pas du tout être impactés par ce phénomène)
- Concerne les molécules **qui ont été filtrées** (si une molécule n'est pas filtrée, elle n'arrivera pas au niveau de l'urine primitive et ne sera pas réabsorbée)
- **Retour dans la circulation sanguine** de la molécule :
 - **Ralentit/retarde l'élimination** médicament
- Diffusion **passive** :
 - Sensible au **pH urinaire** (degré ionisation + ou en – important en fonction du pH de l'urée)
 - Modifiable par alcalinisation ou acidification des urines

A retenir +++

♥ **NON OBLIGATOIRE** (si médicament répond aux critères de taille)

♥ PHENOMENE **PASSIF** OU **ACTIF**

♥ MOLECULES QUI **ONT ETE FILTRES**

La réabsorption tubulaire peut donc être passive ou active.

Concernant la réabsorption ♥ passive ♥ :

- La réabsorption passive va dépendre :
 - de l'importance de la fraction non-ionisée de la molécule et donc de son **pKa**
 - et de la valeur du **pH du milieu** (ici l'urine)
- Ce phénomène concerne les fractions **non-ionisées liposolubles** des médicaments :
 - Alors que le **pH plasmatique ne varie** presque **pas** (7,3 à 7,5 : globalement en fonction du type de sens veineux où artériel)
 - Le **pH urinaire** prend des valeurs beaucoup plus **variables** (de 4,5 à 7,5 : on va avoir une variation plus importante des molécules de la forme ionisée à non ionisée)
- Les **fractions ionisées** et **non-ionisées** d'une substance médicamenteuse peuvent **varier** en fonction du **moment de la journée**, des **repas** :
 - Le matin, il y a une stase urinaire qui se fait durant la nuit et donc il va y avoir une concentration des urines : souvent on va avoir des urines beaucoup plus **acides** le **matin** ce qui peut forcément influencer la réabsorption tubulaire
 - Le repas peut également influencer cette réabsorption tubulaire : lorsqu'on consomme des aliments ou des boissons dite acides où basiques on va forcément influencer le pH urinaire et donc modifier la balance entre la forme ionisée et la forme non ionisée
- Si le **pH de l'urine** est de **7** :
 - La réabsorption sera **faible** pour les molécules **basiques** ayant un pKa de **7,5**
 - Et sera **élevée** pour les molécules **acides** ayant un pKa égal à **6,5**

Applications cliniques

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

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

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

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

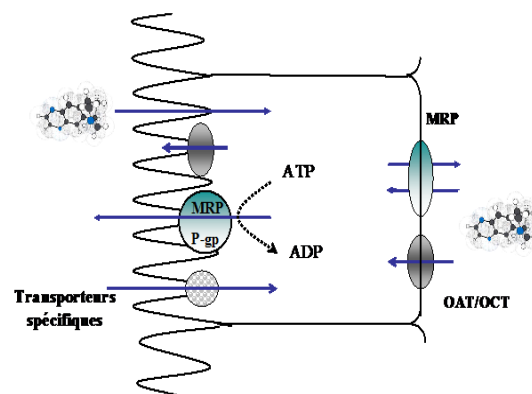
→ Pour accélérer l'élimination urinaire des **bases**, il faut **acidifier l'urine** :

o Ex : l'élimination urinaire de l'**amphétamine**, base de pK_a d'environ 5, est **augmentée** par **chlorure d'ammonium** qui acidifie les urines

3. Sécrétion tubulaire

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

- La sécrétion tubulaire transportera les substances de la lumière tubulaire (qui n'ont pas été filtrées et qui ont pu potentiellement être réabsorbées), au niveau du TCP (tube contourné proximal). C'est ainsi qu'apparaîtront des constituants non filtrés ou réabsorbés dans l'urine définitive.



- Ce phénomène est **actif** car il utilise un **transporteur** (MRP, OAT, OCT, P-gp ...) :

→ Risque de **saturation** et de **compétition** :

- o **Saturation** : si jamais la concentration en médicament est trop importante, l'efficacité du transporteur arrivera à son maximal et donc on ne pourra plus éliminer les médicaments

- o **Compétition** : les molécules dont l'affinité pour le transporteur est grande sont éliminées du lp en un seul passage. Si deux médicaments sont éliminés par le même processus, ils entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire. Cette propriété est d'ailleurs exploitée :

o Ex : on a ainsi pu retarder l'élimination de la **pénicilline** par l'administration de **probénécide**

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

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

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

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

→ Soit de manière **voulue** :

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

A retenir +++

♥ **NON OBLIGATOIRE**

♥ **PHENOMENE ACTIF**

♥ **MOLECULES QUI N'ONT PAS ENCORE ETE FILTRES
OU QUI ONT ETE REABSORBEES**

4. Clairance rénale

FG = filtration glomérulaire

SEC = sécrétion tubulaire

REABS = réabsorption tubulaire

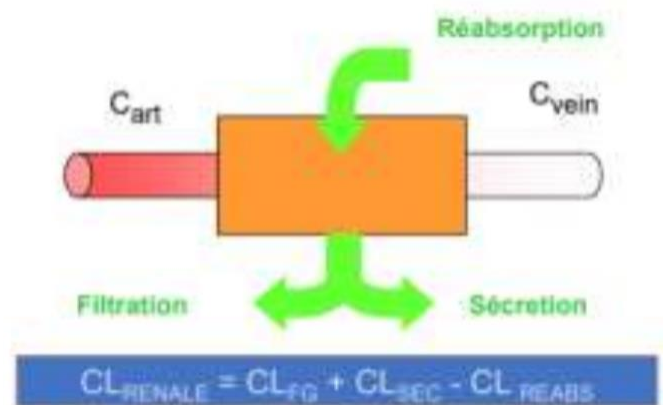
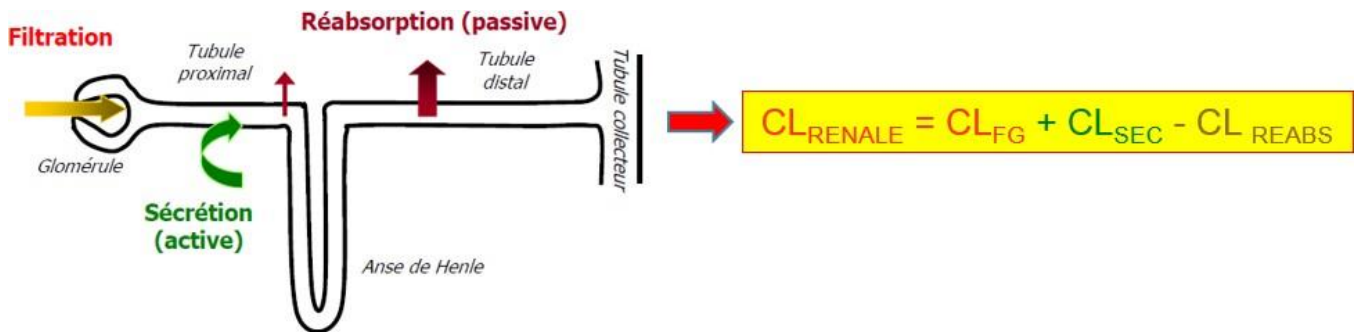


Schéma pour mieux comprendre (pas donné par le professeur) :



5. Conséquences pour l'emploi des médicaments

- Importance relative de l'élimination rénale par rapport à l'élimination totale ?

$$CL_{totale} = CL_{rénale} + CL_{hépatique} + CL_{autres}$$

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, si il est peu éliminé par le rein, on aura peu d'impact sur la clairance totale. C'est principalement la clairance hépatique (plus la clairance d'autres moyens qui seront mis en place) qui impacteront cette clairance totale

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

→ **État de fonctionnement du rein :**

o **Âges extrêmes :**

- Chez les **nouveau-nés** on a une **élimination** beaucoup **plus importante** au niveau rénal
- Alors que chez les **personnes âgées** souvent leur rein est mal fonctionnant, on a des insuffisances rénales chroniques qui se mettent en place et on va rencontrer des **difficultés à éliminer** les médicaments
↳ C'est pour ça qu'il va falloir faire attention à la posologie qu'on va donner dans ces populations particulières (surtout en cas de pathologie particulière)

o **Maladies rénales ...**

→ **Association à d'autres médicaments** interférant / transporteurs (on va également faire attention à la posologie des médicaments qu'on donne en cas d'interaction avec les transporteurs favorisant la sécrétion tubulaire parce que on va, en inhibant comme on l'a vu avec le probénécide, ralentir l'élimination d'un médicament et potentiellement, s'il est à marge thérapeutique étroite, provoquer un surdosage)

→ **Modification de fraction libre** (augmente élimination) :

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

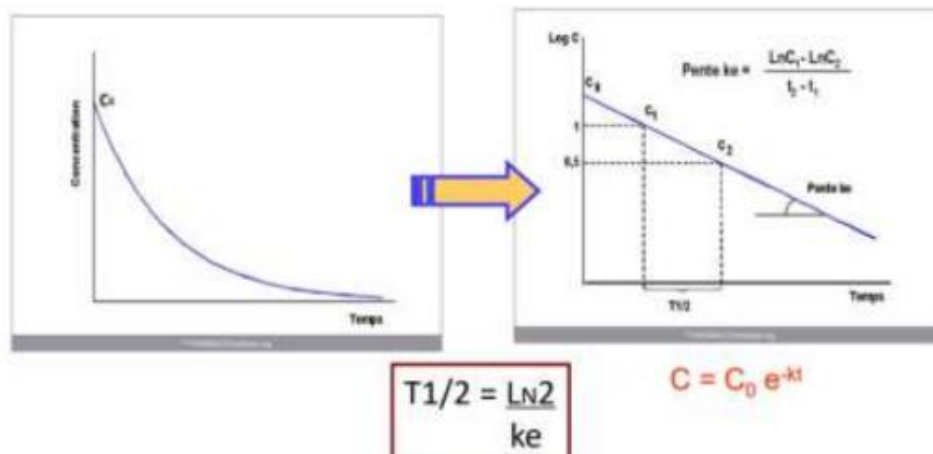
Si une des **FONCTIONS D'ELIMINATION** est **PERTURBEE** -> **POSOLOGIE A ADAPTER !!**

6. La demi-vie d'élimination

a) Modèle monocompartimental (avec une seule exponentielle)

La **demi-vie d'élimination** : +++

- va permettre de définir le **rythme** de prise d'administration d'un médicament
 - ↳ on doit donc la prendre en compte dans la clinique de manière quotidienne
- correspond au **temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié**
- dépend du **volume de distribution** et de la **clairance**



Pour calculer la demi-vie d'élimination, il y a plusieurs possibilités :

1) Par résolution d'équation

→ On utilise la formule :

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

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

et k_e = constante d'élimination

Pour calculer k_e , qui est la pente d'une droite, on va passer la représentation graphique sous l'échelle logarithmique : l'équation qui était sous forme exponentielle va passer sous une forme affine et on va pouvoir calculer la pente k_e de cette droite avec la formule :

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

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

Pour $t = T_{1/2}$ et en passant en logarithme népérien:

$$\ln C_0/2 = \ln C_0 - (k_e \times T_{1/2})$$

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

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

$$T_{1/2} = 0,693 / k_e$$

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

(Rapport entre logarithme de la concentration la plus élevée C_1 moins le logarithme de la concentration la plus faible C_2 , et la différence de temps entre ces 2 échantillons / concentrations)

Vous voyez que lorsqu'on a une concentration de 1 et que on a perdu la moitié (donc 0,5), l'intervalle dedans est égal à la demi-vie.

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

$$CL_t = k_e \times V_d$$

→

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

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

2) Par analyse graphique

En déterminant sur l'axe des **ordonnées** l'intervalle de **temps** écoulé entre la **concentration C** et la **concentration C/2** (*concentration divisée par 2*).

Il est impératif de tracer cette courbe en échelle **semi-logarithmique** afin de vérifier l'alignement des points expérimentaux dans la dernière phase.

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

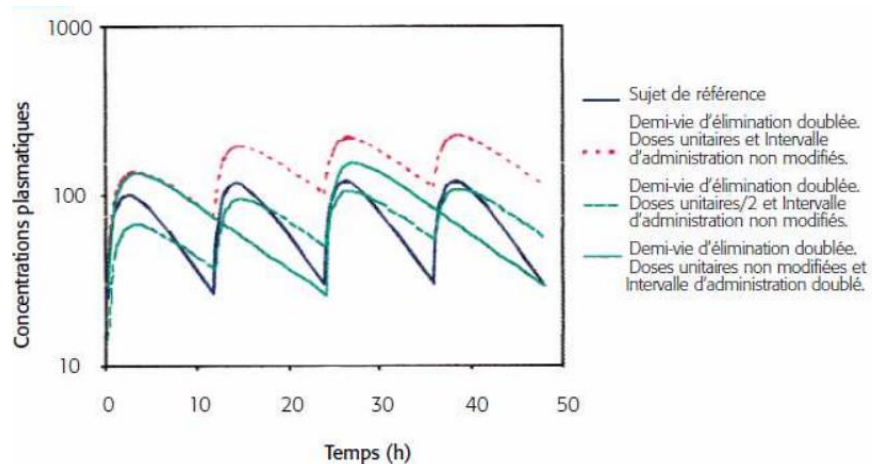
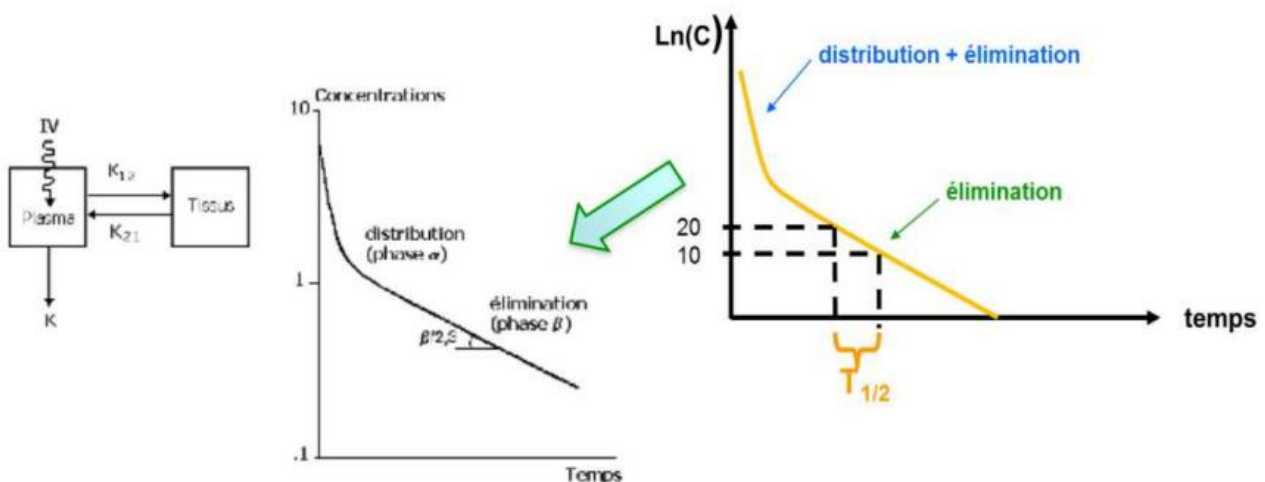


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

	Conditions	Conséquences
Sujet de référence	<ul style="list-style-type: none"> - Fonction rénale normale - Demi-vie d'élimination classique - Rythme d'administration toutes les 12h - Cmax d'à peu près de 100 - C° résiduelle aux alentours de 50 	
1^{er} cas de figure	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie d'élimination doublée - Dose unitaire non modifiée - Intervalle d'administration identique 	<ul style="list-style-type: none"> - Dès la 1^{ère} administration, Cmax un peu plus importante - Surtout élimination moindre : → C° résiduelle qui sera beaucoup plus importante, quasiment le double que chez notre sujet de référence → Cette différence entre notre sujet malade et notre sujet de référence va s'accroître au fur et à mesure des administrations et on va avoir un phénomène d'accumulation qui va se produire

2^{ème} cas de figure	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie d'élimination doublée - Dose unitaire divisée par 2 - Intervalle d'administration identique 	<ul style="list-style-type: none"> - Cmax beaucoup moins importante - Mais du fait de l'élimination beaucoup plus lente : → C° résiduelle plus élevée → Mais une exposition globale (représentée par l'aire sous la courbe) qui sera à peu près équivalente
3^{ème} cas de figure	<ul style="list-style-type: none"> - Demi-vie d'élimination doublée - Dose unitaire non modifiée - Intervalle d'administration doublé 	<ul style="list-style-type: none"> - Cmax un peu plus haute - Mais du fait de l'administration toutes les 24h cette fois-ci on va avoir une C° résiduelle qui va arriver au même endroit que pour notre sujet de référence - Exposition globale équivalente chez notre patient (alors que le sujet de référence aura une administration toutes les 12h et notre patient malade aura une administration toutes les 24h)

b) Modèle ouvert à 2 compartiments



- Lorsqu'un médicament va **se distribuer** au niveau du compartiment **vasculaire**, mais également au niveau d'un **tissu**, on va avoir la formation de ce type de représentation.
- Ici, on a l'injection IV du médicament qui va se distribuer au niveau plasmatique, et par des constantes d'échange (souvent appelés soit K_{12} soit K_{21} en fonction de la direction du transfert), on va avoir un échange vers un ou des tissus (qui est représenté par une boîte) et on va avoir un **volume central** et un **volume périphérique**.

Le **K** ici est en fait l'**équivalent du ke** vu précédemment.

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

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

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

Pour chaque phase, il est possible de déterminer une $T_{1/2}$:

$T_{1/2} \alpha$ = la **demi-vie de distribution**

$T_{1/2} \beta$ = la **demi-vie d'élimination**

- En fait, dans l'organisme, le médicament peut se distribuer dans de nombreux compartiments, en particulier un compartiment profond de stockage d'où le médicament n'est relargué que très lentement.

Ces situations font l'objet de **modélisations mathématiques** complexes, pour pouvoir estimer les futures concentrations chez le patient, juste avec quelques informations qu'on aura récupéré dans le dossier du patient.

E) Administration à doses répétées

- Le plus souvent, les médicaments sont administrés de manière répétée
- La connaissance des paramètres pharmacocinétiques (déterminés par l'expérimentation chez l'homme) permet de définir le schéma posologique approprié :
 - **Dose** (pour une voie d'administration donnée)
 - **Intervalle d'administration**

1. Notion d'état d'équilibre

Pendant la perfusion :

- L'**état d'équilibre** (=état de stationnarité) (97%) est atteint au bout de **5 demi-vies**.
- La **concentration** à l'état d'équilibre est **directement proportionnelle** :
 - A la **vitesse de perfusion**
 - A la **demi-vie**
 - Au **volume de distribution**

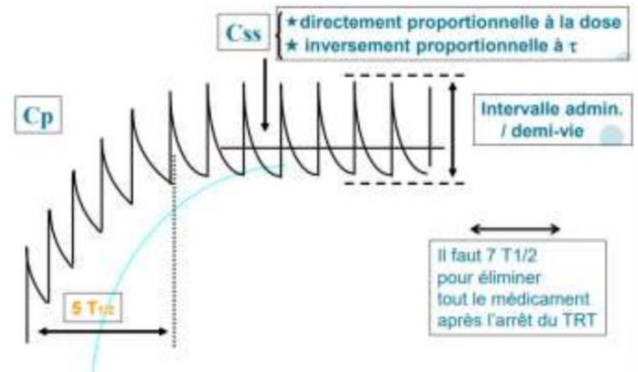
2. Détermination de la posologie

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

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

On aura une **concentration « steady state » (C_{ss})**, c'est-à-dire à l'état d'équilibre qui va être **constante** et sera :

- **Directement** proportionnelle à la **dose**
- **Inversement** proportionnelle à τ (delta entre deux administrations)



Une fois qu'on arrête d'administrer le médicament, on va devoir attendre **7 demi-vies** pour que le **médicament** soit **totale**ment éliminé.

III - Synthèse générale sur la pharmacocinétique

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

Rappel : Les principaux paramètres pharmacocinétiques +++

- ♥ La **biodisponibilité (F)** représente la **fraction de médicament qui atteint la circulation générale** après une administration par **voie extravasculaire** (ex : orale) ; elle pourra être modifiée par des facteurs affectant l'absorption digestive ou l'effet de premier passage hépatique (EPPH).
- ♥ Le **volume de distribution (Vd)** représente la **capacité d'un médicament à diffuser dans l'organisme** ; il pourra être modifié par l'obésité ou l'état d'hydratation du patient.
- ♥ La **clairance (CL_T)** correspond à la **capacité de l'organisme à épurer le médicament** ; elle pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.
- ♥ La **demi-vie (T_{1/2})** est un **indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme** ; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.