



Pharmacocinétique appliquée

Dr Antoine Petitcollin

Laboratoire de Pharmacologie Biologique &
INSERM CIC-P 1414

Introduction

- ▶ Pharmacocinétique (PK) = devenir du médicament dans l'organisme
 - ▶ De l'absorption à l'élimination ⇔ **système ADME**
- ▶ Pourquoi étudier la PK ?
 - ▶ Pour beaucoup de médicaments, il existe une grande variabilité PK interindividuelle
 - ▶ **La concentration est liée à l'effet thérapeutique et/ou toxique des médicaments**
- ▶ En quoi la connaissance de la PK peut-elle aider dans la pratique médicale courante ?
 - ▶ Permet de **déterminer les schémas posologiques** : 1gx4/j, 2gx2/j, 4gx1/j ?
 - ▶ Permet d'**adapter les doses** aux caractéristiques des patients (IR, IH)
 - ▶ Permet d'**anticiper les interactions médicamenteuses** probables pour éviter les sur/sous-dosages

Objectifs du cours

- ▶ Décrire les différentes **phases de la pharmacocinétique** d'un médicament
- ▶ Présenter les principaux **paramètres pharmacocinétiques** et les aspects mathématiques permettant de les **quantifier**
- ▶ Présenter quelques exemples de **mise en application** de ces principes : IV bolus, IVC, relais PO

Rappels de pharmacocinétique

Systeme ADME

Rappels de pharmacocinétique – système ADME

- ▶ Lorsqu'un médicament est administré, 4 phases pharmacocinétiques peuvent être distinguées :
 - ▶ **A**bsorption
 - ▶ **D**istribution
 - ▶ **M**étabolisme
 - ▶ **E**xcrétion

} Elimination

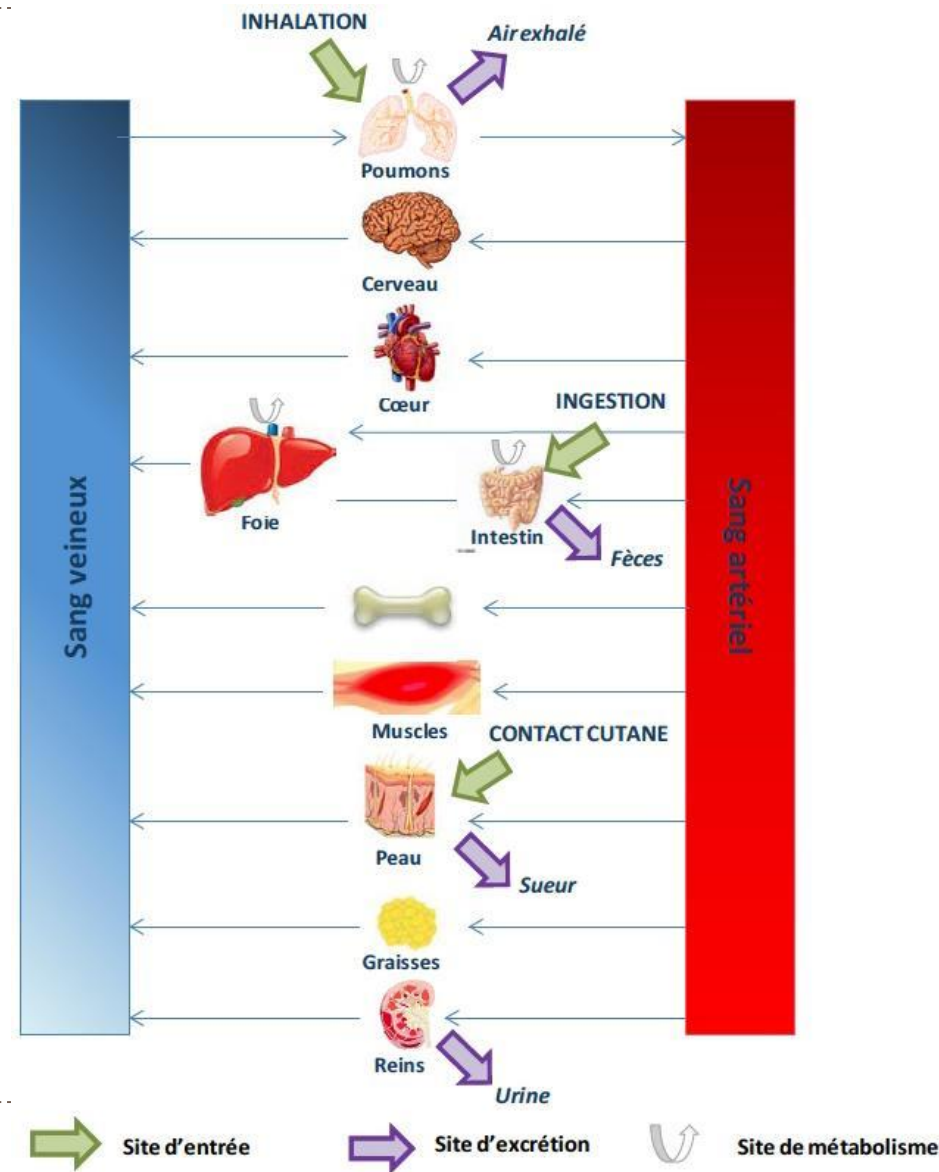
- ▶ Chaque médicament a ses propres caractéristiques ADME
 - ▶ dépendent des propriétés physico-chimiques (CPC) du principe actif, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration
 - ▶ **Absorption** : dépend de la **voie d'administration et des CPC** (SC, sublingual, rectal, IV, transdermique ...)
 - ▶ **Distribution** : dépend des **CPC** du médicament (tropisme tissu adipeux, passage BHE, liaison aux protéines, pompes d'efflux ...)
 - ▶ **Métabolisme** : dépend de la **voie d'administration et des CPC** (métabolisme intestinal, conjugaison des produits lipophiles ...)
 - ▶ **Excrétion** : dépend des **CPC** (excrétion urinaire inchangée, excrétion biliaire des métabolites, ...)

Rappels de pharmacocinétique – système ADME

- ▶ Il existe ainsi autant de profils PK que de médicaments, selon leurs propriétés
 - ▶ **Comment prévoir le comportement d'un médicament ?**
- quelques règles générales applicables qui permettent d'optimiser l'utilisation du médicament dans son aspect cinétique
- ▶ Principes généraux d'ADME (cf cours de PI)
 - ▶ Pharmacocinétique quantitative

Principes généraux d'ADME : absorption

- ▶ L'administration du médicament est suivie par **l'absorption (ou résorption)** par l'organisme et passage dans le flux sanguin
 - ▶ Absorption +/- importante, +/- rapide
 - ▶ Dépend de la voie d'administration
 - ▶ Dépend de la forme pharmaceutique
 - ▶ Dépend des CPC du médicament
- ▶ Fraction +/- importante de la dose administrée est absorbée
 - ▶ Fraction « biodisponible » (notée F)
 - ▶ Voie IV : $F = 100\%$
 - ▶ Voies extravasculaires : $F \leq 100\%$



Principes généraux d'ADME : absorption

- ▶ **BIODISPONIBILITÉ (F)** : fraction de la dose de principe actif administrée qui parvient sous forme inchangée dans la circulation générale. **F résulte de 2 phénomènes conjugués** :
 - ▶ **Absorption (A)** : un médicament est +/- absorbé selon ses CPC (transport passif selon le degré d'ionisation, la lipophilie) et les transporteurs spécifiques (transport actif : pompes d'influx et d'efflux) sur le site d'absorption.
 - ▶ **Effet de premier passage (EPP)** : le médicament une fois absorbé subit une transformation +/- importante avant son arrivée dans la circulation générale
 - ▶ Hépatique +++, intestinal, pulmonaire
 - Oui : Voie orale, voie rectale (en partie)
 - Non : voie IV, IM, SC, sublinguale
- ▶ biodisponibilité totale **$F = F_{Abs} \times F_{EPP}$**
 - ▶ Ex : un médicament donné PO n'est absorbé qu'à 50% et subit 30% de dégradation par effet de premier passage hépatique, quelle est sa biodisponibilité ?
 - ▶ $F = 0,5 \times (1-0,3) = 0,5 \times 0,7 = 0,35$ soit 35%

Principes généraux d'ADME : distribution

- ▶ **VOLUME DE DISTRIBUTION (V_d)** : volume **fictif** dans lequel la dose administrée devrait être diluée pour être à la même concentration que dans le plasma.
 - ▶ Permet de caractériser la distribution du médicament dans l'organisme. Plus V_d est grand, plus le médicament diffuse dans les tissus et/ou plus il est lié aux protéines plasmatiques.
 - ▶ Ex : posaconazole (antifongique), dose = 300mg, C plasmatique = 1 mg/L. $V_d = \text{Dose}/C = 300L \Leftrightarrow$ forte diffusion dans les tissus.
- ▶ Le plus souvent, quand V_d est grand, le médicament est à élimination lente (risque d'accumulation et de surdosage) et l'EER peu efficace.
- ▶ Au contraire, plus V_d est proche du volume plasmatique, plus l'élimination est rapide et l'EER possible.
- ▶ Le V_d dépend également de la **FRACTION LIBRE (f_u)** du médicament, c-à-d la fraction qui n'est pas liée aux protéines plasmatiques
 - ▶ f_u est la fraction **pharmacologiquement active** du médicament
 - ▶ f_u est la fraction filtrée par le glomérule

Principes généraux d'ADME : métabolisme

- ▶ **METABOLISME** : biotransformation du médicament par l'organisme
 - ▶ Le métabolisme est 1 des 2 formes d'élimination possibles avec l'excrétion
 - ▶ **Métabolite** = molécule résultant du métabolisme
 - ▶ Objectif : transformer le mdt en métabolite plus hydrophile qui sera excrété

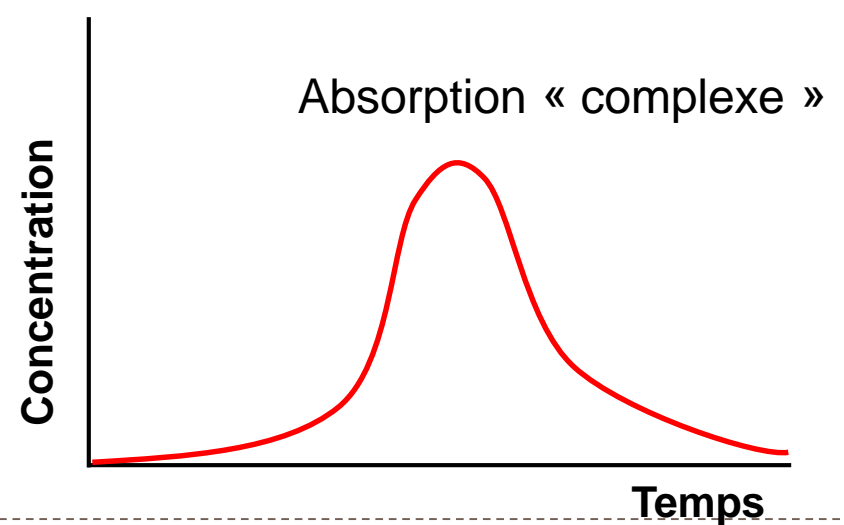
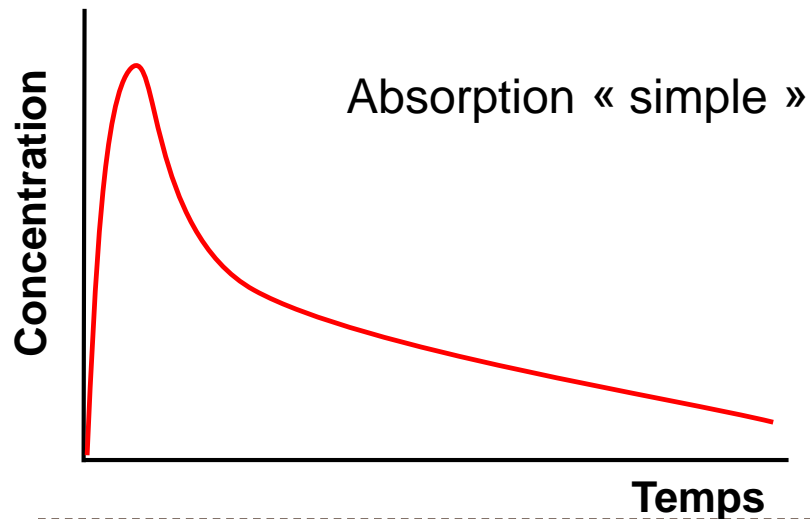
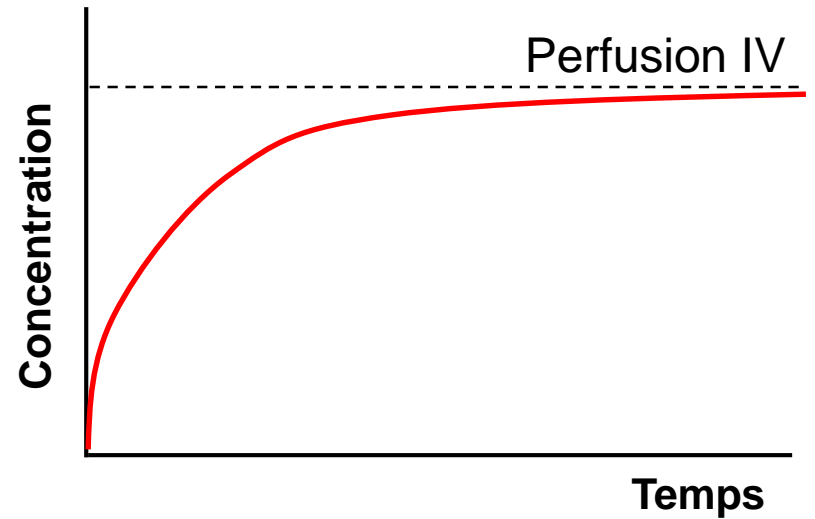
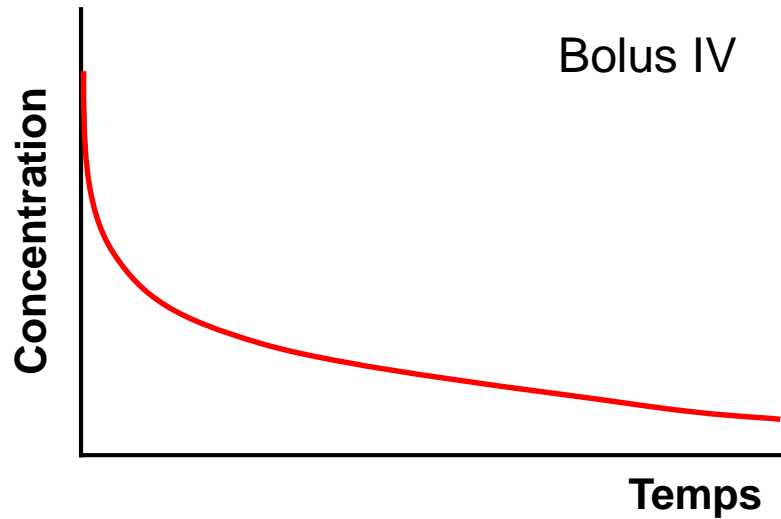
 - ▶ Le(s) métabolite(s) peu(ven)t être actif(s) pharmacologiquement ou inactif(s)
 - ▶ Transformation en métabolite inactif = métabolisme **détoxifiant**
 - ▶ Transformation en métabolite actif = métabolisme **activateur** (valganciclovir, aspirine, codéine)
 - ▶ Transformation en métabolite toxique = métabolisme **toxifiant** (paracétamol, éthanol)

- ▶ **Principaux organes impliqués : foie et intestin**
 - ▶ Administration per os : résorption par la bordure en brosse et passage dans les veines intestinales et coliques → veines mésentériques → veine porte hépatique
 - ▶ Bordure en brosse contient de nombreux transporteurs d'efflux ⇔ réduction absorption
 - ▶ Entérocytes et hépatocytes sont riches en enzymes du métabolisme dont les enzymes de la famille des **cytochromes P450 (CYP450)** ⇔ **effet de premier passage**
 - ▶ Les CYP450 sont sensibles au phénomènes d'**induction** (↗ activité) et d'**inhibition** (↘ activité) enzymatique ⇔ source **d'interactions médicamenteuses**

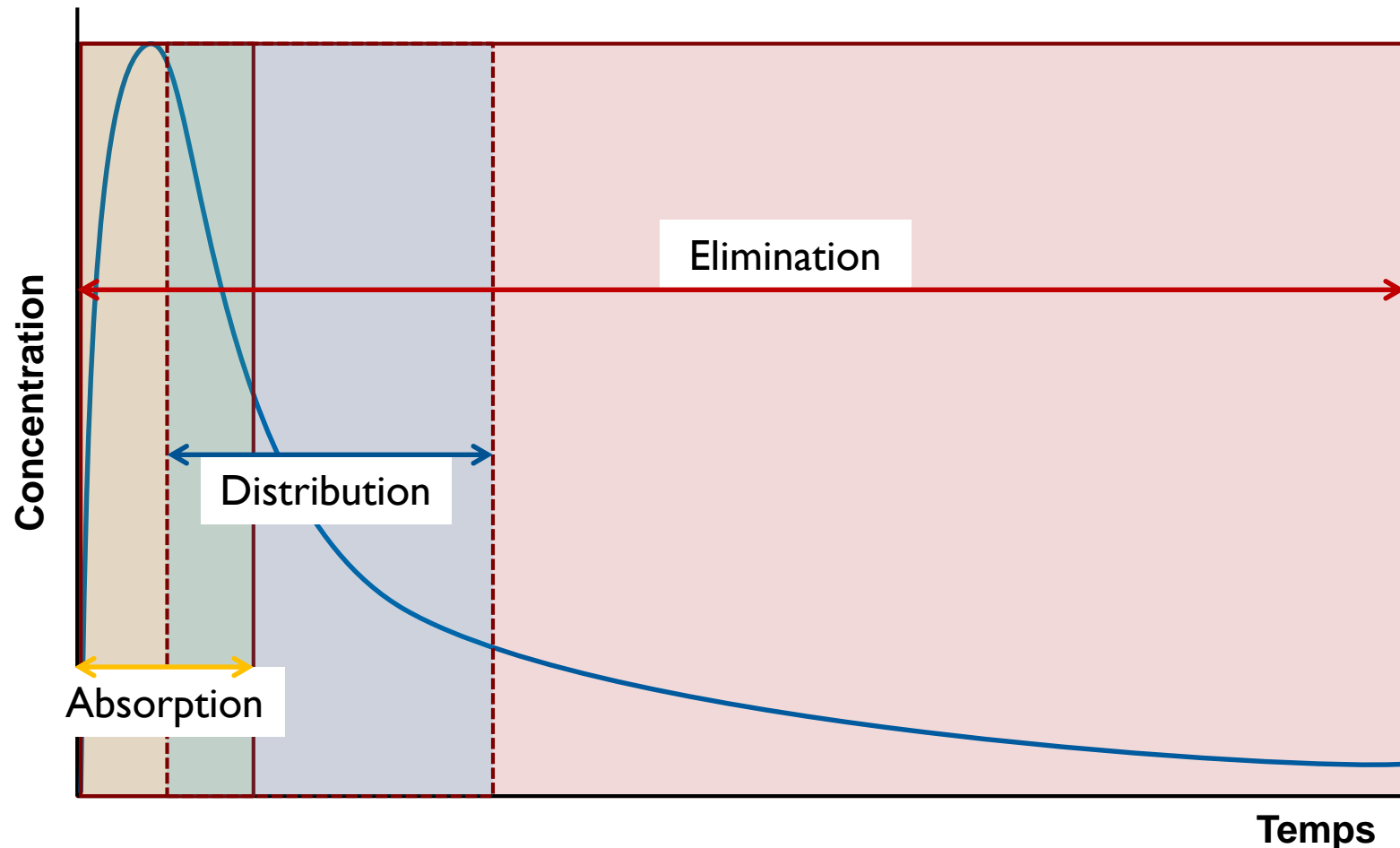
Principes généraux d'ADME : excrétion

- ▶ **EXCRETION** : évacuation du médicament hors de l'organisme
 - ▶ L'excrétion est la seconde forme d'élimination avec le métabolisme
 - ▶ **Deux voies d'excrétion majoritaires : rénale et biliaire**
 - ▶ **Rénale** : sous forme inchangée > métabolites
 - ▶ **Biliaire** : métabolites (conjugués)
- ▶ L'excrétion rénale est la résultante de 3 phénomènes :
 - ▶ **Filtration** : ne concerne que la f_u , $PM < 60\ 000\ Da$
 - ▶ **Sécrétion** : par transport actif
 - ▶ **Réabsorption** : active ou passive, formes non-ionisées uniquement
- ▶ **Métabolisme + excrétion = élimination**, c-à-d disparition du mdt de l'organisme
 - ▶ Quantification de la vitesse d'élimination :
 - ▶ **Clairance (CL)**
 - ▶ **Demi-vie ($t_{1/2}$)**

Principes généraux d'ADME : courbe d'évolution des concentrations au cours du temps



Principes généraux d'ADME : courbe d'évolution des concentrations au cours du temps

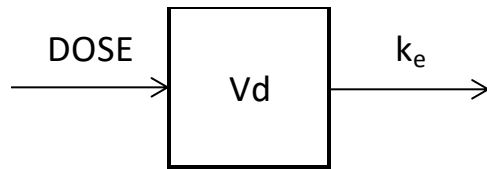


Pharmacocinétique quantitative

Principes de pharmacocinétique non compartimentale

Pharmacocinétique quantitative

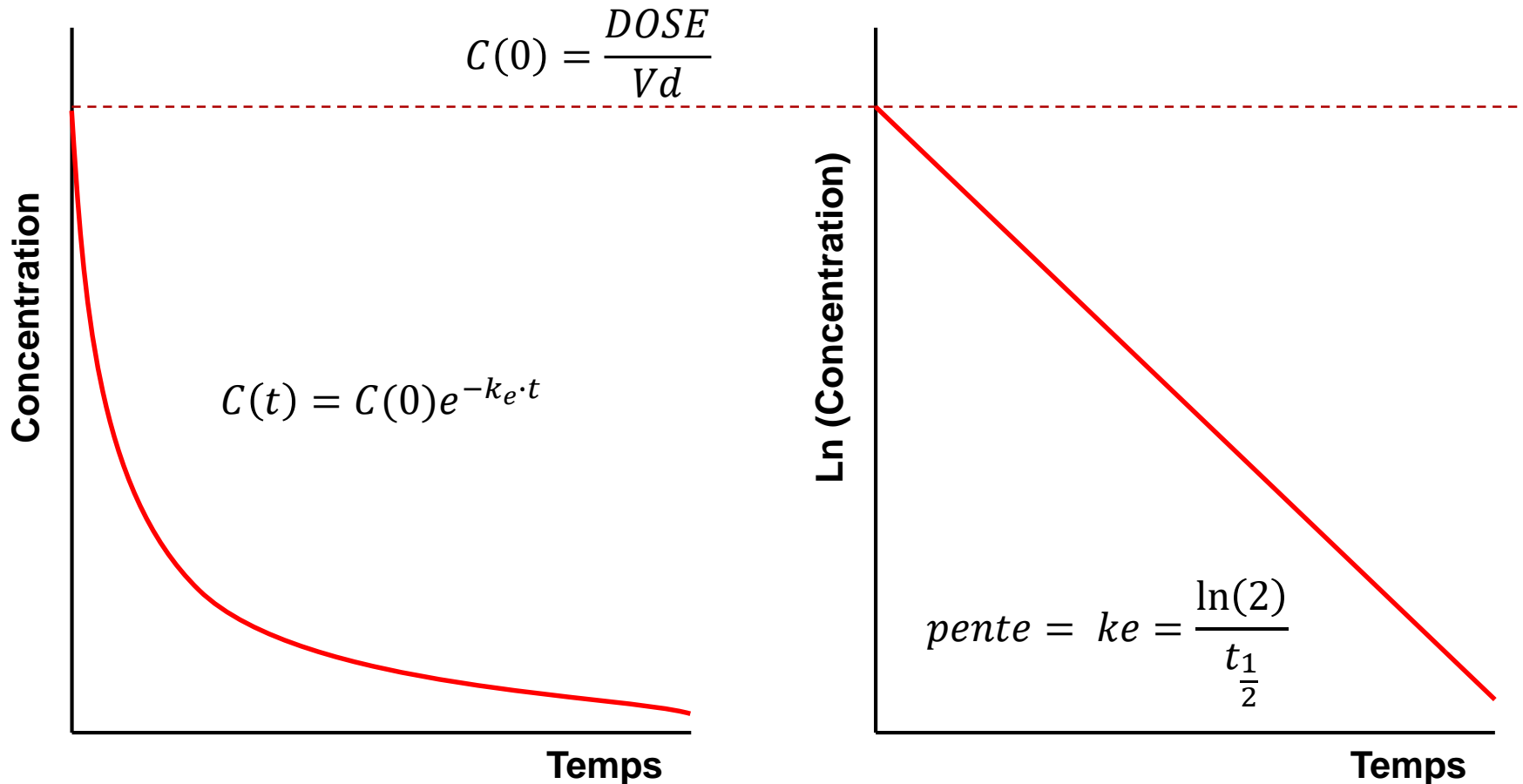
- ▶ L'ensemble des phénomènes d'ADME sont quantifiables ⇔ **PK quantitative**
 - ▶ quantifier les phénomènes PK et estimer les caractéristiques individuelles du patient
 - ▶ Aide à la prise de décision : posologie, dose, adaptation *a priori* ou *a posteriori*
 - ▶ Bon usage : prédiction des interactions probables, choix de la voie d'administration ...
- ▶ PK quantitative basée sur une observation simple : la **théorie compartimentale**
 - ▶ Mdt est administré à une dose donnée dans un compartiment d'un volume donné ⇔ calcul d'une concentration
 - ▶ Elimination est proportionnelle à la concentration ⇔ vitesse d'E° proportionnelle à la C° soit :



$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = -k_e \cdot C \\ C(0) = \frac{DOSE}{Vd} \end{cases} \leftrightarrow C(t) = \frac{DOSE}{Vd} e^{-k_e \cdot t}$$

Pharmacocinétique quantitative : bolus IV

- ▶ Résolution de l'équation différentielle \Leftrightarrow définition des paramètres PK utiles en pratique courante



Pharmacocinétique quantitative : bolus IV

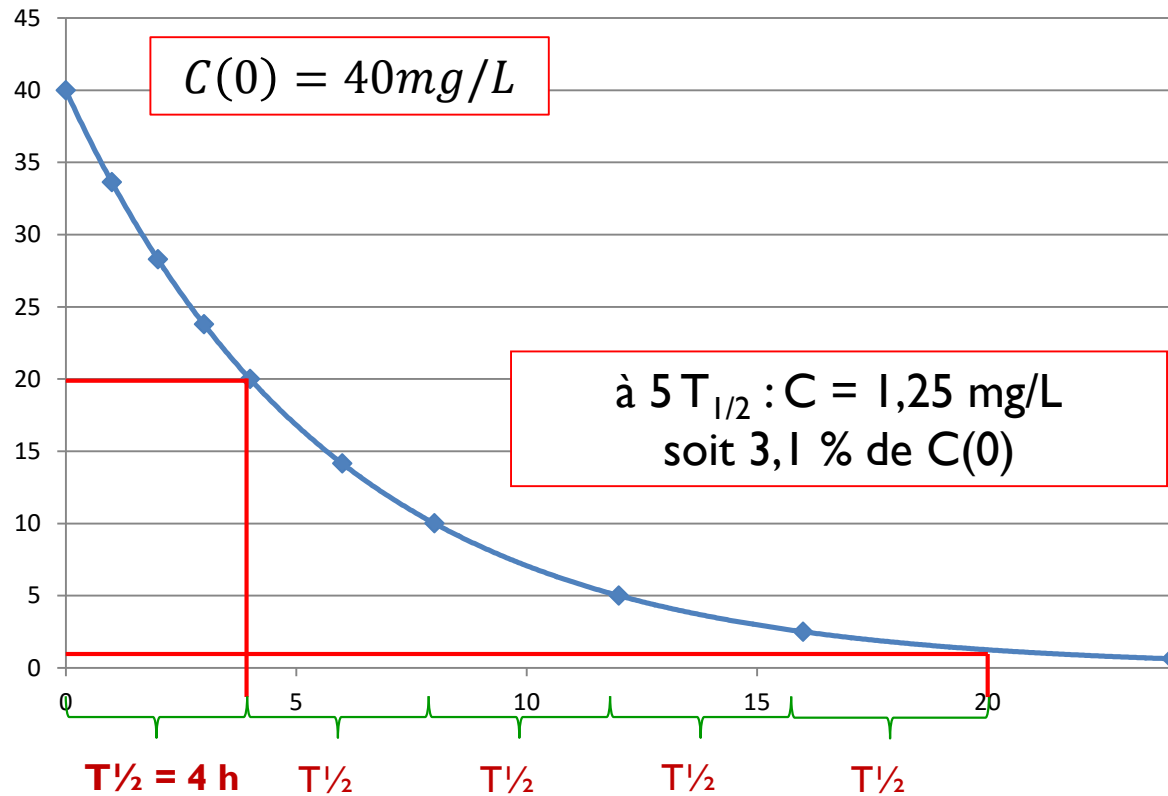
▶ Exemple :

- ▶ On souhaite administrer un antibiotique en bolus
- ▶ RCP :
 - ▶ $C_{\text{max-cible}} = 40 \text{ mg/L}$
 - ▶ $V_d = 0,14 \text{ L/kg}$ (patient = 70kg)
 - ▶ $T_{1/2}$ chez le normoréal = 4h
- ▶ Dose à administrer ?
- ▶ Temps théorique nécessaire pour l'élimination ?

Pharmacocinétique quantitative : bolus IV

$$V_d = 0,14 \times 70 = 9,8L$$

$$DOSE = 40 \times 9,8 = 408 \text{ mg}$$



Pharmacocinétique quantitative : caractérisation de l'élimination

▶ **Demi-vie ($t_{1/2}$)**

- ▶ Temps nécessaire pour diviser la concentration sérique par 2
- ▶ En règle générale, on considère qu'il faut 5 demi-vies pour éliminer totalement (97%) un mdt

▶ **Clairance**

- ▶ Quantité de sang épurée d'une substance par unité de temps
- ▶ Permet de caractériser l'élimination du mdt

$$CL = k_e \times Vd = \frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}}} \times Vd$$

$$CL_{tot} = \sum CL_{organes} = CL_{rénale} + CL_{hépatique} + \dots + CL_{organe\ x}$$

Pharmacocinétique quantitative : élimination rénale

▶ **Élimination rénale :**

▶ **Filtration + sécrétion + réabsorption**

- ▶ Comparaison à la clairance de la créatinine ⇔ renseigne sur les processus impliqués

$$Cl_R = Cl_{filtration} + Cl_{sécrétion} - Cl_{réabsorption}$$

- ▶ Seule la fraction libre est filtrée :

$$Cl_{filtration} = DFG \times f_u$$

- ▶ Si mdt à E° rénale exclusive :

- ▶ $CL_R > CL_{creat}$ ⇔ existence d'une sécrétion active
- ▶ $CL_R < CL_{creat}$ ⇔ existence d'une réabsorption
- ▶ $CL_R \approx CL_{creat}$ ⇔ filtration exclusive ou sécrétion + réabsorption qui se compensent

- ▶ Lorsque le mdt est à E° rénale exclusive, une adaptation de posologie est à prévoir en cas d'IR
- ▶ Souvent en cas d'E° mixte rénale + hépatique, une voie compense l'autre

Pharmacocinétique quantitative : élimination hépatique

- ▶ La **clairance hépatique** est la résultante du **débit sanguin hépatique** Q_H , de l'activité enzymatique (ou **clairance intrinsèque**) et du **degré de fixation aux protéines plasmatiques**

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

- ▶ Avec

$$E_H = \frac{Ca - Cv}{Ca} = \frac{f_u \times Cl_{int}}{Q_H + (f_u \times Cl_{int})}$$

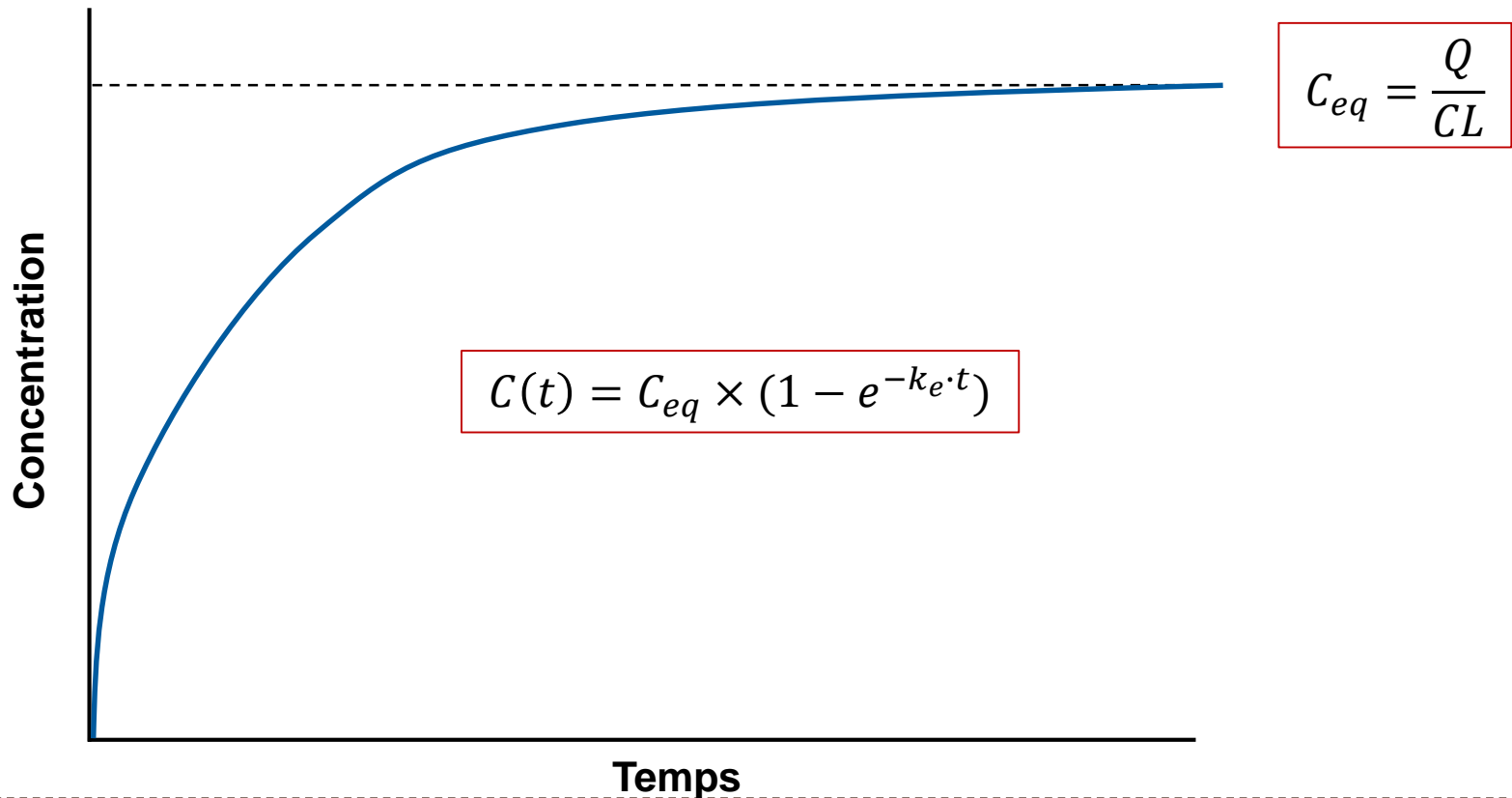
$$0 < E_H < 1$$

- ▶ Le **coefficient d'extraction** E_H :

- ▶ Fraction de la concentration qui est « extraite » par le foie \Leftrightarrow fraction du mdt qui ressort après passage hépatique
- ▶ Plus E_H est grand, plus la clairance ne dépend que du débit sanguin hépatique \Leftrightarrow peu de sensibilité aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques et aux variations de LPP
- ▶ Plus E_H est petit \Leftrightarrow plus Q_H est négligeable devant $f_u \times Cl_{int}$ \Leftrightarrow si la fraction liée ou la clairance intrinsèque changent, la clairance hépatique change \Leftrightarrow sensibilité aux modifications d'activité enzymatique et de LPP

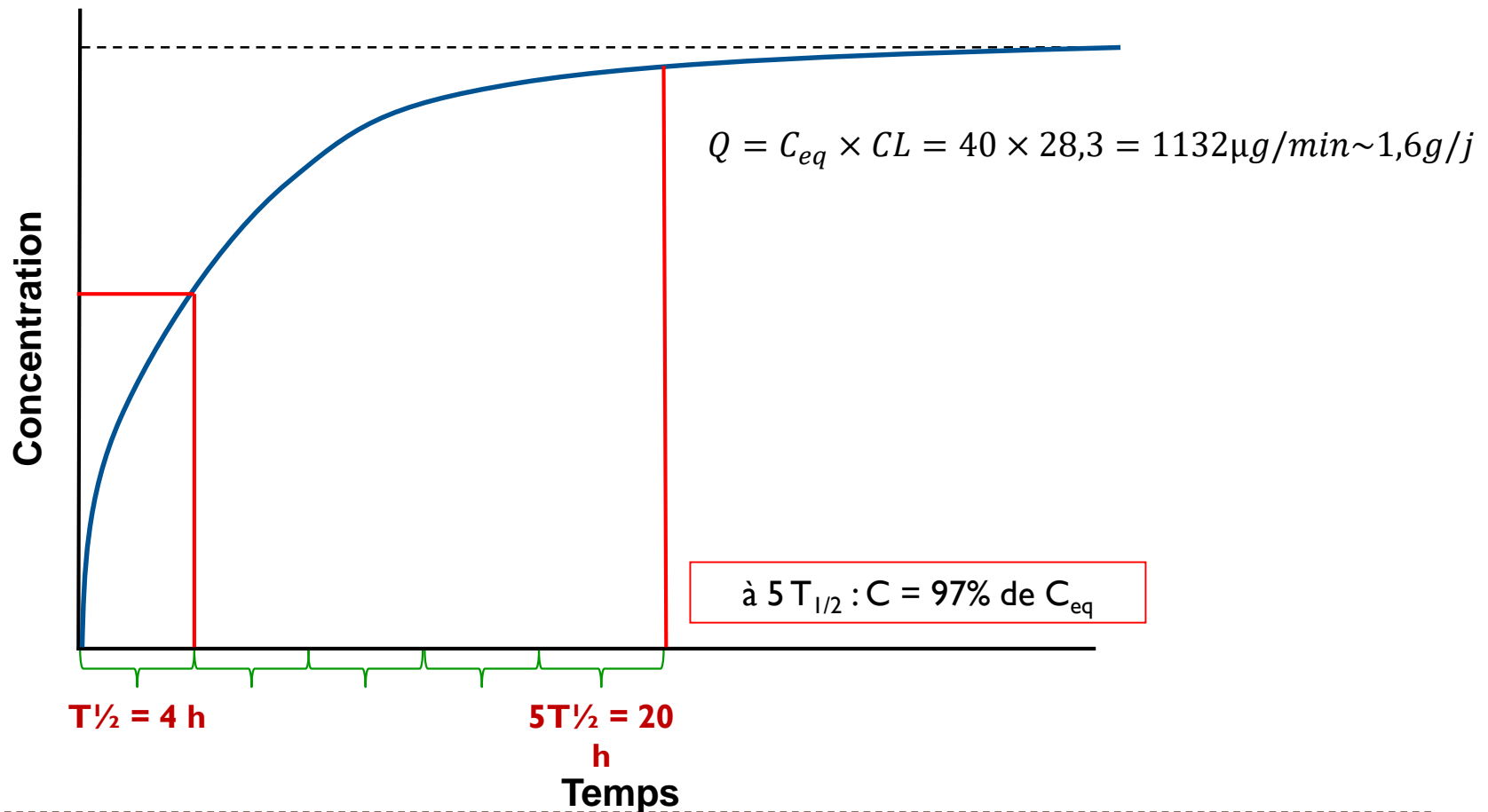
Pharmacocinétique quantitative : perfusion IV

- ▶ Revenons à notre antibiotique. Le sénior vous dit qu'il est « temps-dépendant », et vous conseille donc de le passer en **IVSE** plutôt qu'en bolus.
 - ▶ Quel **débit Q** administrer pour une concentration à l'équilibre C_{eq} de 40 µg/mL ?
 - ▶ En combien de temps obtient-on C_{eq} ?



Pharmacocinétique quantitative : perfusion IV

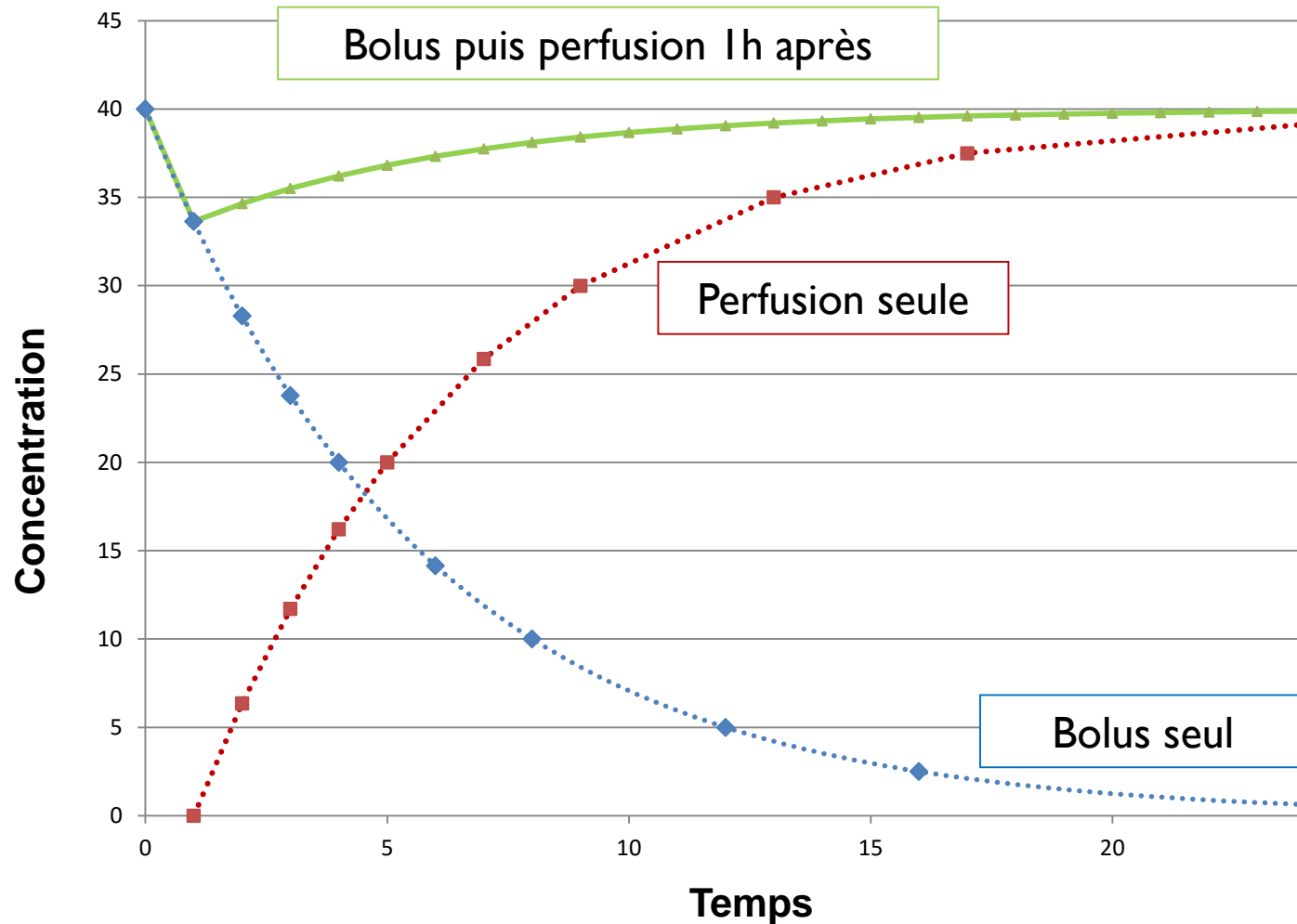
$$CL = k_e \times Vd = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}} \times Vd = \frac{0,693}{4} \times 9,8 = 28,3 \text{ mL/min}$$



Pharmacocinétique quantitative : perfusion IV

- ▶ **Concentration à l'équilibre C_{eq}** dépend de :
 - ▶ **Débit de perfusion Q** en qté de mdt / unité de temps
 - ▶ Augmenter la dose \Leftrightarrow augmenter C_{eq}
 - ▶ Diviser la dose par 2 en doublant le débit \Leftrightarrow même C_{eq}
 - ▶ **Clairance du mdt CL**
 - ▶ Si la CL diminue \Leftrightarrow C_{eq} augmente et réciproquement
- ▶ Vitesse d'obtention de **C_{eq}** dépend de **Vd et de CL**
 - ▶ Plus le médicament est fortement distribué, plus le temps pour obtenir l'équilibre est **long**
 - ▶ Plus le médicament est rapidement éliminé, plus le temps pour obtenir l'équilibre est **court**
- ▶ Pour obtenir rapidement C_{eq} : utiliser une **dose de charge**
 - ▶ Permet d'obtenir directement C_{eq} en calculant $Dose = C_{eq} \times Vd$
 - ▶ Puis maintenir C_{eq} avec un débit de perfusion $Q = C_{eq} \times CL$

Pharmacocinétique quantitative : perfusion IV avec dose de charge



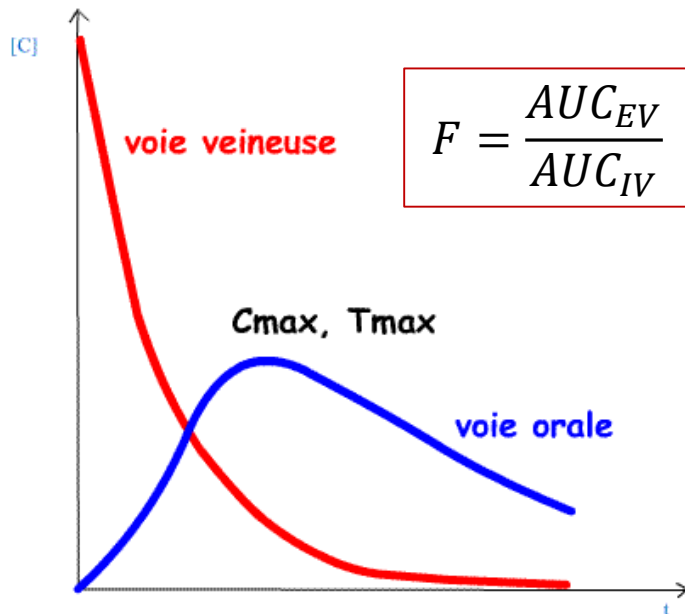
Pharmacocinétique quantitative : administration extravasculaire

► Paramètres importants pour caractériser les voies EV :

- **C_{max}** : concentration max
- **T_{max}** : temps nécessaire pour obtenir la C_{max}
- **AUC** (ou ASC en français) : exposition au mdt

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

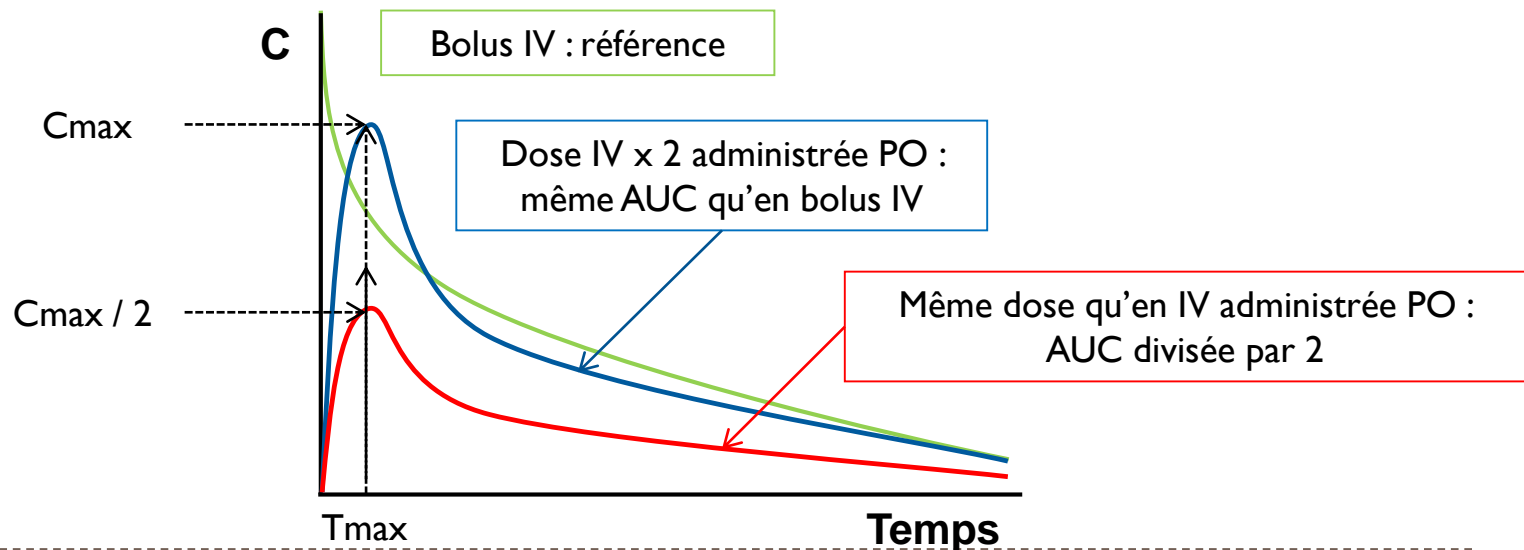
- Par définition, F par voie IV = 100% ⇔ référence
- On en déduit :



- **F permet de déterminer la dose à administrer lors d'un relais IV - EV**

Pharmacocinétique quantitative : relais IV-PO

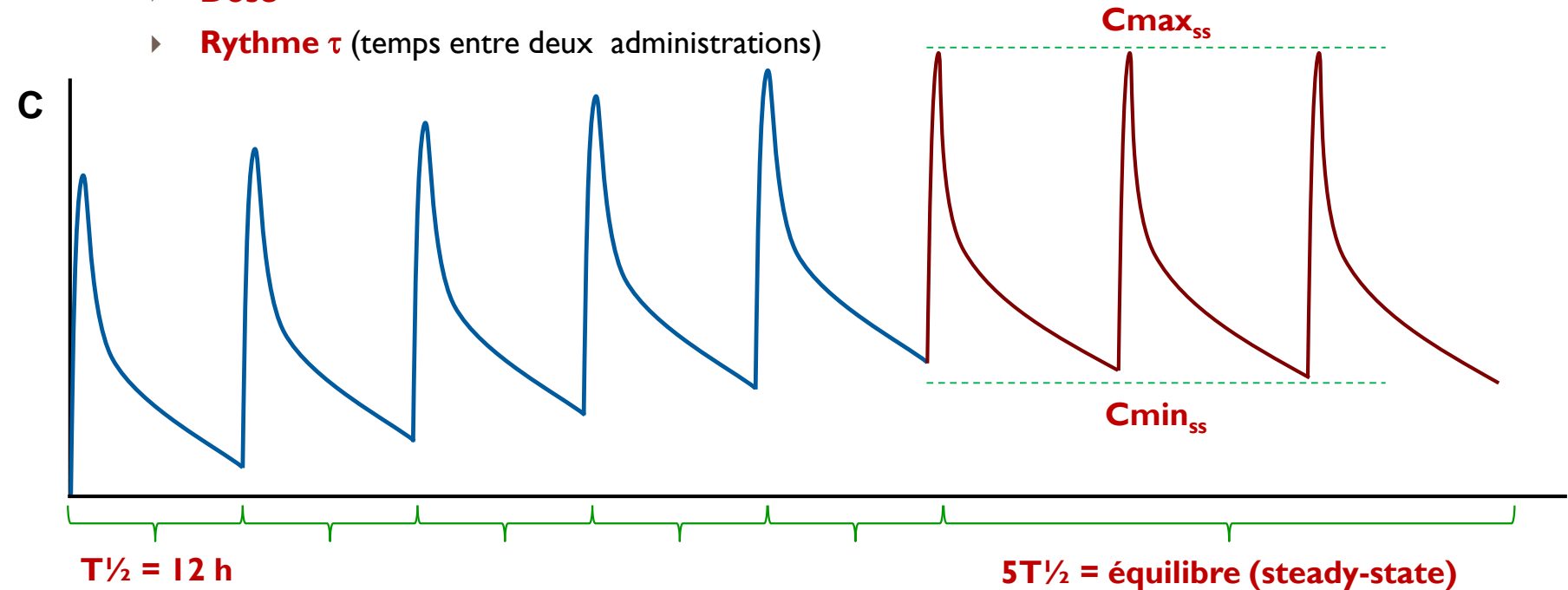
- ▶ On souhaite effectuer un relais per os d'un mdt administré par voie IV
 - ▶ RCP : biodisponibilité du mdt PO = 50%
- ▶ Quelle dose administrer ?
 - ▶ Exposition est souvent le meilleur marqueur de l'efficacité / la toxicité
 - ▶ Objectif : obtenir la même exposition \Leftrightarrow la même AUC
 - ▶ Tenir compte de la biodisponibilité dans le choix de la dose PO
 - ▶ $AUC_{PO} = F \times AUC_{IV}$, il faut donc doubler la dose PO pour le relais



Pharmacocinétique quantitative : administrations multiples

► Paramètres des administrations répétées :

- **Dose**
- **Rythme τ** (temps entre deux administrations)



- C_{min} et C_{max} augmentent régulièrement jusqu'à obtention de l'équilibre (97% à 5 demi-vies)
- Si Dose \nearrow et $\tau = \Leftrightarrow C_{\text{max}}$ et C_{min} \nearrow , t d'équilibre =
- Si Dose \nearrow et $\tau \nearrow \Leftrightarrow C_{\text{max}}$ \nearrow et C_{min} \searrow , t d'équilibre =
- Si CL $\searrow \Leftrightarrow C_{\text{max}}$ et C_{min} \nearrow , t d'équilibre \nearrow

Ce qu'il faut retenir, mots-clés

- ▶ Les 4 grandes phases du système ADME
 - ▶ **Absorption** ou **résorption**
 - ▶ **Distribution**
 - ▶ **Elimination** = **Métabolisme** + **excrétion**
- ▶ Grandes caractéristiques PK d'un médicament et les moyens de les quantifier
 - ▶ **Clairance** CL
 - ▶ **Volume de distribution** Vd
 - ▶ **Demi-vie** $t_{1/2}$
 - ▶ **Biodisponibilité** F
 - ▶ **Exposition** AUC ou ASC
- ▶ Caractéristiques principales des voies d'administration courantes
 - ▶ **Bolus** IV : **C0** immédiate, décroissance exponentielle des concentrations
 - ▶ **Perfusion** IV : **Ceq**, influence du débit, intérêt de la **dose de charge**
 - ▶ Voies extravasculaire : prendre en compte la biodisponibilité, notions de **Cmax** et **Tmax**
 - ▶ Changements de posologie : influence de la **dose** et du **rythme** d'administration
 - ▶ La loi des 5 demi-vies pour l'élimination et **l'équilibre PK**