

PK-PD

Drug: substance chimique utilisée chez l'humain ou animal dans le traitement, la cure, la prévention ou le diagnostic de maladies. On peut être utilisée pour améliorer les capacités physiques ou mentales.

Cible les R, les enzymes, les protéines de transport humaines, bactérienne, virale, parasitaire

Effet pharmacologique = action de la drug au "protéique". P. ex. Inhiber l'aggrégat des plaquettes

Effet thérapeutique = diminuer le risque de thrombose et d'embolie artérielle

Développement d'un nouveau médicament:

1. Tester une collection de composés

2. Synthèse chimique

3. Développement *in silico* du médicament

4. Caractérisation structurale du complexe Protéine - Ligand

5. Composé lead

6. Dosage secondaire : biodisponibilité, toxicité, métabolisme, facteur d'efficacité, ...
Testé sur animaux. Efficacité, sélectivité, mécanisme

7. Candidat clinique: test clinique, métabolisme de la drogue (chez l'homme), évaluation de la "sûreté".

Phase I: est-ce sûr, mesure de pharmacocinétique

Essais de doses croissantes, une seule et plusieurs doses sont administrées, typiquement à des volontaires sains. But: déterminer la pharmacocinétique et les effets secondaires. 20 à 100 volontaires

Phase II: évaluer l'efficacité chez les patients. Confirmer les signes d'efficacité et évaluer les différentes doses et "horaire". 100 - 500 volontaires

Phase III: l'efficacité du médicament est comparé à d'autres thérapies validées et à l'effet d'un placebo. Essai double aveugle. 1000 - 5000 volontaires

8. Toutes les données sont présentées au FDA qui approuve ou non le médicament.

9. Phase 4: mise sur le marché et surveillance

10. Après 20 ans: apparition des génériques

⇒ P rends ≈ 16 ans et coûte ≈ 1 milliard de dollars

PK - PD

Médicaments génériques

- Doivent contenir le même ingrédient actif que le médicament (le composant inactif peut varier)
- Doit être identique d'un point de vue de sa puissance, de son dosage et de sa voie d'administration
- Doit agir de la même manière dans le corps (= bioéquivalent)
- Doit rencontrer les mêmes exigences d'un point de vue de l'identité, la puissance, la pureté et la qualité
- Doit être fabriqué selon les mêmes standards strictes que le médicament initial
- Doit être approuvé par FDA/EMA

Problèmes

- Excipient peut être significativement différent et causer des réactions allergiques
 - Pas de test rigoureux de la mixture excipient/composant actif
 - "Identique" permet un certain intervalle de +/- 20% de la Cmax du composé actif → peut amener des effets secondaires
- ⇒ Conséquences : le changement vers un générique (ou vice versa) doit être approuvé par un médecin pour certains médicaments
p.e. médic à "marges thérapeutiques étroites". Certains médicaments ne devraient pas être changés pour les génériques.

PK - PD

Événements pharmacodynamiques : ce que le médic fait au système biologique
Activité biologique et toxicité

Systèmes biologiques impliqués : récepteurs, gènes, organes, organismes, populations

Événements pharmacocinétiques : ce que le système biologique fait au médic.

Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion

⇒ Pour la plupart des principes actifs, il existe une relation entre sa concentration plasmatique et son effet pharmacodynamique

Fenêtre thérapeutique : la PK du principe actif couplée à sa PD (toxicité) déterminent la dose à administrer pour obtenir un effet thérapeutique.

On détermine une dose minimale d'efficacité (en dessous médic pas efficace) et une dose maximale tolérée (au-delà effets secondaires). Entre les deux = fenêtre thérap.

Index thérapeutique : façon mathématique représentant les limites de la fenêtre thérapeutique.

Etudes sur animaux modèles : Index Thérap. = $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ → Dose où 50% animaux meurent / Lethal Dose → Dose où 50% animaux guérissent / Dose Efficace

Etudes sur humains : IT = $\frac{TD_{50}}{ED_{50}}$ → Dose où 50% des humains montrent symptômes relatifs à empoisonnement : Dose Toxicique → Dose où 50% des humains guérissent : Dose Efficace

→ Les études sur humains sont limitées par la toxicité

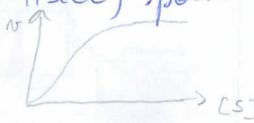
PK - PD

Modélisation PK-PD

Modèles empiriques

Approches traditionnelle. Utilise une équation (p.e. équation de Hill) pour décrire les effets de la [] du PA

Relation entre la [] du substrat et la vitesse de réaction



Modèles basés sur les mécanismes

Basé sur la compréhension des réactions biochimiques de la drug à l'intérieur du corps (p.e. Ract^o médicament - Récepteur) PK

Biomarqueurs: une caractéristique qui peut être mesurée et évaluée objectivement comme un indicateur d'un processus normal, pathologique ou une réponse pharmacologique due à une intervention thérapeutique. (p.e. pression sanguine, [] plasmatique de glucose, rythme cardiaque etc.)

Clinical Endpoint: une caractéristique ou variable reflétant comment le patient se sent, fonctionne ou survit (p.e. mort, attaque, fracture, cure ou échec...) Ceci peut être difficile voire impossible à évaluer.

Dans le cas où le "clinical endpoint" est non désiré (p.e. la mort) ou que le nombre d'événements trop faible, réaliser un essai clinique est impraticable pour obtenir un nombre significatif de "endpoints"; on substitue le "endpoint" par un biomarqueur

Avantage de la modélisation PK-PD

- ⊕ PK/PD conceptes peuvent aider lors de l'extrapolation des données précliniques sur meilleurs modèles aux humains. Ceci facilite la sélection de doses croissantes et le choix de biomarqueurs au substitut pour la phase I (l'1 des phases les + challengantes d'A du choix de la dose)
- ⊕ Permet d'utiliser une échelle allométrique afin d'extraire la PK de différentes espèces.
- ⊕ Permet d'explorer de nombreux dosage et perturbations afin d'optimiser les futurs essais cliniques. Ceci permettrait d'en faire moins, des études + focalisées, + efficaces et moins coûteuses. On passe des outils analytiques aux outils prédictifs.
- ⊕ Préparation et révision de documents permet d'intégrer des info à la fois précliniques mais aussi des phases I, II, III incluant les sous populations variées. Permet donc des comparaisons tel dose, [], et effets à travers des espèces et sous pop.
- ⊕ La surveillance après la mise sur le marché (pas fait) permet de détecter des Ract^o tel les médicaments, Ract^o médicament - maladie ou d'autres covariables qui interfère avec l'effet ou la toxicité du médicament.

1. Absorption

Processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure)

Influencé par la voie d'administration

La voie IV = voie de référence puisque toute la dose administrée atteint la circulation générale

Biodisponibilité: est la fraction de la dose administrée du PA inchangé qui atteint la circulation

Circulation: système qui permet au sang de circuler, transport de nutriments, O_2 , CO_2 , hormones et g sanguines à partir ou jusqu'au g du corps. Fournit nutrit., réponse immunitaire, stabilise la T^o et le pH pour maintenir homéostasie.

1.1. Modes d'administrations

Administration générale: principe actif passe dans le sang et est transporté dans tout l'organisme afin d'atteindre sa cible.

Administration locale: principe actif est amené directement à l'endroit où il va agir

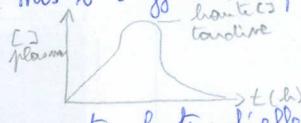
3 différentes voies d'administration:

A. Voie entérale (tube digestif)

A.1. Administration orale

Absorpt° peut se faire à tous les niveaux du tube digestif.

- la bouche: perlingual: rapide et sans passage hépatique
- estomac: 1 m² de S, pH acide, débit drainage sanguin faible. Absorbe molécules et acides non ionisés
- intestin: 200 à 400 m² de S, pH alcalin, forte irrigat° (14/min). Siège principale de absorpt°
- rectum: absorpt° possible mais difficile à préciser. Biodisponibilité variable



- ④ Facile
- ④ Préférée par les patients
- ④ "slow release" permet d'augmenter le temps d'effet
- ② pas possible patients non coopératifs
- ② absorpt° lente
- ② Dégradat° par estomac acide

A.2 Administration rectale

④ pour acti locale (p.e. hémoroides) ou systémique

④ Evite contact ac acidité gastrique et enzyme du TG I

④ Epithélium mince, pH ± neutre, riche vascularisé; pas d'effet de 1^{er} passage intestinal/hépat

→ absorpt° rapide et complète

② la v d'absorpt° et la qté absorbée st pf < que celles obtenues par voie orale

④ Pour une acti systémique lorsque autres voies difficiellement utilisables

PK - PD

1. Absorption : 1.1 Modes d'administrations

B. Voie parentérale (inj^{d°})

B. 1 Intra veineuse ou intra artérielle

- IV bolus : 1 inj^{d°}. Directement grande goutte de sang puis → petit à petit
- IV perfusion continue : haute [] de la sang pendant long temps

⊕ Effets reproduisibles

⊖ cher et laborieux

⊕ Atteint directement la circulation

⊖ stressant pour certains patients
⊖ risque de la cannule possible

B. 2 Injection intradermique

B. 3. Inject^{d°} sous cutanée (hypodermique)

Vaccins p.c.

Influence par un facteur que IM modifient absorpt^{d°} et biodispo

B. 4. Inject^{d°} intra musculaire

Influence par de nombreux facteurs : nature du solvant, les caractéristiques physico-chimiques du PA, viscosité du véhicule, l'inject^{d°}, présence d'agents vasoconstricteurs

Le flacon sanguin intra musculaire est un facteur important influençant la v^r d'absorpt^{d°} du PA à partir du site d'inj^{d°}

⊕ Bonne absorpt^{d°}

⊖ l'absorpt^{d°} peut être imprévisible

⊕ Entrée le tube gastro-intestinal

⊖ Inject^{d°} douleur, bleus

⊕ Longue action

C. Voie Topique (S du corps)

C. 1. Sur la peau

Effet local. → ces classes comme, ongu, gel etc. Ont aussi un effet systémique après l'absorpt^{d°} par les tissus.

⊕ Facile

⊖ la + part des médicaments pas absorbés

⊕ Non invasif

⊖ Absorpt^{d°} lente

⊕ Bcp de patients satisfait

⊖ mauvais maniement peut amener complicat^{d°}

C. 2 Inhalation

Surface alvéolaire = 100 m², épithélium alvéolaire mince, débit sanguin très élevé

⊕ Rapide et efficace pr médicat^{d°} poumons (p.e. asthme)

↳ du à l'énorme S d'endoth. respi
⊖ Biocapacité dépend des techniques d'inhalation

⊕ Entrée le tube gastro-intestinal

⊕ Peu d'absorpt^{d°} systémique

⇒ Conclusion : Bien choisir la voie d'administration selon la maladie et le but à atteindre

P.K - PD

1. Absorption : 1.2. Mécanismes d'absorption

Facteurs influençant l'absorption

- les caractéristiques du médicament:

1. Hydro/liposolubilité
2. Nature chimique et état d'ionisation et pK_a : non ionisé meilleur abs.
3. Coefficient de partage = rapport des activités ($[A]$) d'un soluté 1 et 2 phases: mesurée par forme non ionisée. + valeur grande + médicament liposoluble. Seule molécule liposoluble peut être absorbée
4. Taille et morphologie de la molécule: + petite taille pour franchir épithélium
5. Forme galénique (sirop, comprimé etc.): influence la v de dissolution

- les caractéristiques de l'individu

1. La taille de la zone d'absorption
2. la vascularisation
3. Présence d'obstruction
4. Constipation ou diarrhée change absorption
5. L'intégrité fonctionnelle de la surface qui absorbe
6. Maladie
7. pH

Passage de la barrière membranaire

Barrière gastro-intestinale sépare de la circulation sanguine

- Diffusion passive: + courant; \sim gradient [A]; pas d'E; pas de transporteur; pas d'inhibiteur; pas saturable. \sim hydro/liposolubilité du médicament et de la proportion de la forme ionisée du médicament
- Diffusion facilitée: \sim gradient de [A]; présence d'un transporteur saturable, spécifique, inhibiteur; Ne nécessite pas d'E
- Transport actif: Ne dépend pas du gradient de [A]; présence d'un transporteur; nécessite de l'E

Hauteurs soluble = dissolution complète du médicament
Hauteurs perméable = garantie que le médicament sera totalement absorbé durant son passage dans l'intestin

groupes hydrophiles

groupes hydrophobes

BAVURES

généralement un facteur de limitation

les plus importants

PK - PD

2. Distribution

après absorption du PA dans la circulation centrale, le comportement du médicament est indép de la voie d'administration choisie. Le PA va être distribué dans la circulation et le corps.

Distribution décrit le transfert réversible d'un PA d'un endroit à un autre.

Telle-ci ~ pH, contenu en lipide, et type de tissu

Distribution tissulaire : processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus ou organes

- ~ Fixation protéique de la molécule
- ~ Caractère physico-chimique du composé : pK_a , coef de partage
- ~ irrigation des organes
- ~ affinité particulière des tissus

2. 1. liaison du médicament dans la circulation centrale

Action réversible du médicament avec des protéines, GR, protéines tissulaires ou d'autres constituants sanguins ou tissulaires.

Cesce une partie des molécules vont être liées dans le plasma, MAIS c'est la partie non liée qui sera responsable des effets pharmacologiques.

- La proportion liée peut agir comme un dépôt du médicament qui est relâché + tard après que la fraction non liée est métabolisée/excrétée
- médicaments neutres se lient principalement à l'albumine
- alcalotropes, acides et médicaments neutres se lient à des lipoprotéines et après la saturation des lipoprotéines
- les médicaments basiques vont se lier à l'α-glycoprotéine I (AGG)
- différentes conditions médicales vont affecter le niveau d'albumine, de lipoprotéine et de AGG dans le sang

Protéines "liantes" dans le plasma

A. albumine :

- la plus abondante de la circulation
- Elle transporte hormones, ac. gras, d'oxygénants, tamponne le pH et maintient l'osmolarité
- Au moins 6 sites de liaisons dont 2 sites de liaison majeur pour médicament
- Lie 1 g/mol de médicament \Rightarrow leurs sites libres actives
- "Variance" affinité d'un médicament pour l'albumine est 1/1000e de variation de médicament

B. Lipoprotéines

- Contient lipide et protéines
- la "liaison" des médicaments aux lipoprotéines est + une dissolution du médicament dans les lipides
- liées aux protéines qui ont une réelle liaison

C. Alpha-acid glycoprotéine

- Très soluble. Activité immunomodulatrice qui dépend de sa glycosylation
- Un site de liaison sélectif pour les médicaments basiques
- Chez les personnes soignées seulement au faible taux MAIS certaine maladie \rightarrow sa phosphorylation forte \rightarrow significativement la liaison du médicament

PK - PD

2. Distribution : 2.1 liaison du médicament à la circulation

La liaison d'un médicament à un site de liaison est un processus saturable gouverné parallèlement à l'interaction S-enzyme.

f_{u} = la mesure de la liaison d'un médicament dans le sang ou le plasma = fraction unbound

$$f_{\text{u}} = \frac{\text{unbound drug concentration}}{\text{total drug concentration}} = \frac{C_u}{C_p}$$

\approx de l'affinité du médicament pour la protéine

\approx de la [I] de la protéine de liaison

\approx de la [I] du médicament relative à la [I] de la protéine

\approx de la [I] d'un composé étant en compétition pour lier le même site de liaison

Rmng: si le nombre de protéines plasmatiques \rightarrow (cas de malnutrition ou maladie rénale, hépatique) il y aura une + grande fraction de médicament unbound!

Dans le cas du monitoring de médicaments on mesure presque toujours la totalité du médicament. C'est uniquement la fraction non liée qui est active une fausse impression peut être gagnée si f_{u} est changé substantiellement.

Il n'est pas possible de mesurer directement la liaison des PA avec leur biomédicament tissulaire.

2.2. Volume de distribution

Le V_D de fluide requis pour contenir la quantité de médicament présent dans le corps à la même [I] que celle retrouvée dans le plasma à l'équilibre.

Cette qté permet de déterminer la quantité de médicament qui doit être donnée au patient.

Car lorsque le médicament est absorbé par les tissus, la [I] mesurée dans le plasma va dépendre du degré de distribution dans les tissus et influencer le

V_D de distribution

$$V_D = \frac{Q_{\text{corps}}}{C_p} = \frac{\text{Dose donnée au patient}}{[I] \text{ plasmatique}}$$

Le V_D est faible si la plus grande partie du PA dans notre corps se trouve dans le plasma.

Au contraire si PA est en grande partie distribué dans les tissus V_D sera large.

V_D n'est pas un V_D réel, c'est un paramètre qui lie la [I] d'un médicament dans le plasma à la qté totale de médicament dans le corps.

Le déterminant principal de V_D est le ratio de la fraction non liée dans le plasma par rapport à la fraction non liée dans les tissus.

V_D \approx Fixation aux protéines plasmatiques

\approx caractéristiques physico-chimiques du médicament

\approx irrigation des organes

\approx affinité pour les tissus

\approx facteurs physiologiques : âge, grossesse, corpulence...

V_D peut être utilisé pour calculer la loading dose permettant d'atteindre le steady state rapidement. Loading dose = $V_D \times [I] \text{ plasmatique de la cible}$

PK - PD

2. Distribution : 2. 2 Volume de distribution

Le modèle à compartiment :

Après bolus IV, la distribution du PA dans les tissus bien perfusés est considérée comme instantanée. Distribution dans les tissus moins bien perfusés est + lente. D'où la décroissance bi-exponentielle des [C] plasmatiques du PA.

La distribution du médic dans le sang dans les tissus dépend de la perfusion du tissu et la facilité avec laquelle le médic peut traverser la membrane lipidique des tissus. L'utilisation de la [C] plasmatique tôt que [C] ds sang total. Mais la + part du temps le ratio des 2 est proche de 1.

3. Métabolisme et exécration

3. 1. Clearance

Efficacité d'élimination irréversible d'un médic de la circulation systémique. C'est une constante qui associe la concentration d'un médic dans le plasma au taux auquel ce médic est éliminé du corps.

La clearance représente le V de sang "nettoyé" du médic par unité de temps (L/h).

La clearance peut être définie pour un organe particulier (foie, rein...), pour une voie métabolique ou pour tout le corps (= somme de toutes les clearances).

$$\text{élimination rate} = CL \times C_p$$

Rôle : paramètre qui permet de déterminer la dose de maintenance requise pour atteindre une concentration plasmatique cible (et de l'effet) au steady state.

Steady state = situation pour laquelle le taux d'administration du médic = le taux d'élimination du médic. En ce cas la qtt de médic et de la C_p reste cte. Au SS éliminat° rate = maintenance dose rate (DR)

$$DR = CL \times C_{ss}$$

$$\text{La CL totale} = \frac{DR}{C_{ss}} \rightarrow \text{Clearance influence de le SS}$$

CL peut être calculée en mesurant les [C] plasmatiques du médic à différents temps après une seule injet° intra veineuse

$$CL = \frac{Dose}{AUC}$$

Temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$)

Le temps nécessaire pour que la [C] plasmatique d'un médic à 50% du pic de concentration plasmatique. Le $t_{1/2}$ détermine la durée d'act° après 1 administration, le temps nécessaire pour atteindre le SS, la fréquence de la dose et une idée pour estimer le temps total pour éliminer le médic.

PK - PD

3. Métabolisme et excretion

3.1. Clearance

Echelle allométrique

Permet de prédire la CL chez l'humain via la CL d'autres espèces en tenant compte des différences biochimiques, physiologiques et anatomiques.

La relation de certains paramètres PK telles que peuvent être corrélée au poids du corps. Il existe une relation empirique entre le poids et la CL.

La relation n'est pas toujours prédictive mais peut donner une bonne estimation.

3.2 Elimination du médicament

Les 2 voies majeures d'élimination : - par le métabolisme dans le foie
- par l'excrétion par le rein

La balance entre les deux dépend de l'efficacité relative des 2 processus.

3.2.1. Elimination par le foie

Le foie est l'organe majeur de la métabolisation.

Rôle : éliminer les toxines, réguler le taux de sucre et produire la bile, convertir l'ammoniac en urée et détruire les virus GR.

l'ammoniac en urée et détruire les nutriments du petit intestin au foie.

La veine porte ramène directement les nutriments du petit intestin au foie. Ce lien assure un premier passage du médicament dans le foie avant d'atteindre la circulation centrale = $\frac{\text{extraction}}{\text{pré-systémique}}$ ou premier-passage (ce qui est écrit parfois).

- Les médicaments avec un taux d'extraction élevé vont avoir une biodisponibilité réduite à cause de l'extraction pré-systémique.

Remq: 2 voies d'administration: les médicaments entrent dans le foie et rein après d'être passés dans la circulation centrale une fois.

- Systémique clearance = la clearance d'un médicament à partir de la circulation systémique.

Clearance par le foie

Tous les médicaments sont éliminés par le foie. Aucun médicament n'est directement éliminé dans les urines ou féces avant qu'il soit métabolisé.

- Métabolisé simplement: une seule réaction chimique et une seule voie d'élimination.

- Métabolisé de manière complexe: + siens réactions et + siens voies.

Le taux d'extraction hépatique: fraction du médicament qui est enlevé/l'éliminé de manière irréversible (extraite) durant un passage du sang à travers le foie. 0 = pas d'extraction du médicament 1 = tout le médicament entrant dans le foie est extrait en un seul passage.

$CL_{H+} = \text{flux sanguin hépatique} (Q_H) \times \text{ratio d'extraction hépatique} (E_H)$

Un taux d'extraction hépatique haut ou bas détermine la CL_{H+} du PA et donc sa [] plasmatique et sa dose de maintenance.

3. Métabolisme et excretion

PK - PD

3. 2 Elimination du médicament

3. 2.1. par le foie

Absorption : le fait qu'un médicament intact est absorbé de la lumière de l'intestin dans la circulation portale = la fraction de la dose absorbée à jeun de l'intestin = f_g

La fraction du médicament qui échappe à la clearance du foie lors du premier passage = f_H

Biodisponibilité : la fraction de la dose qui atteint la circulation systémique intacte = F

$$F = f_g * f_H \quad \text{la fract}^{\circ} \text{ non éliminée par le foie de la fraction qui a été "envoyée" dans le foie}$$

Bioéquivalence : définition clinique qui se réfère à 2 médicaments dont le taux d'absorption est semblable. Elles sont tellement similaires qu'il n'y a probablement pas de différence clinique importante tel leur effet thérapeutique ou secondaires. AUC, T_{max} et C_{max} sont très similaires pour les 2 formes.

La biodisponibilité est mesurée par rapport à une dose intraveineuse de référence (= 100% par définition). AUC = area under the plasma curve [] vs time sont utilisés par les 2 doses (IV - orale) pour calculer la biodisponibilité après une dose orale via un calcul de proportion.

$$F = \frac{\text{AUC}_{oral}}{\text{AUC}_{IV}} \quad (\text{m dose orale et IV})$$

Biodisponibilité relative : la référence est aussi une dose orale. Sont utilisées dans le cas d'un produit d'un générique. La dose de référence est alors le médicament "original". △ Très ≠ de la biodisponibilité absolue.

Biodisponibilité = 1 - taux d'extraction hépatique

Importance de la clearance au premier passage

- Variabilité dans la réponse au médicament. Des petits changements dans le taux d'extraction hépatique peuvent causer de grands changements dans la biodisponibilité.

- Relation entre dose orale et IV : avec un taux d'extraction élevé seulement 10% de la dose orale atteint la circulation systémique (contre 100% par IV)

- Voie d'administration alternative (sublingual, transdermal, inhalation,...) : dans le cas où l'extraction par le foie est trop haute

- Maladie hépatique : une partie conséquente de la circulation portale ne perfuse pas à travers des cellules hépatiques fonctionnelles. ↑ la biodisponibilité. Dans le cas où médicament normallement avec un bas taux d'extraction hépatique ↑ effets secondaires

Interaction entre les médicaments : induction ou inhibition d'enzymes du métabolisme dans le foie par d'autres médicaments ou agent enivrant (cigarette) peut entraîner des changements dans la biodisponibilité de médicament avec une haute clearance

Elimination par le poumon

Autre perte partielle du médicament = extraction pulmonaire (EP) et de la fraction pulmonaire ayant échappé au métabolisme pulmonaire (f_P)

$$EP = 1 - f_P$$

l'extraction pulmonaire ne s'exerce que sur la fraction atteignant les poumons

3. Métabolisme et excretion

PK - PD

3. 2 élimination du médicament

3. 2. 2. Elimination par le rein

Fct rein : filtration - réabsorpt° - sécrétion

$$CL_{\text{réinale}} = \text{filtration} + \text{sécrétion} - \text{réabsorption}$$

1. Filtration glomérulaire

10% du sang qui passe est filtré dans le tube rénal et les médicaments bounds présent dans le plasma sont filtrés aussi = le taux de filtration glomérulaire (Cette filtrat° ne laisse diffuser que des composés de faible pK (acidifiant protéotides albumine))

$$CL_{\text{GF}} = f_u \times GFR$$

f_u = clearance de la créatinine (non réabsorbée)

Dans le cas d'une dysfonction rénale : la CL de la créatinine fournit un simple guide pour modifier la dose administrée
horsque plus de 50% du médicament est clairé par élimination rénale ($f_e > 0.5$) et que la fct rénale est diminuée de moitié, il faut ajuster la dose. Celle-ci sera réduite proportionnellement à la clearance de la créatinine

2. Sécrétion tubulaire active

Permet le passage direct de substances de G vers le tube où se forme l'urine

Transport actif (nécessite E, saturable).
Implique les fractions ionisées hydrophiles des médicaments (par sécrét° des ac. faible ou transport des bases faibles)

$$CL_{\text{sécrit}} = f_u \times CL_s$$

3. Réabsorption passive tubulaire

Grande qtt de plasma filtré mais seulement une très petite qtt devient urine

les médicaments qui sont réabsorbés ont une CL rénale qui varie avec le pH urinaire
Au + le pH urinaire est élevé + la clairance est élevée
Pour les médicaments ionisables assez liposolubles pas à réabsorbés, la CL rénale varie avec le pH urinaire

$$\text{Réabsorption} = 1 - FR$$

FR = fraction non réabsorbée

PK - PD

3. Métabolisme et exécration

3.2. élimination du médicament

3.2.2. par le rein : Clearance rénale

La vitesse d'exécration rénale d'un PA est le résultat d'une vitesse de filtration, et d'éventuellement une vitesse de sécrétion saturable (Michaelis-Menten) suivie dans certains cas d'une réabsorption passive

$$CL_r = f_u * (GFR + CL_s) * FR$$

la fraction non réabsorbé

Savoir si un médic est sécrété ou réabsorbé

Base line = $f_u * GFR$ car seulement ce qui entre dans le filtrat peut être sécrété/réabsorbé

$CL_r > f_u * GFR$ médic sécrété. Compétiteurs connus \rightarrow la CL_r

$CL_r < f_u * GFR$ médic réabsorbé influencé par pH et glucose urinaire

3.3. Overview des différents processus de clearance

Administrat° orale \rightarrow muqueuse intestinale \rightarrow veine porte \rightarrow \downarrow poumon \rightarrow Circulat° centrale
 \rightarrow veine porte + rein \rightarrow poumon etc.

IV \rightarrow Circulat° centrale \rightarrow rein + veine porte \rightarrow poumon etc.

Toutes les drogues sont en partie métabolisées par le foie et en partie exécrées non transformées par le rein

La fraction exécrée non transformée (f_e) d'une dose connue correspond à l'élimination rénale

La fraction de la dose qui est métabolisée ($1-f_e$) est la partie de la dose correspondant à l'élimination hépatique (on néglige les 3 processus)

3.4. Prédir l'effet d'un médicament

Lors d'une administration chronique différents paramètres déterminent la concentration à l'état stationnaire pour les médicaments hautement métabolisés.
 - Dose orale : combinaisons de facteurs déterminant le 1^{er} passage (précalance) et la clearance systémique

- Dose IV : seule la clearance systémique est importante

- Sovr. au principe que pour les médic administrés oralement $f_g = 1$

\rightarrow tout le médic est absorbé dans la circulation portale

le médic non lié agit avec les R et produit l'effet

PK - PD

4. Pharmacocinétique Non-linéaire

4.1 PK linéaire

La concentration du médicament qui résulte est proportionnelle à la dose administrée et le taux d'élimination du médicament est proportionnel à la [].

Temps de demi-vie: le temps nécessaire pour que la quantité de médicament dans le corps (ou la [] plasmatique) diminue de moitié.

C'est la $\frac{1}{2}$ fois réciproque de la constante d'élimination k : $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$

La constante d'élimination est déterminée par la CL et le V de distribution: $k = \frac{V_d}{CL}$

$t_{1/2}$ détermine la durée d'action d'une dose unique

détermine le temps nécessaire pour atteindre le steady state

détermine la fréquence de dosage requise pour éviter des fluctuations trop larges dans la concentration plasmatique durant les intervalles de dosage

Modèles à compartiments

Un compartiment

Une dose IV dans un seul compartiment = le corps = la circulation sanguine = C_p

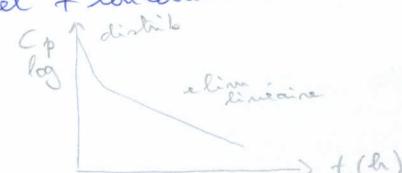
$$C_p = C_0 \cdot e^{-kt}$$

Deux compartiments

Une dose IV qui est distribuée rapidement de C_p et + lentement dans les tissus

$$C_p = C_{01} \cdot e^{-k_{d1}t} + C_{02} \cdot e^{-k_{d2}t}$$

distribut° éliminat°



Cas où il faut 1 temps avant que la C_p max soit atteinte. Ajout du compartiment du tractus digestif

$$C_p = A \cdot (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

4.2 Cinétique non linéaire

Lorsque le taux d'élimination du médicament n'est pas proportionnel à la [] de la drogue.

La concentration plasmatique change plus ou moins qu'attendu en fonction d'un changement dans la dose \rightarrow prob d'ajustement de dose

Cas de la saturation du métabolisme du médicament qui change la clearance intrinsèque \rightarrow la fraction unbound. Une petite part de la dose peut être toxique

- Saturat° du 1^{er} passage métabolique \rightarrow ? biotransfo
- Saturat° de la clearance de la sécrét° rénale (problèmes actif)
- Saturat° des sites de liaison sur protéine plasmatique: ? fix