

# Introduction à la pharmacocinétique

F Puisset  
IFSI Toulouse  
11/12/2012

# PLAN

1 Introduction

2 Description du système LADME

3 Aspect « quantitatif » de la pharmacocinétique, principaux paramètres pharmacocinétiques

4 PK et posologies

5 Sources de variabilité inter-individuelle des paramètres PK

# PLAN

1 Introduction

2 Description du système LADME

3 Aspect « quantitatif » de la pharmacocinétique, principaux paramètres pharmacocinétiques

4 PK et posologies

5 Sources de variabilité inter-individuelle des paramètres PK

# 1) INTRODUCTION

- Pharmacocinétique (PK): discipline qui a pour objet l'étude descriptive et quantitative du devenir du médicament (ou xénobiotique) dans l'organisme.

↔ effet de l'organisme sur le médicament

- Pharmacodynamique = effet du médicament sur l'organisme

- Relation PK/pharmacodynamique = lien entre le comportement d'une molécule dans l'organisme et son effet

# PLAN

1 Introduction

2 Description du système LADME

3 Aspect « quantitatif » de la pharmacocinétique, principaux paramètres pharmacocinétiques

4 PK et posologies

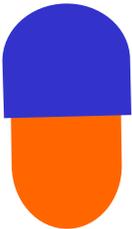
5 Sources de variabilité inter-individuelle des paramètres PK

6 Études PK et développement des médicaments

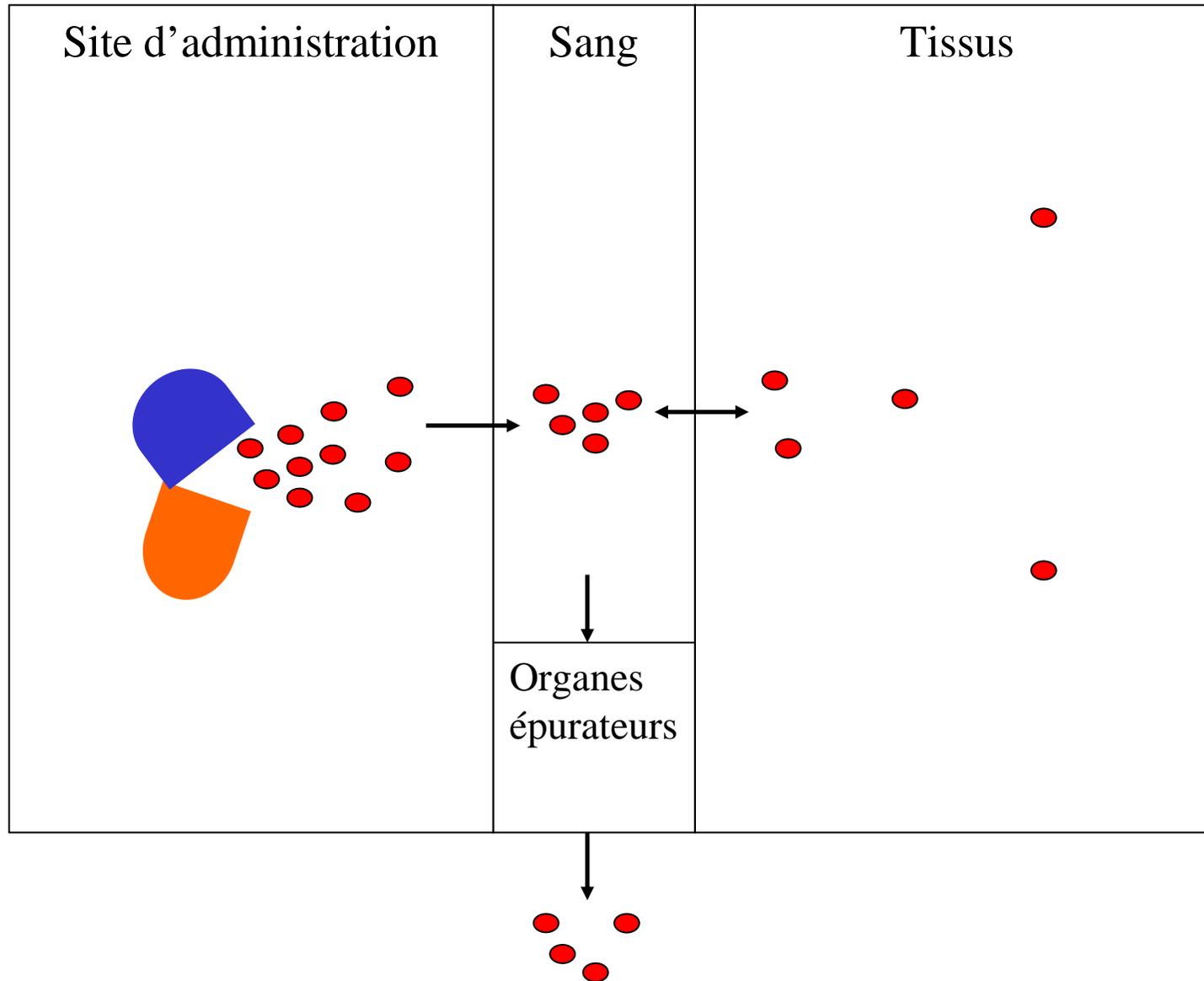
7 Études PK des médicaments déjà commercialisés

8 Méthodes d'étude PK

## 2) Libération Absorption Distribution Métabolisme Excrétion (LADME)

Site d'administration  	Sang	Tissus
	Organes épurateurs	

## 2) LADME



## 2.1) LADME

# Voies d'administration

- Voies parentérales:

- **Intravasculaires:**

- Intraartérielle
- Intraveineuse

- **Extravasculaires:**

- Intramusculaire
- sous cutanée
- Intra-dermique

- Voies non parentérales:

- Pulmonaire

- Orale

- Nasale - oculaire

- Perlinguale - sublinguale

- Cutanée, percutanée

- Rectale...

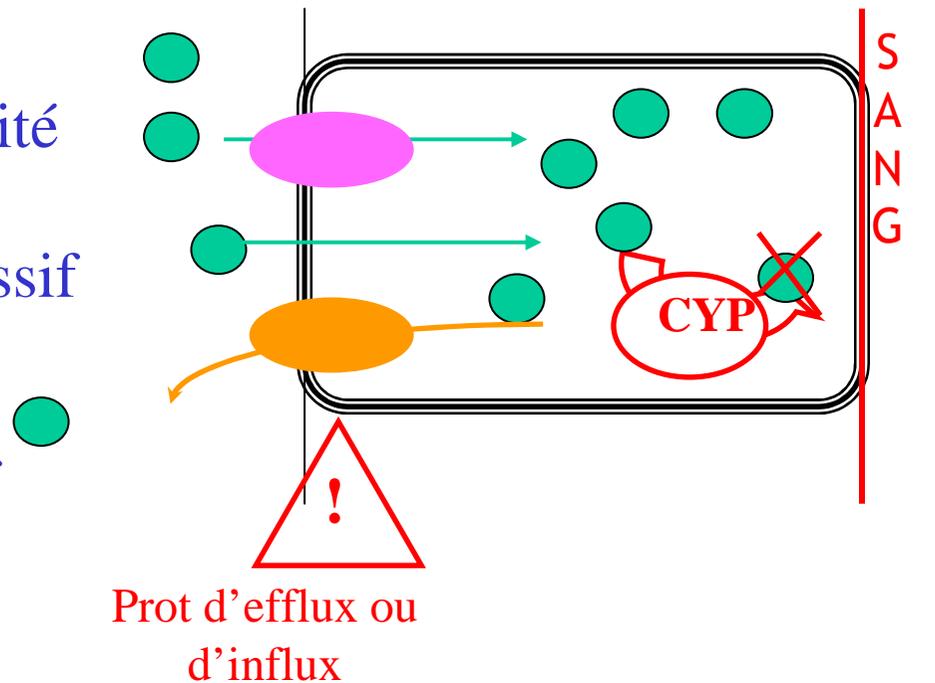
## 2.2) LADME : Absorption

- 3 mécanismes:

Transport facilité

Transport passif

Transport actif



## 2.2) LADME : Absorption

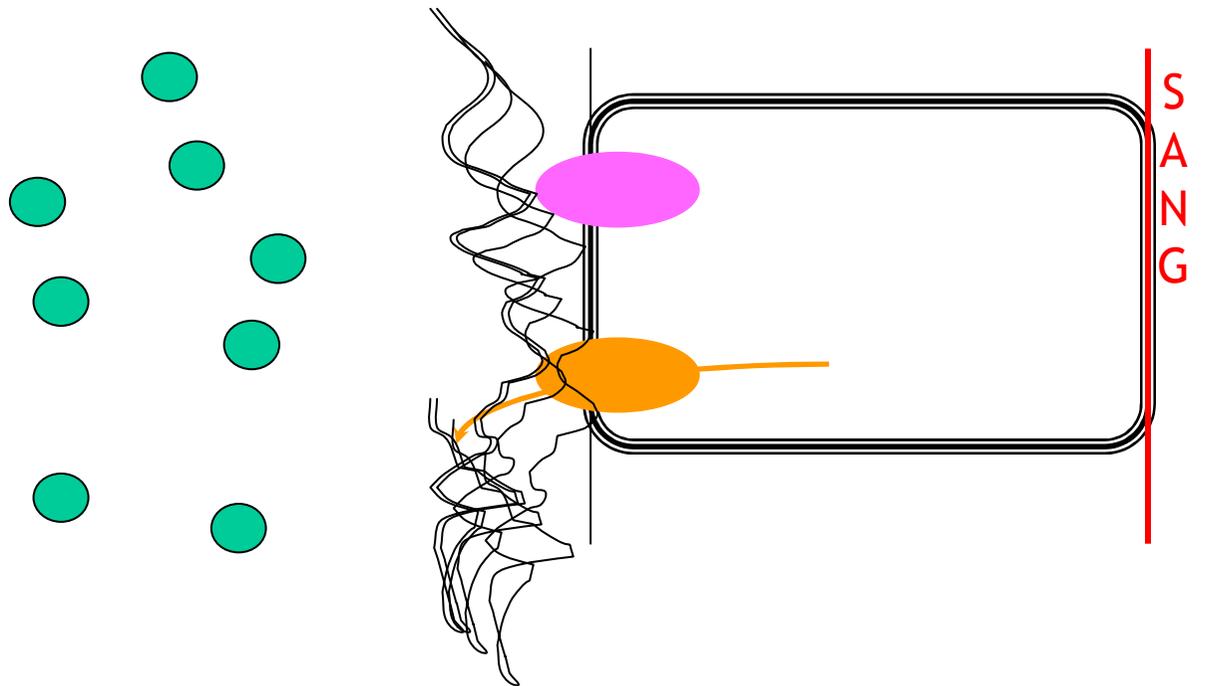
### Remarques :

- Les grosses molécules ne peuvent pas être absorbées ex : insulines, héparines, protéines (anticorps..)
- La diffusion à travers les membranes cellulaires nécessite un caractère lipophile des molécules :
  - Les molécules hydrophiles ne sont pas absorbées par voie orale (ex : aminosides)
  - Les médicaments injectables sont en général des sels hydrosolubles des médicaments : un médicament sous forme injectable ne sera pas nécessairement absorbé par voie orale !!

## 2.2) LADME : Absorption

Remarques:

Une barrière physique limite l'absorption



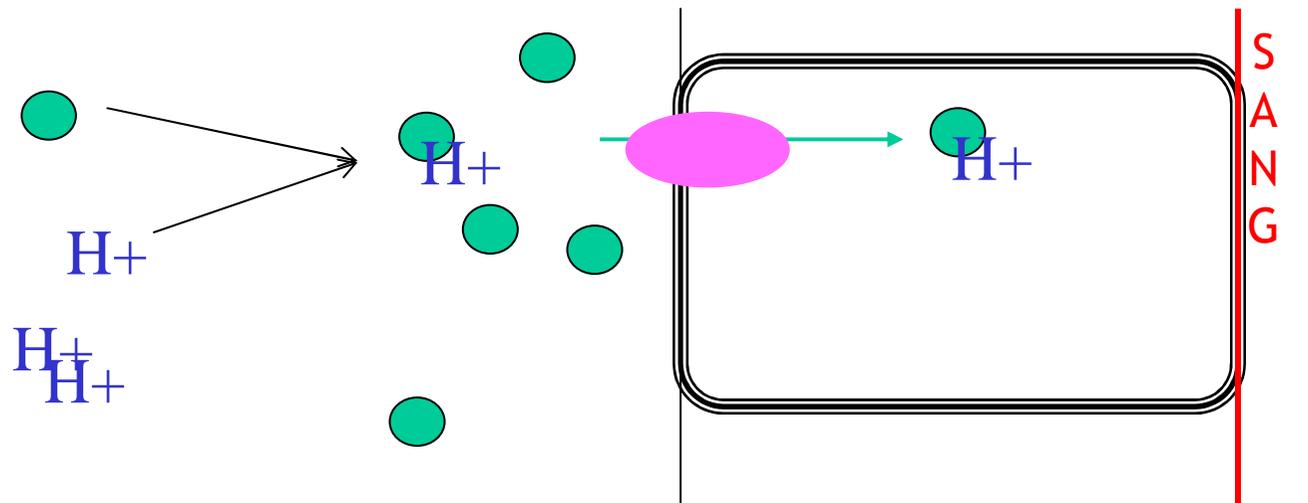
Respecter un délais de 2 heures entre pansements  
gastriques et autres médicaments !

La prise de certains médicaments pendant le repas peut  
modifier leur absorption !!

## 2.2) LADME : Absorption

- Remarque :

Il existe des transports dépendants de l'acidité digestive

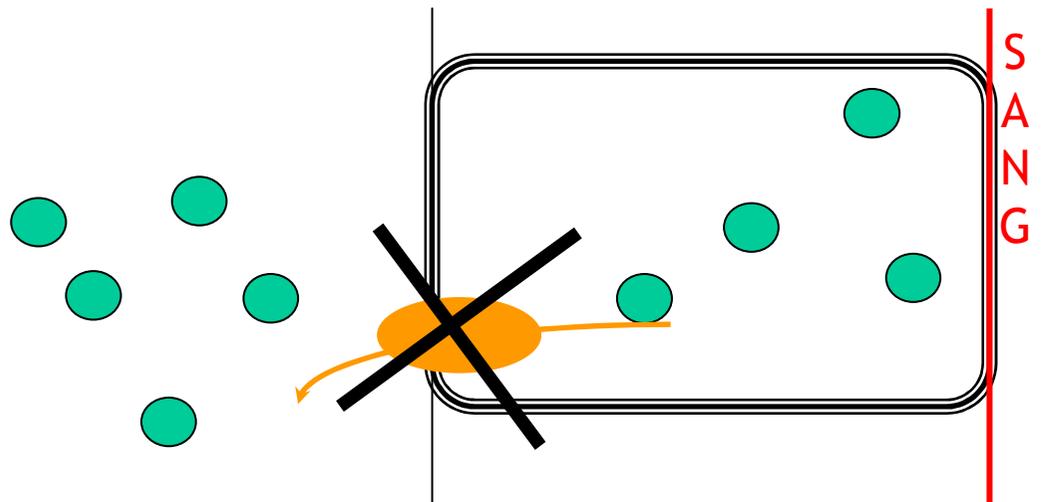


⇒ Si diminution de l'acidité digestive (ex antisécrétoires) diminution de l'absorption : préférer l'utilisation de pansements gastriques en respectant le délai de 2 heures

## 2.2) LADME : Absorption

### Remarques :

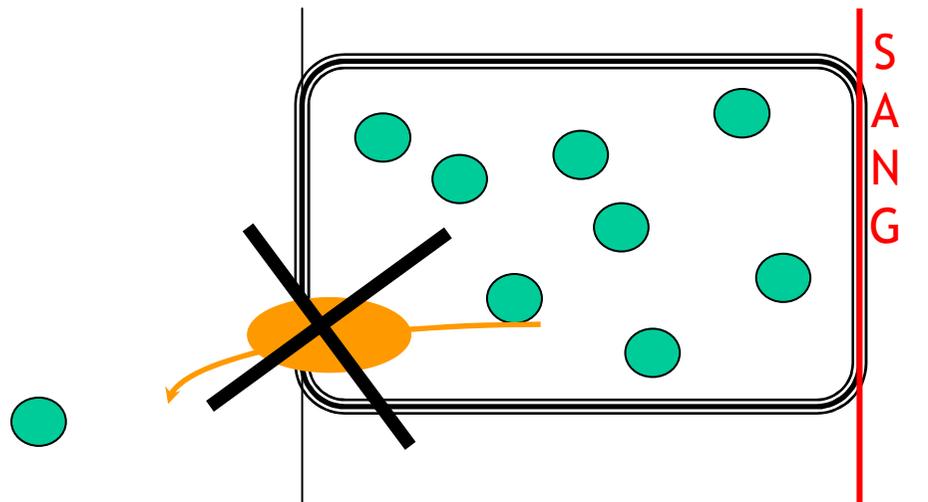
- Les protéines d'efflux s'opposent à l'absorption
- Elles sont soumises à l'influence d'inducteurs ou d'inhibiteurs : des composés peuvent interférer sur l'absorption
- Ex jus de pamplemousse inhibe les protéines d'efflux



## 2.2) LADME : Absorption

### Remarques :

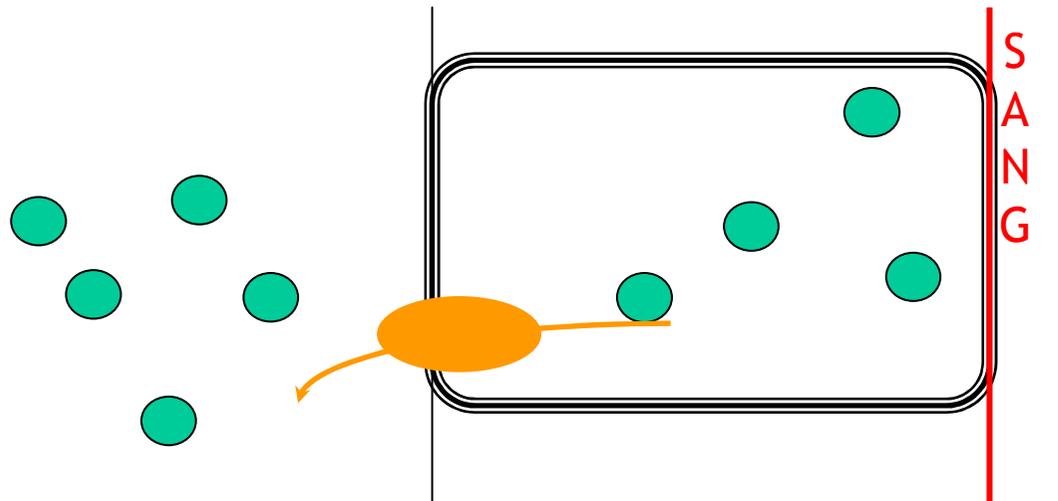
- Les protéines d'efflux s'opposent à l'absorption
- Elles sont soumises à l'influence d'inducteurs ou d'inhibiteurs : des composés peuvent interférer sur l'absorption
- Ex jus de pamplemousse inhibe les protéines d'efflux = augmente l'absorption



## 2.2) LADME : Absorption

### Remarques :

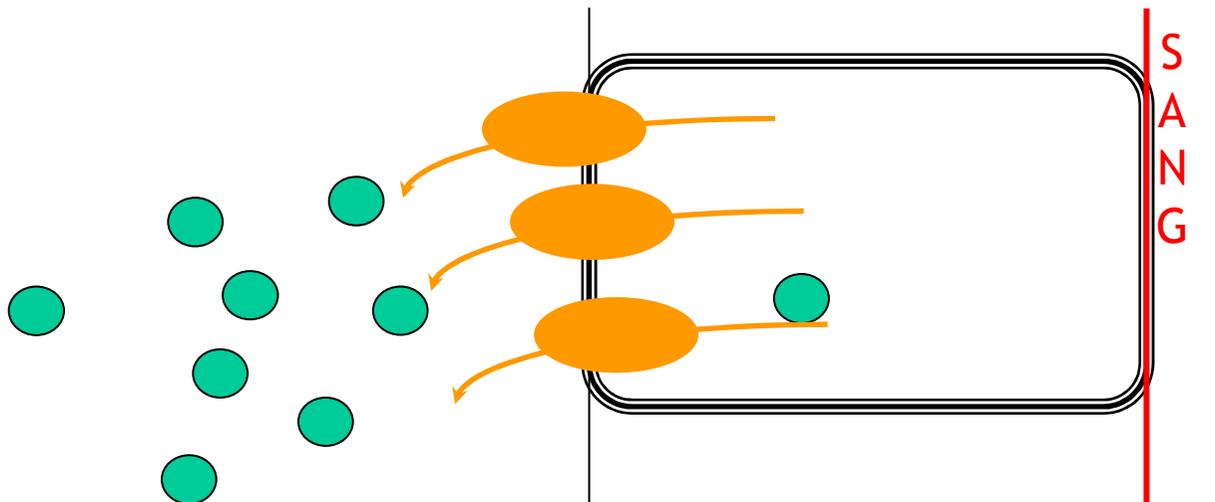
- Les protéines d'efflux s'opposent à l'absorption
- Elles sont soumises à l'influence d'inducteurs ou d'inhibiteurs : des composés peuvent interférer sur l'absorption
- Ex Millepertuis = inducteur de protéines d'efflux



## 2.2) LADME : Absorption

### Remarques :

- Les protéines d'efflux s'opposent à l'absorption
- Elles sont soumises à l'influence d'inducteurs ou d'inhibiteurs : des composés peuvent interférer sur l'absorption
- Ex Millepertuis = inducteur de protéines d'efflux = diminue l'absorption



## 2.2) LADME : Absorption hors voie orale (résorption)

Exemples voies Sous Cutanée et Intra Musculaire : médicament administré en dehors de la circulation sanguine : nécessité d'être résorbé pour atteindre le sang

Alternative à la voie IV (ambulatoire++, pas de voie veineuse) et orale (produits non résorbés per os, infection sévère)

Résorption en général rapide (sauf suspensions et solutions huileuses)

Facteurs limitants :

Flux sanguin diminué quand : patient alité, état de choc, patient obèse, froid

Flux augmenté si chaleur au point d'injection

Résorption différente selon les sites d'injection :

Epaule > Fesse et cuisses

## 2.3) LADME : voie orale Effet de premier passage hépatique

Voie orale :

absorption

métabolisme hépatique

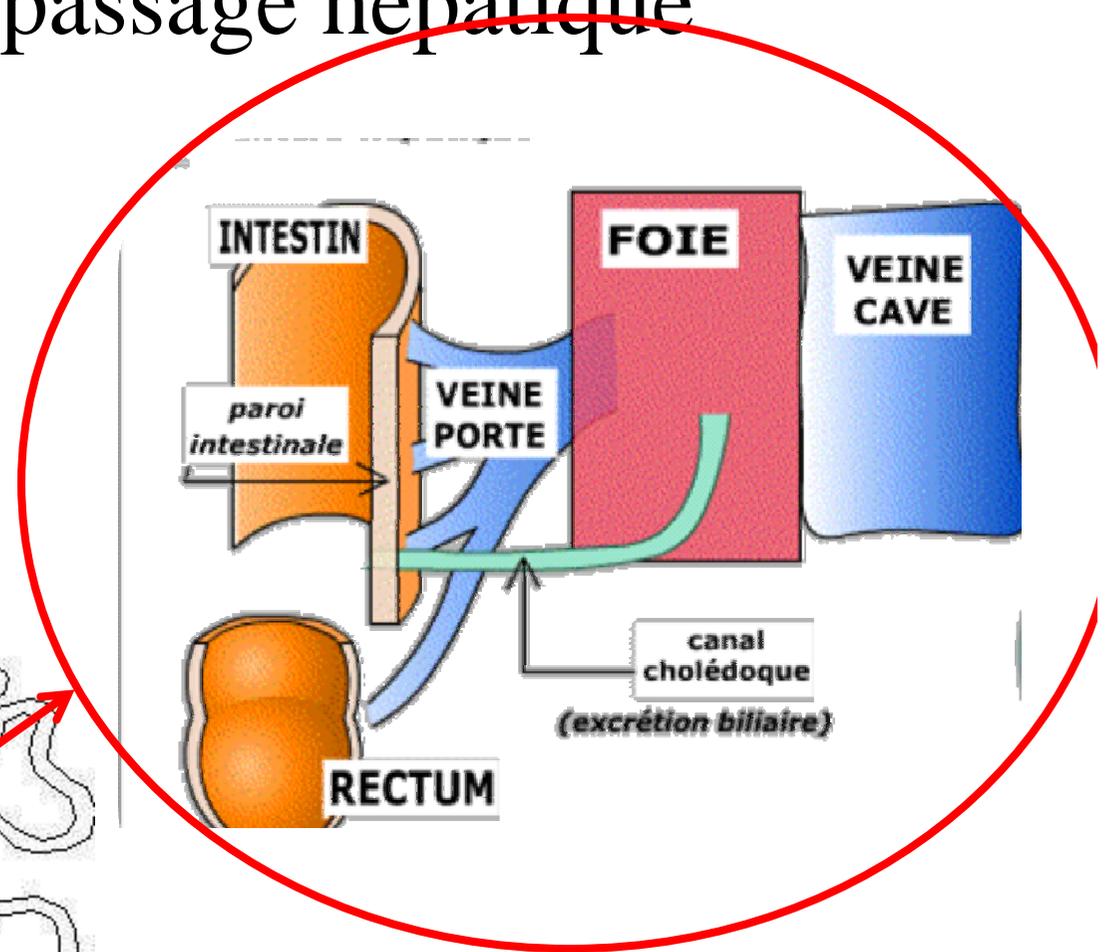
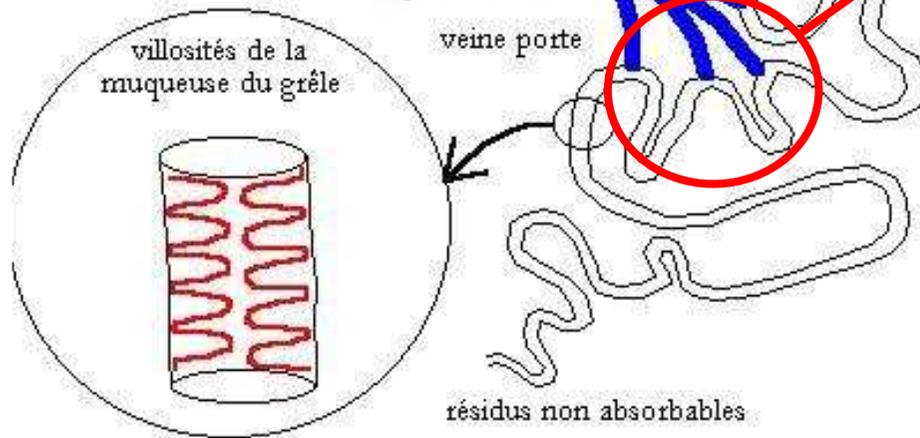
élimination biliaire

pylore

veine porte

villosités de la muqueuse du grêle

résidus non absorbables



## 2.3) LADME : voie orale Effet de premier passage hépatique

Voie orale :

Foie = site important du métabolisme : risque de dégrader une partie importante du médicament lors du premier passage à travers le foie = effet de premier passage hépatique.

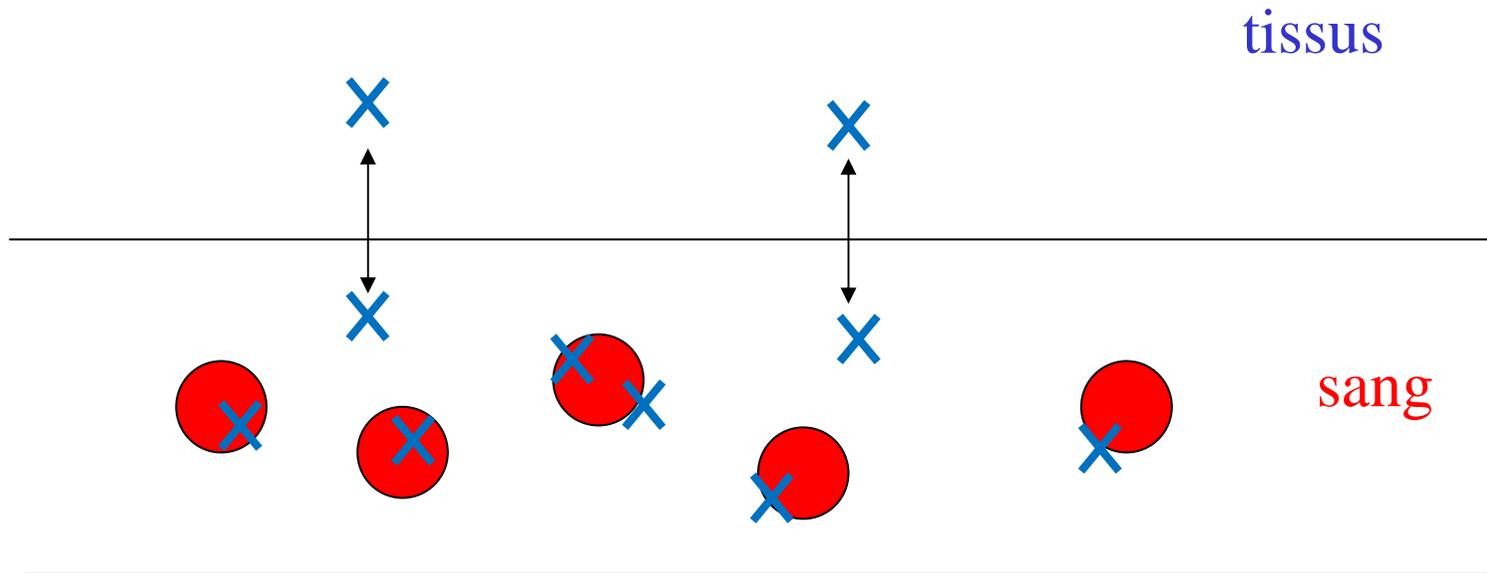
Si effet de premier passage hépatique important : faible pourcentage de dose disponible

Eviter l'EPPH : voies IV, sublinguales, oculaires, rectale...

## 2.4) LADME : Distribution

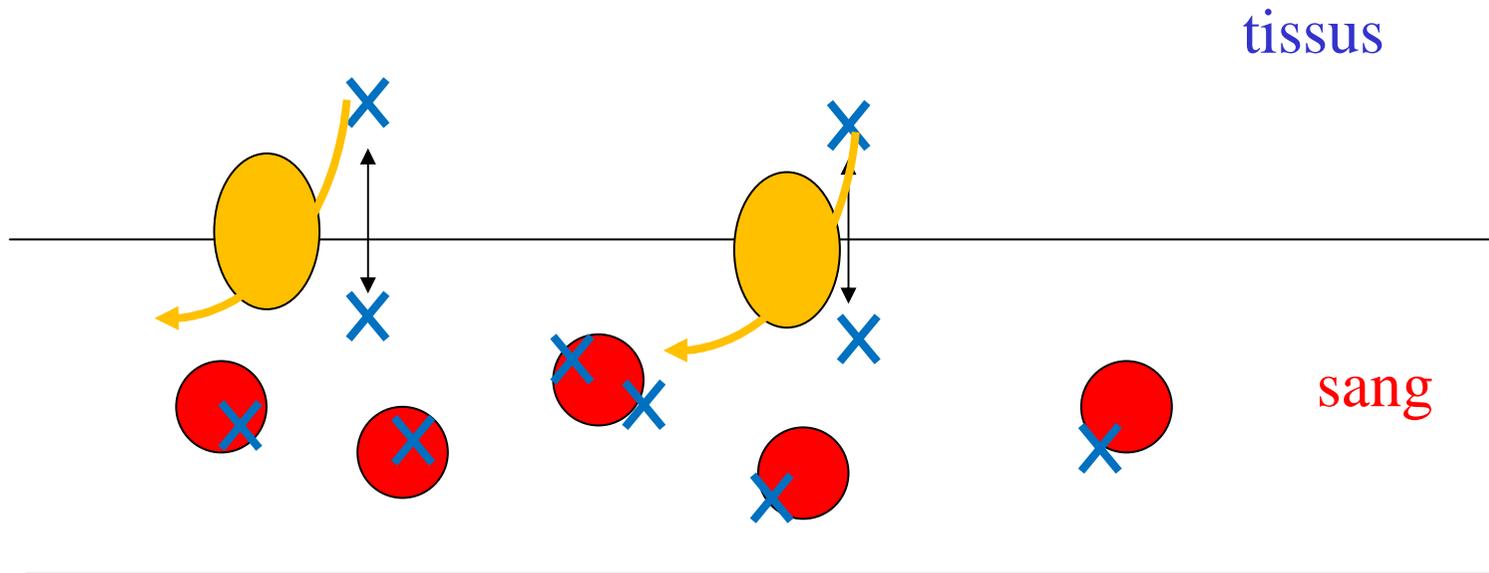
Absorption : sang  $\rightarrow$  diffusion intracellulaire + fixation protéique ( $\alpha$ 1 Acid Glycoprotéin [AAG], albumine)

Formes libres : diffusion tissulaires (équilibre entre concentrations sanguines et tissulaire)



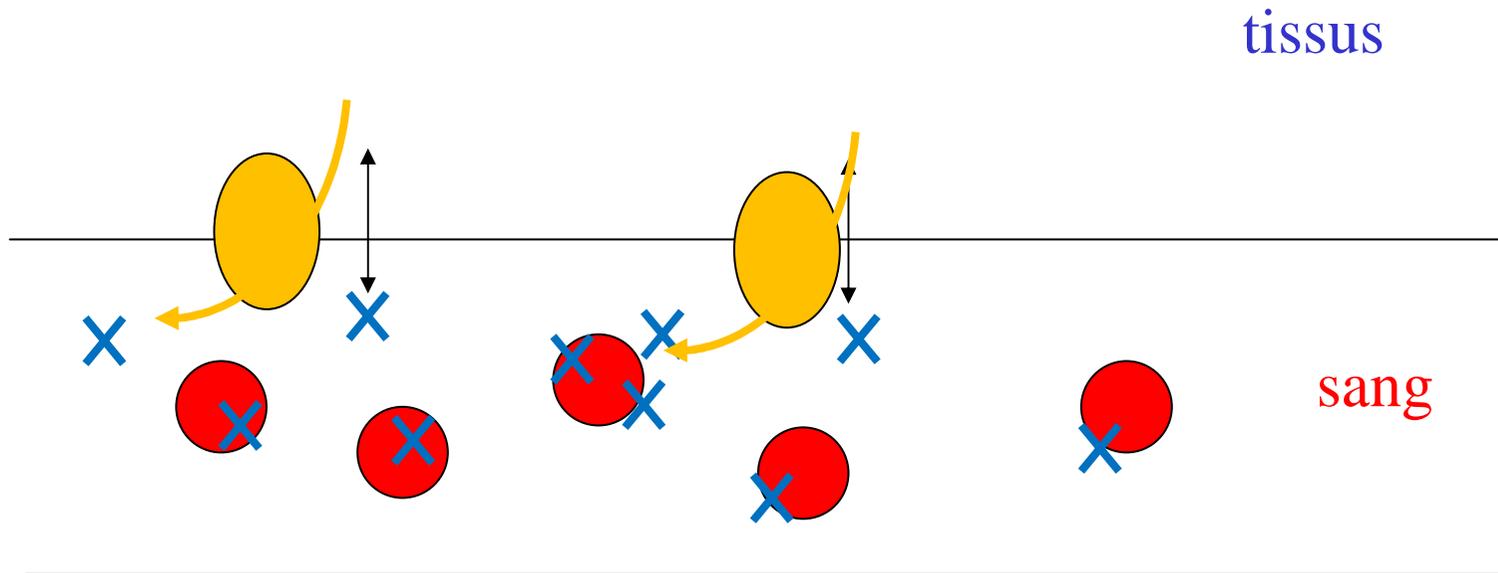
## 2.4) LADME : Distribution

Il existe des systèmes d'efflux qui s'opposent à la distribution



## 2.4) LADME : Distribution

Il existe des systèmes d'efflux qui s'opposent à la distribution



## 2.4) LADME : Distribution

La distribution dépend :

De la taille de la molécule (plus elle est petite mieux elle diffuse)

De la lipophilie des molécules

De la perfusion des organes ex :

Débit sanguin :

Tissu adipeux .....200 ml /min

Cœur .....200 ml/min

Os .....250 ml/min

Peau .....300 ml/min

Foie .....1300 ml/min

Poumons .....5000 ml/min

## 2.4) LADME : Distribution

La distribution dépend :

De l'état physiopathologique du patient entraînant notamment :

- Modification du débit cardiaque (insuffisance cardiaque)
- Modification du taux de protéines (inflammation, insuffisance hépatique..)

## 2.5) LADME : Métabolisme

- Transformation d'une molécule en 1 ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs.
- FOIE grâce à des enzymes de biotransformation.
- 2 types de réactions:

–Phase I = fonctionnalisation: oxydation



Cytochrome P450 – CYP 3A4

–Phase II = conjugaison par des transférases



UDP Glucuronyl Transférases – UGT 1A1

Métabolites : excrétion biliaire, circulation systémiques et élimination rénale

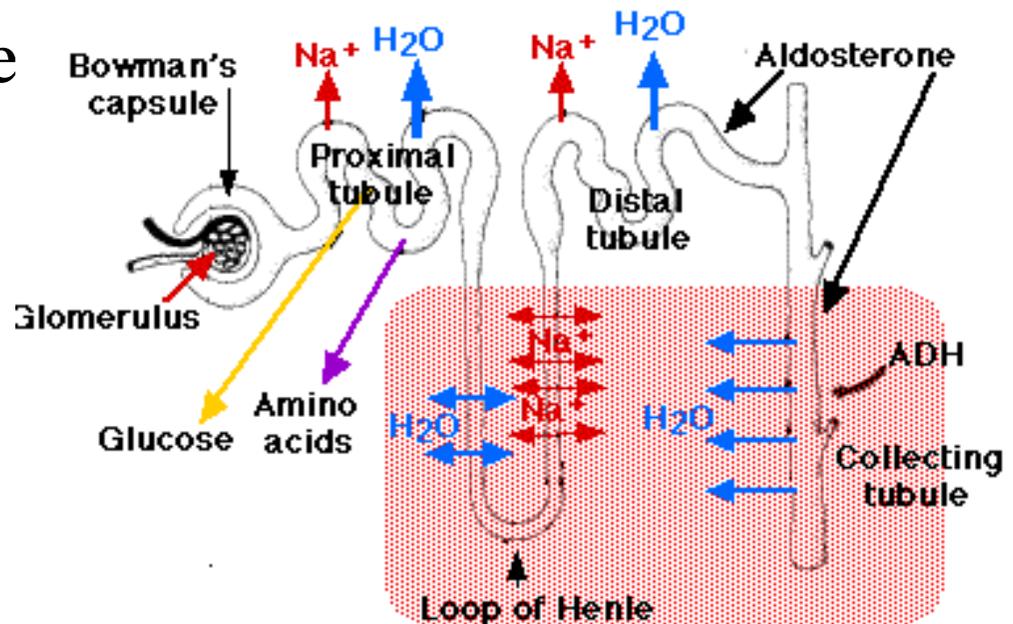
!! Certains métabolites = actifs (prodrugs)

## 2.5) LADME : Métabolisme

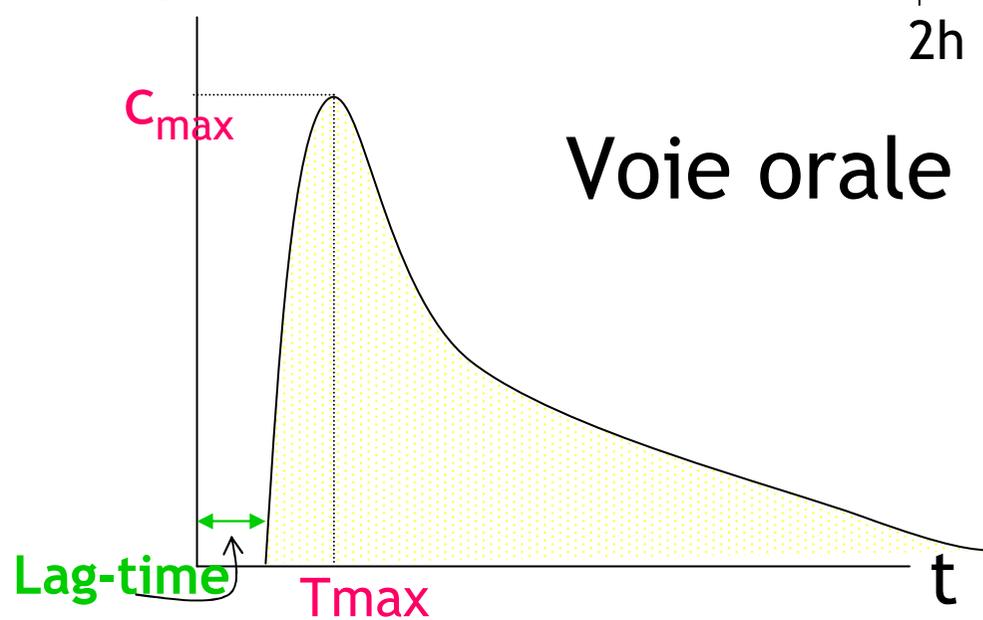
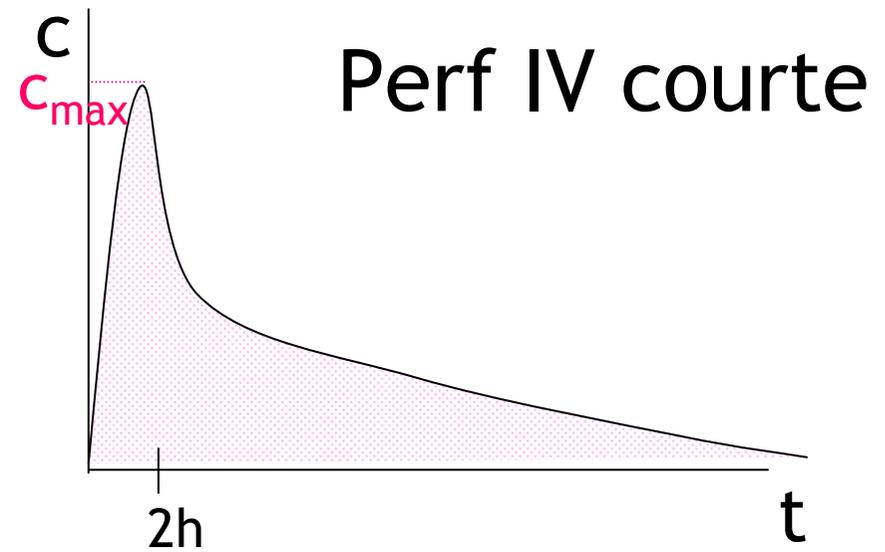
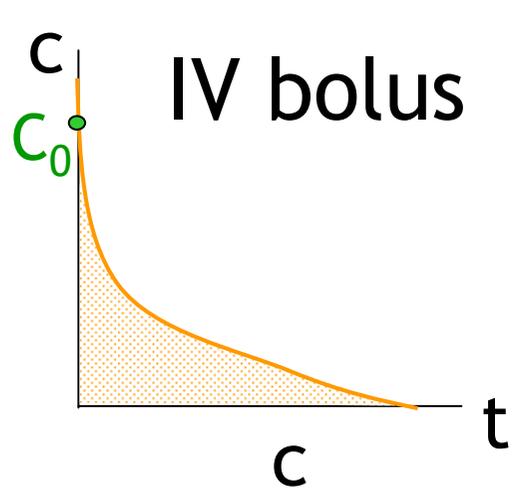
- Mise à profit du métabolisme dans certains cas molécule inactive rendue active par le métabolisme (exemple clopidogrel) = précurseur ou pro-drogue (prodrugs)
- Exemple : médicament actif non absorbé : modification chimique pour le rendre absorbable mais inactif, le métabolisme transformera ensuite le médicament inactif en métabolite actif

## 2.6) LADME : Excrétion

- Excrétion biliaire et/ou digestive des métabolites
- Élimination rénale
  - Filtration glomérulaire
  - Réabsorption tubulaire
  - Sécrétion tubulaire



## 2.7) LADME :illustration



# PLAN

1 Introduction

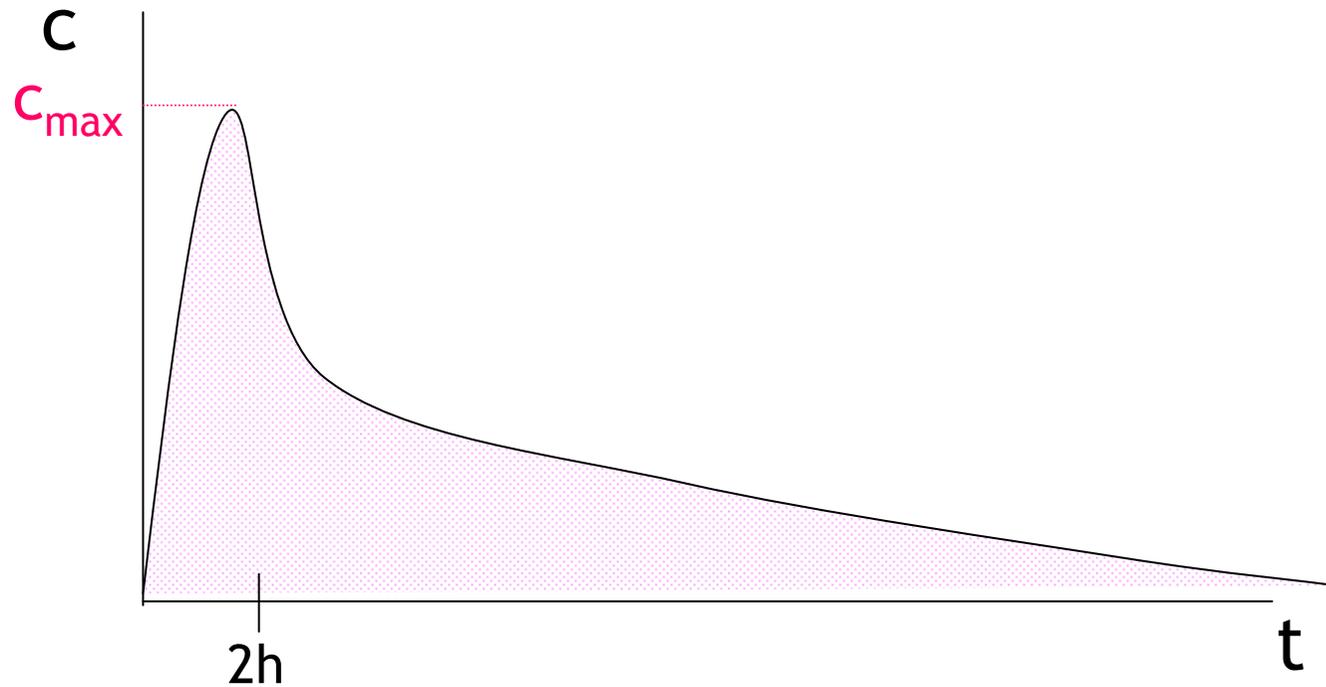
2 Description du système LADME

3 Aspect « quantitatif » de la pharmacocinétique, principaux paramètres pharmacocinétiques

4 PK et posologies

5 Sources de variabilité inter-individuelle des paramètres PK

### 3.1) PARAMETRES PK : Aire sous la courbe



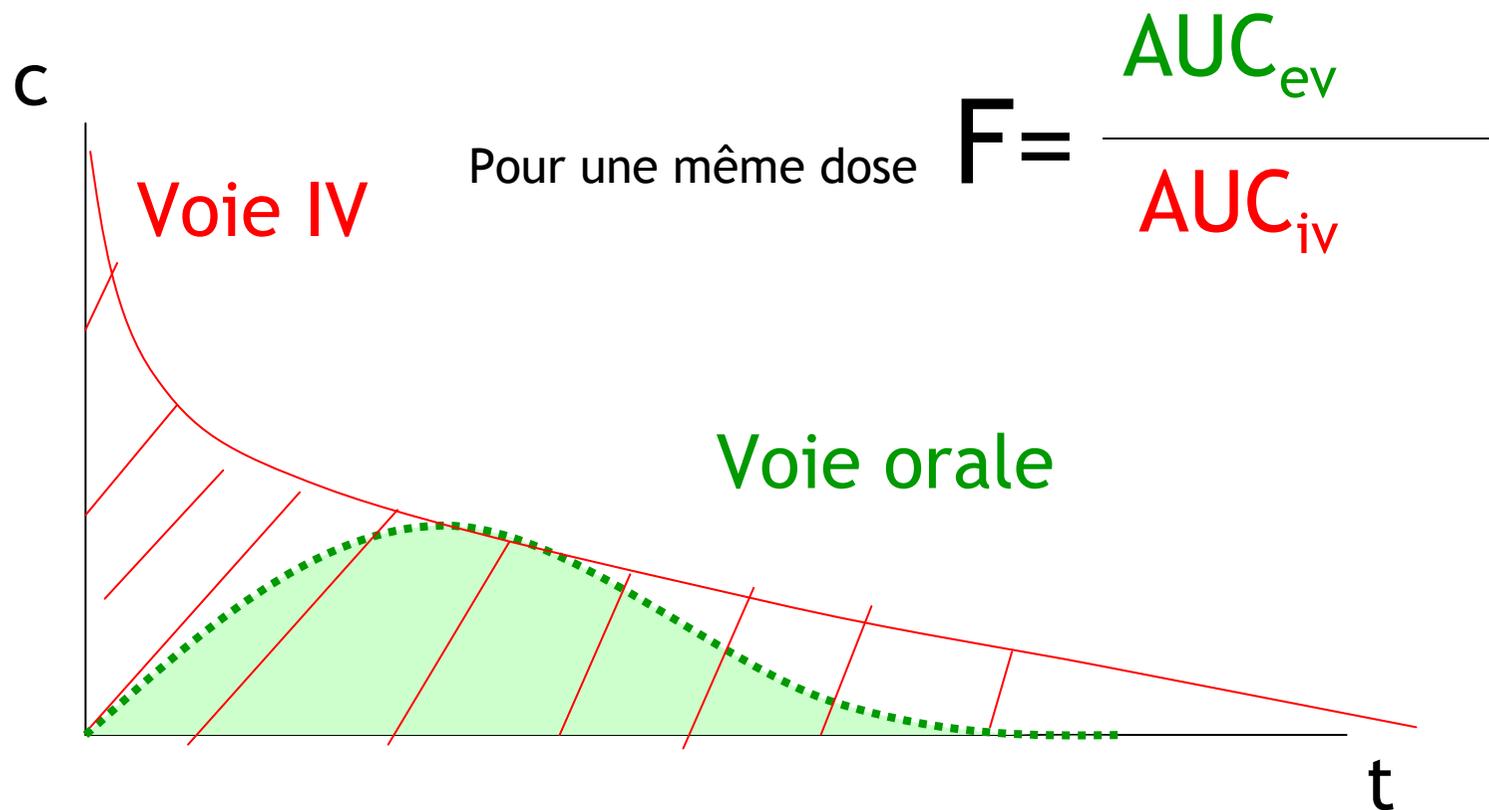
AUC = « résumé » de l'exposition au médicament

## 3.2) PARAMETRES PK :

### Biodisponibilité

**Def :** Fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale

- Elle dépend de la quantité de mdt absorbé par l'épithélium digestif + autres processus d'élimination pré systémique: Dégradation ds la lumière intestinale  
Métabolisme au niveau des entérocytes **Effet de 1er passage hépatique**



## 3.2) PARAMETRES PK :

### Biodisponibilité

Application de la biodisponibilité :

**Exemple d'un relais IV-per os : Instauration traitement IV dose 1000 mg/j, lors du passage à la voie orale**

**Si biodisponibilité proche de 100 % : dose orale = 1000 mg/j**

**Si biodisponibilité de 50 % : dose orale = 2000 mg/j pour obtenir les mêmes concentrations dans le sang**

### 3.3) PARAMETRES PK : Volume de distribution

- Coefficient de proportionnalité entre qté présente ds l'organisme et la concentration plasmatique.

$$Vd = \frac{Q}{c} \quad \longrightarrow \quad Vd = \frac{D}{c_0}$$

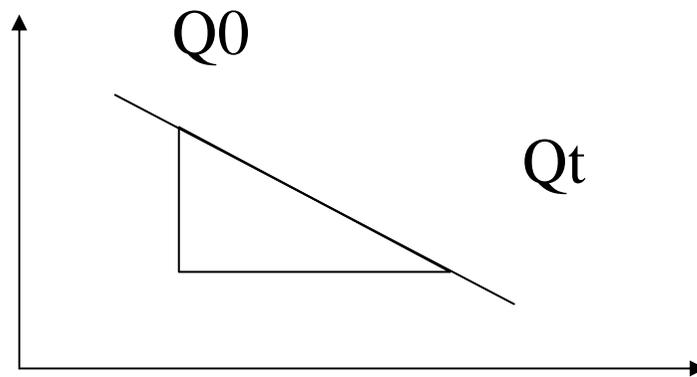
- Volume qu'occuperait le mdt s'il était partout ds l'organisme à la même [c] que la [c] plasmatique.
- VD grand  $\Leftrightarrow$  distribution tissulaire importante  
Vplasma  $\approx$  3L

### 3.4) PARAMETRES PK : constante d'élimination

- Elimination d'ordre 1 :

$$dQ/dt = -k_e Q$$

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - k_e t$$



$-k_e =$  pente d'élimination terminale

## 3.5) PARAMETRES PK : Clairance d'élimination

- Clairance d'élimination représente la quantité de sang totalement épurée du médicament par unité de temps.
- = facteur de proportionnalité entre la vitesse d'élimination (mg/hr) et la concentration (mg/ml) :  $v = Cl \cdot [c]$  (CL en ml/hr)
- Quantifie les capacité d'élimination de l'organisme
- $CL = k_e / V$
- $CL = F \cdot D / AUC$

## 3.6) PARAMETRES PK : demi-vie d'élimination

Def : temps nécessaire pour éliminer 50% du médicament de l'organisme

Rque : 5 à 7 temps de demi-vies nécessaires pour éliminer la quasi-totalité du médicament (si  $T_{1/2} = 100$  heures : attendre 500 heures pour élimination totale)

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

$$k_e = CL/V \Leftrightarrow T_{1/2} = \ln 2 \cdot V / CL$$

# PLAN

1 Introduction

2 Description du système LADME

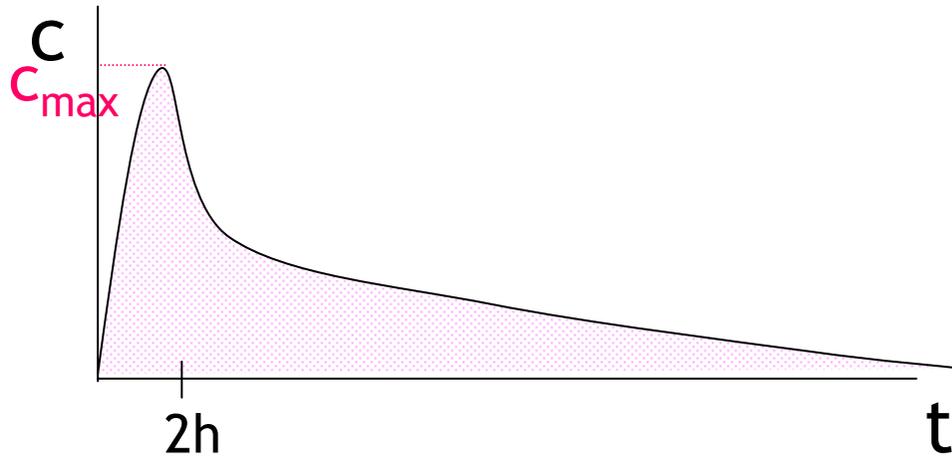
3 Aspect « quantitatif » de la pharmacocinétique, principaux paramètres pharmacocinétiques

4 PK et posologies

5 Sources de variabilité inter-individuelle des paramètres PK

## 4) PK ET POSOLOGIES

### 4.1) administration unique

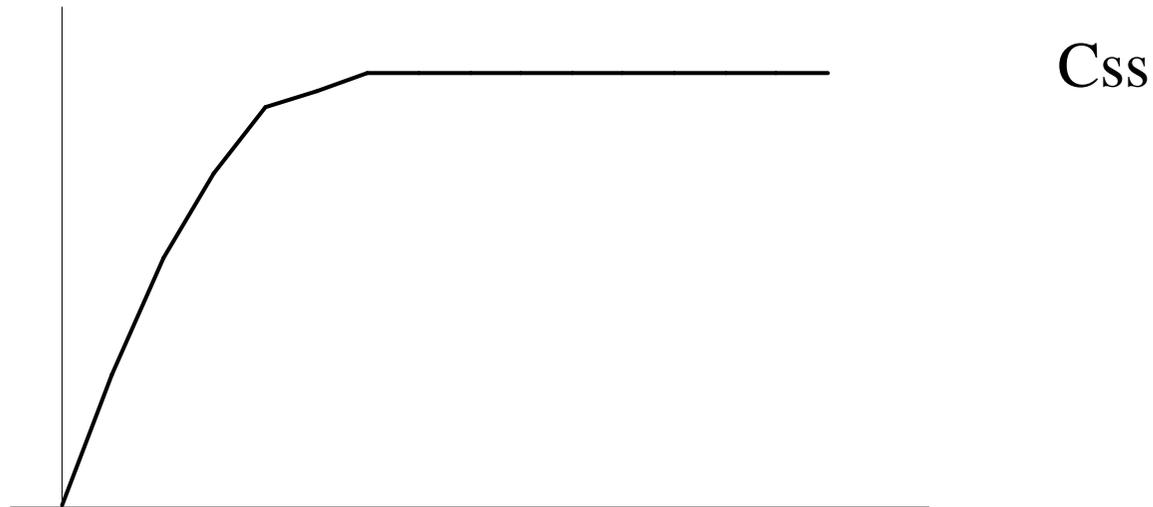


$$AUC = F.D / CL$$

Dose adaptée à la CL pour obtenir AUC suffisamment élevée pour être efficace, mais pas trop pour éviter toxicité

## 4) PK ET POSOLOGIES

### 4.2) perfusion continue

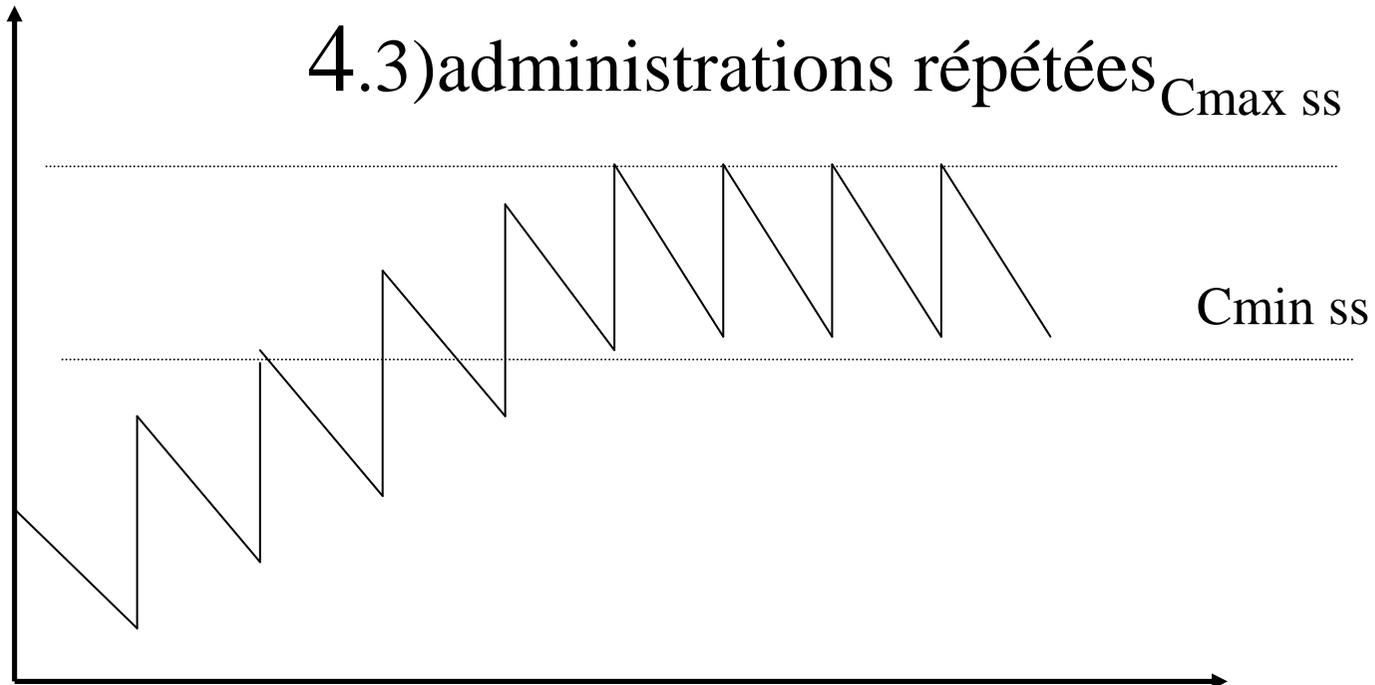


$$C_{ss} = \text{débit} / CL$$

Dose adaptée à la CL pour obtenir  $C_{ss}$  dans les zones thérapeutiques

# 4) PK ET POSOLOGIES

## 4.3) administrations répétées $C_{max\ ss}$



Elimination monoexponentielle :  $Q_t = Q_{max1} e^{-keT}$

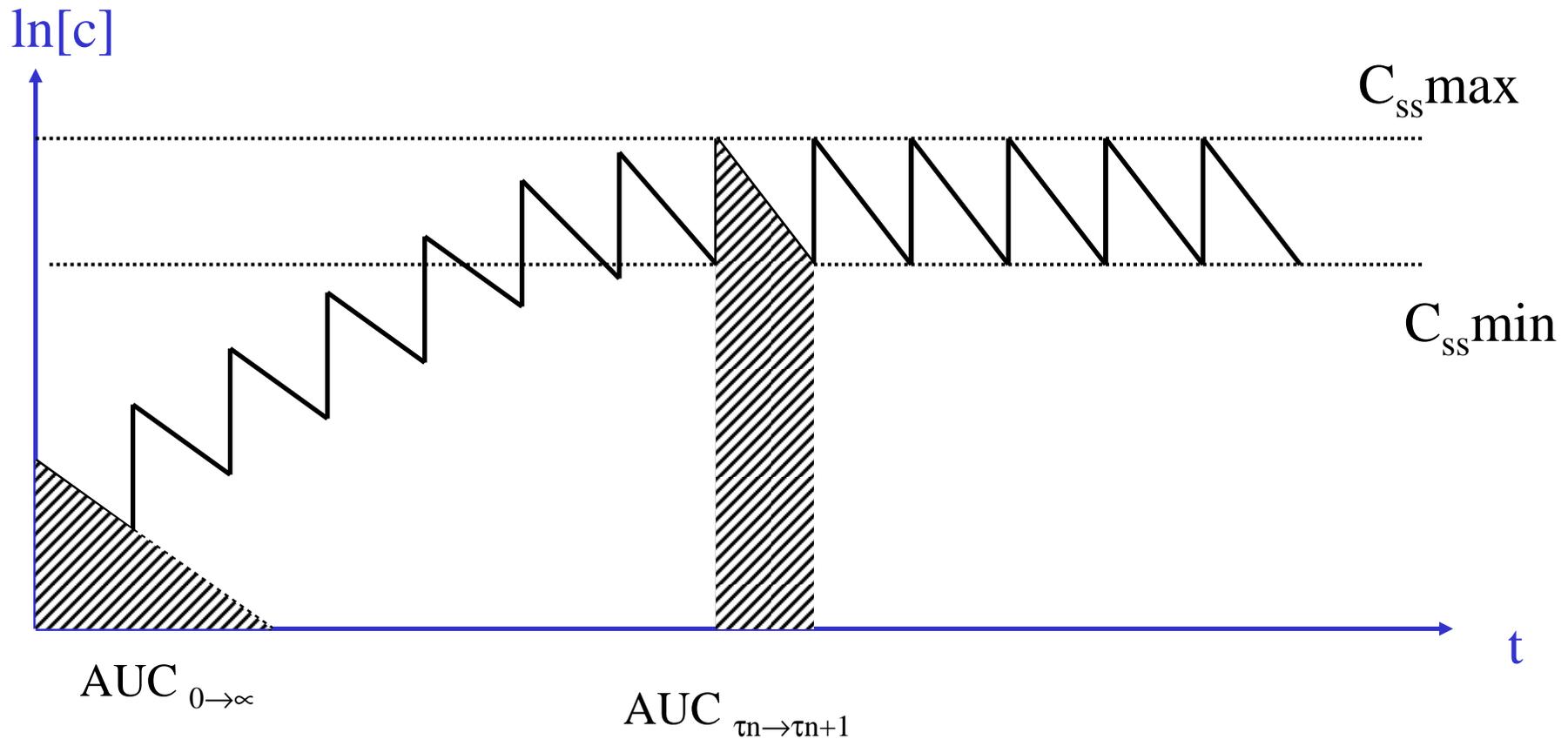
$$Q_{maxn} = Q_{max1} \times (1 - e^{-nkeT}) / (1 - e^{-keT})$$

Quand  $n \rightarrow \infty$  :  $Q_{max\ \infty} = Q_{max1} / (1 - e^{-keT})$

$$Q_{min\ \infty} = Q_{max\ \infty} \cdot e^{-keT}$$

} constantes

## T ½ et Administrations réitérées (ex: IV bolus)



$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{\tau_n \rightarrow \tau_{n+1}}$$

$$C_{ss \max} = \frac{D}{V} \times \frac{1}{(1 - e^{-k\tau})} \quad C_{ss \min} = \frac{D}{V} \times \frac{1}{(1 - e^{-k\tau})} \times e^{-k\tau}$$

## T<sub>1/2</sub> et Administrations réitérées (ex: IV bolus)

$$C_{ss} \max = \frac{D}{V} \times \frac{1 - e^{-nk_e\tau}}{(1 - e^{-k_e\tau})} \quad C_{ss} \min = \frac{D}{V} \times \frac{1 - e^{-nk_e\tau}}{(1 - e^{-k_e\tau})} \times e^{-k_e\tau}$$

Si  $n\tau k_e \rightarrow \infty$  alors  $e^{-nk_e\tau} \rightarrow 0 = \text{équilibre}$

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

$\Leftrightarrow$  équilibre atteint lorsque  $n\tau \ln 2 / T_{1/2} \rightarrow \infty$  Équilibre atteint quand  $n\tau \ln 2 \gg T_{1/2}$

**Niveau d'équilibre dépend du niveau de dose**

**Temps pour atteindre l'équilibre dépend de T<sub>1/2</sub> :**

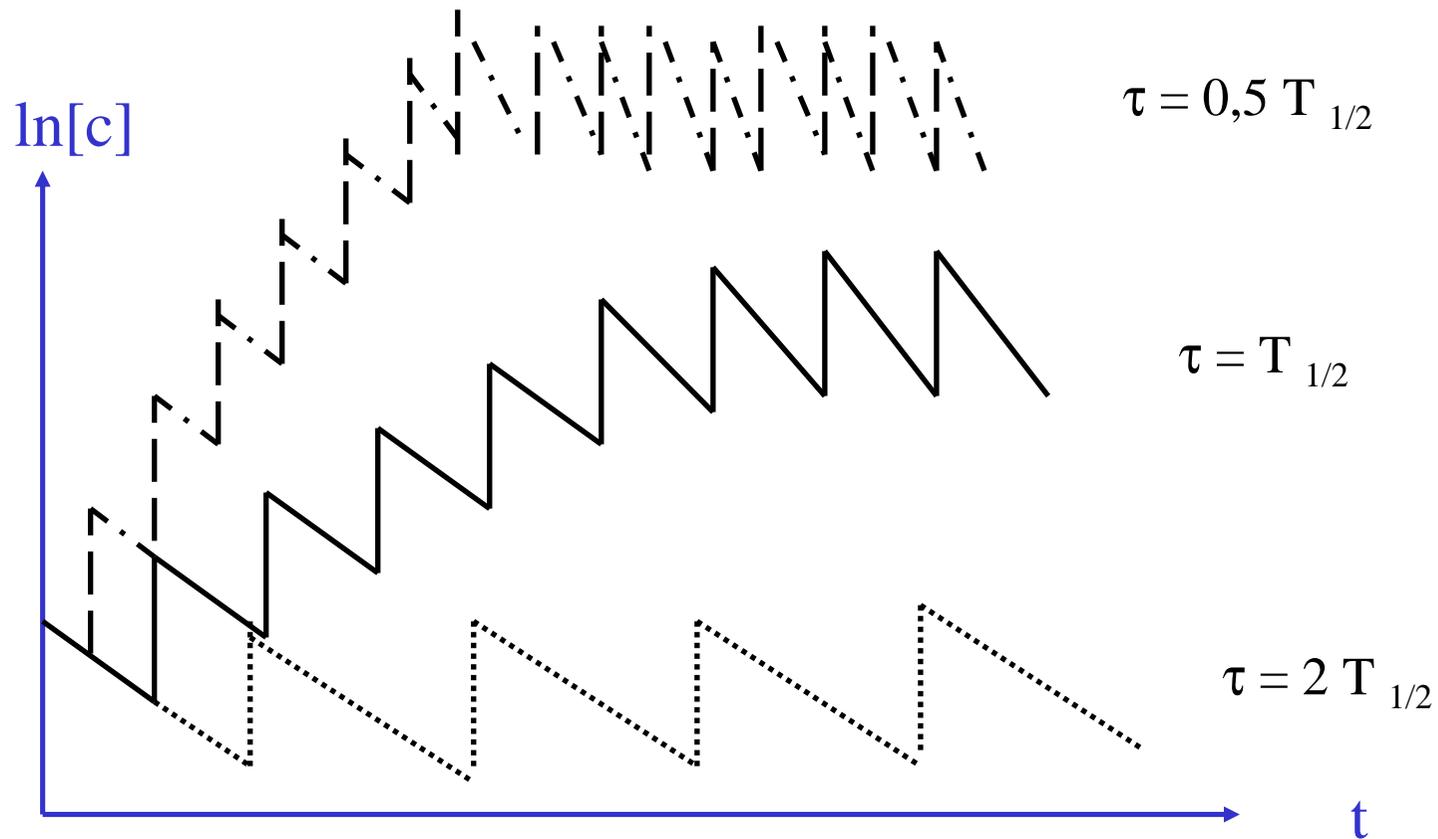
**environs 5 à 7 T<sub>1/2</sub>**

$\Rightarrow$  Pour suivi thérapeutique : attendre 5 à 7 temps de demi-vie avant de faire un dosage des concentrations sanguines en médicament pour vérifier si concentration efficace

# $T_{1/2}$ et Administrations réitérées (ex : IV bolus)

Relations entre  $T_{1/2}$  et intervalle de prise:

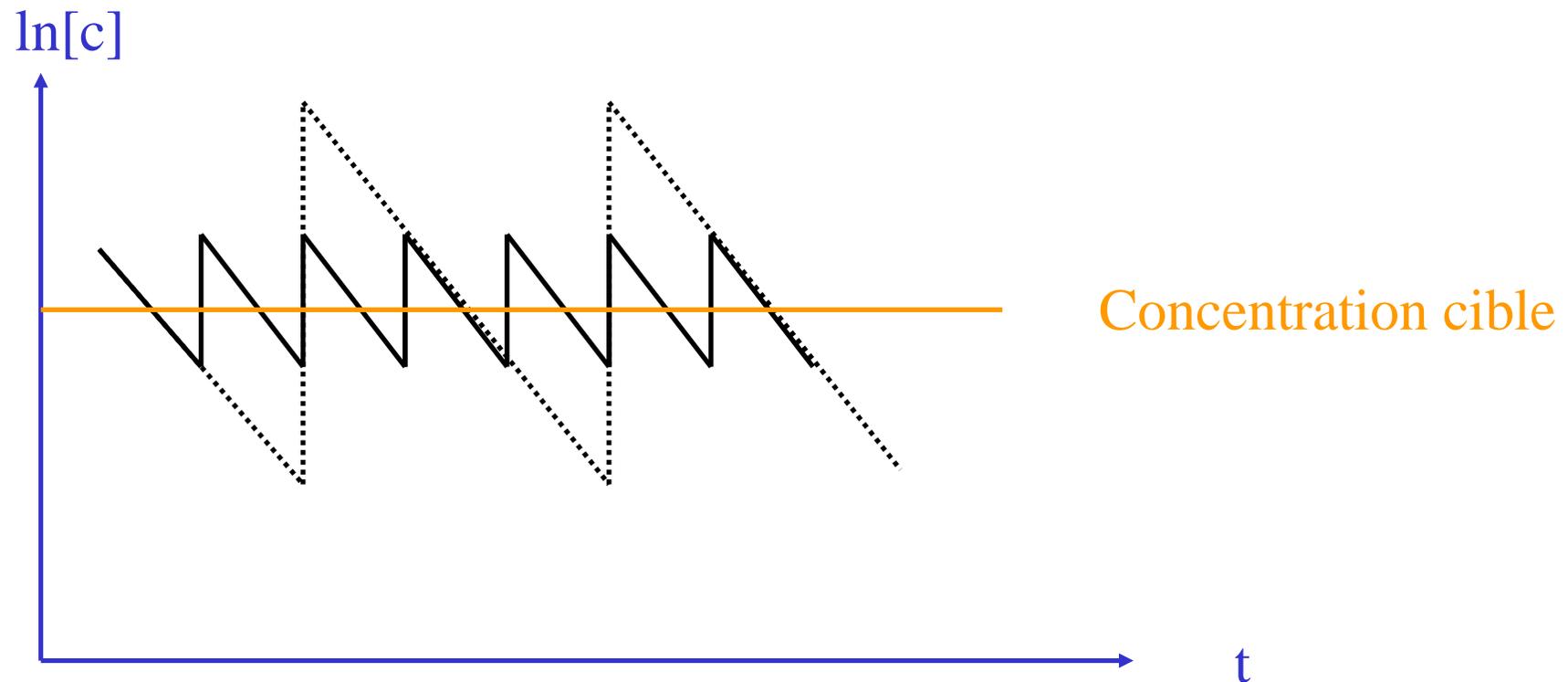
Rapprocher les prises n'accélère pas l'équilibre, en revanche cela influe sur la hauteur du plateau



## T $\frac{1}{2}$ et Administrations réitérées (ex : IV bolus)

Relations entre T $\frac{1}{2}$  et intervalle de prise:

Trop espacer les prises par rapport à la demi-vie entraîne des fluctuations importantes de concentrations



## 4) PK ET POSOLOGIES

### 4.3) administrations répétées

#### Molécule avec T<sub>1/2</sub> courte :

Si T trop long: C<sub>ss</sub> trop faible + risque de variations importantes

#### Molécules avec T<sup>1/2</sup> courte = prises fréquentes

## 4) PK ET POSOLOGIES

### 4.3) administrations répétées

#### Molécule avec T<sub>1/2</sub> longue:

Si T trop court : risque de C<sub>ss</sub> trop élevé

#### Molécules avec T<sub>1/2</sub> longues = prises espacées

## 4) PK ET POSOLOGIES

### 4.3) administrations répétées

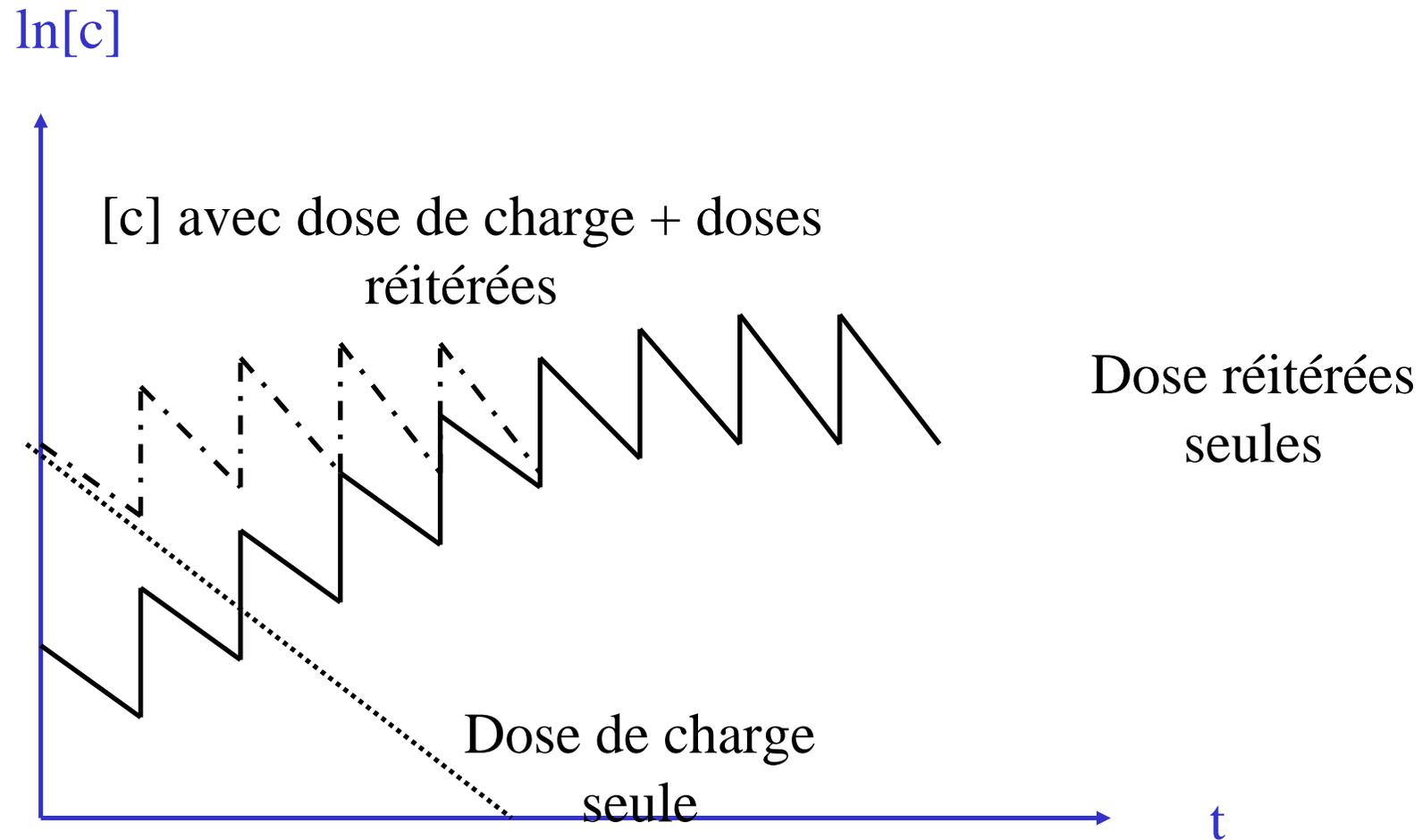
**Remarque : il faut environs 5 temps de demi-vie pour atteindre l'équilibre**

Donc si molécule avec  $T_{1/2}$  longue, ex anticorps monoclonaux  $T_{1/2}$  de 3 semaines: équilibre atteint au bout de 15 semaines

Si nécessité d'obtenir des concentrations efficaces plus rapidement : **dose de charge**

# $T_{1/2}$ et Administrations réitérées (ex : IV bolus)

Principe de la dose de charge : atteindre les [c]ss plus rapidement



## 4) PK ET POSOLOGIES

### 4.4) Elimination du médicament

**Remarque : il faut environs 5 à 7 temps de demi-vie pour que la quasi-totalité du médicament soit éliminée de l'organisme**

# PLAN

1 Introduction

2 Description du système LADME

3 Aspect « quantitatif » de la pharmacocinétique, principaux paramètres pharmacocinétiques

4 PK et posologies

5 Sources de variabilité inter-individuelle des paramètres PK

# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

## 5.1) Facteurs de variabilité de l'absorption:

- pH digestif (antisécrétoires !!)
- Vitesse de vidange gastrique
- Prise d'aliments
- Prise associée de médicaments (pansements gastriques !!)
- Protéines d'efflux (MDR)

# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

## 5.2) Facteurs de variabilité de la distribution :

- Lipophilie
- Taille des médicaments
- Débit sanguin tissulaire (variations pathologies chroniques)
  - Rein, foie  $\approx$  1500mL/min
  - Os  $\approx$  200 mL/min. Faible pour la peau.
  
- Fixation protéique : variations physiopathologique des taux d'AAG, d'albumine

# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

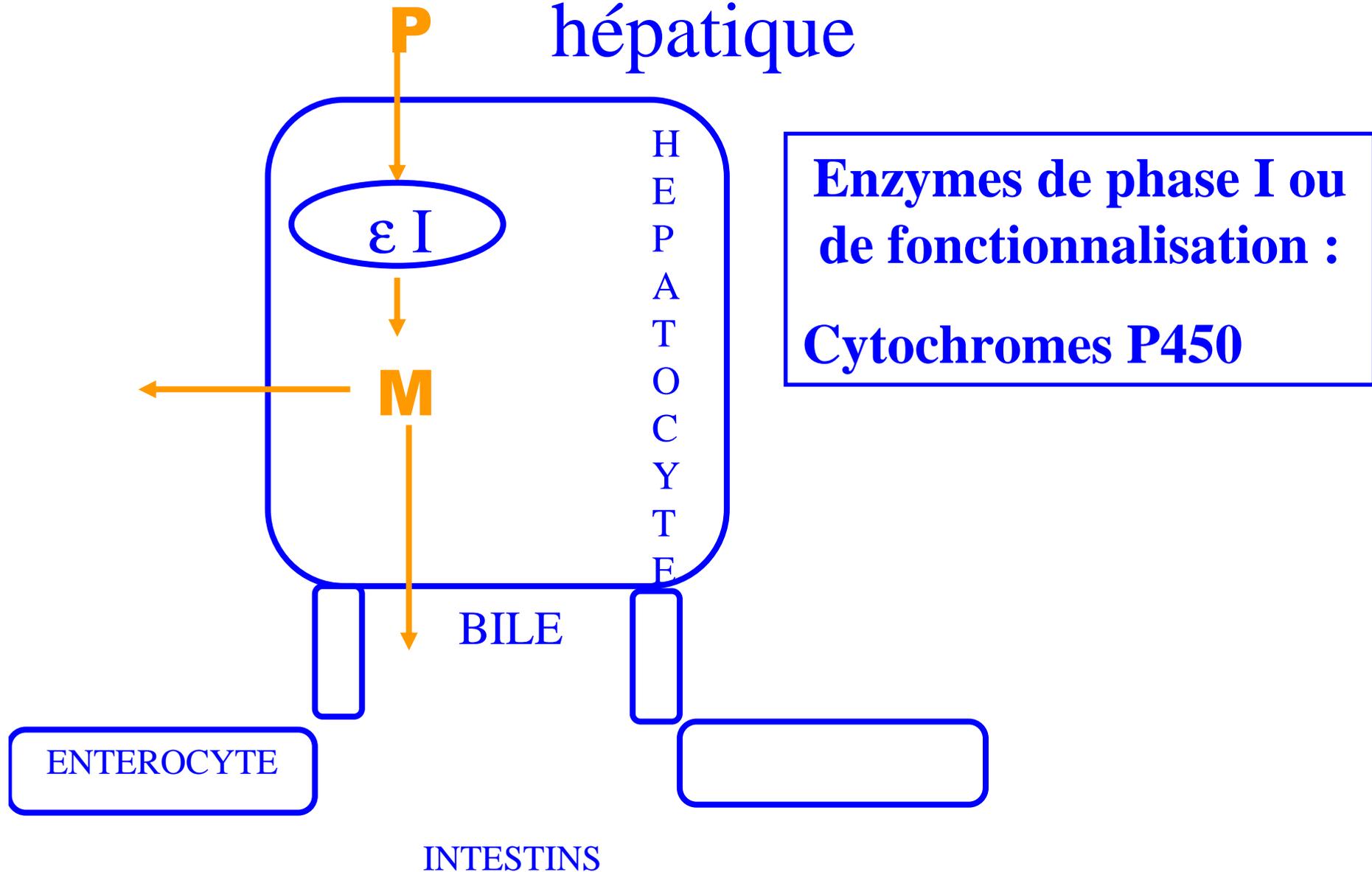
## 5.3) Facteurs de variabilité du métabolisme:

- Variabilité constitutive d'expression et d'activité des enzymes
- Inducteurs-inhibiteurs enzymatiques
- Variabilité constitutive d'expression et d'activité des transporteurs transmembranaires (influx)

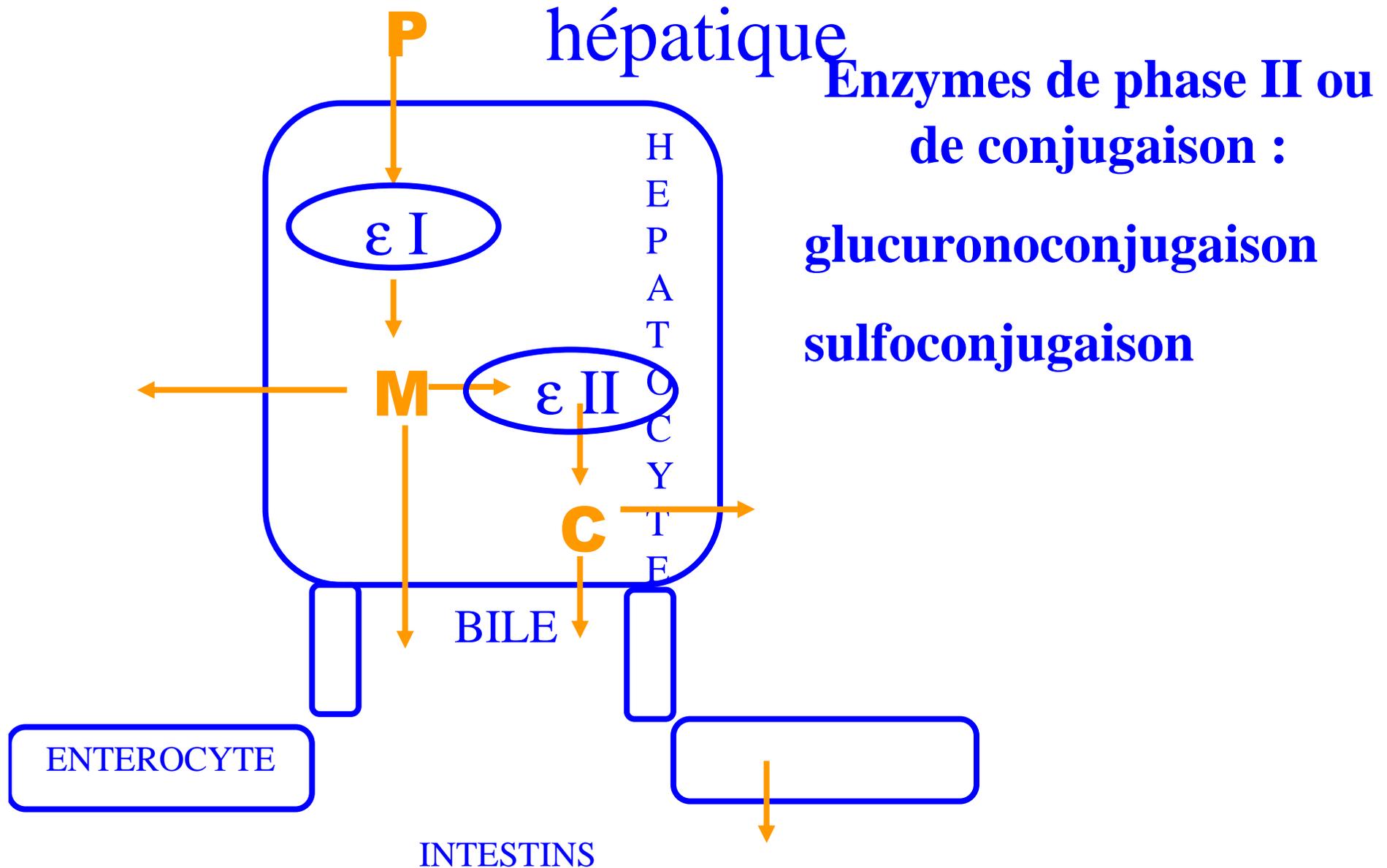
## Facteurs de variabilité de l'excrétion biliaire:

- Variabilité constitutive d'expression et d'activité des transporteurs transmembranaires (efflux)
- Pathologies : cholestase

# Les acteurs de l'élimination : élimination hépatique



# Les acteurs de l'élimination : élimination



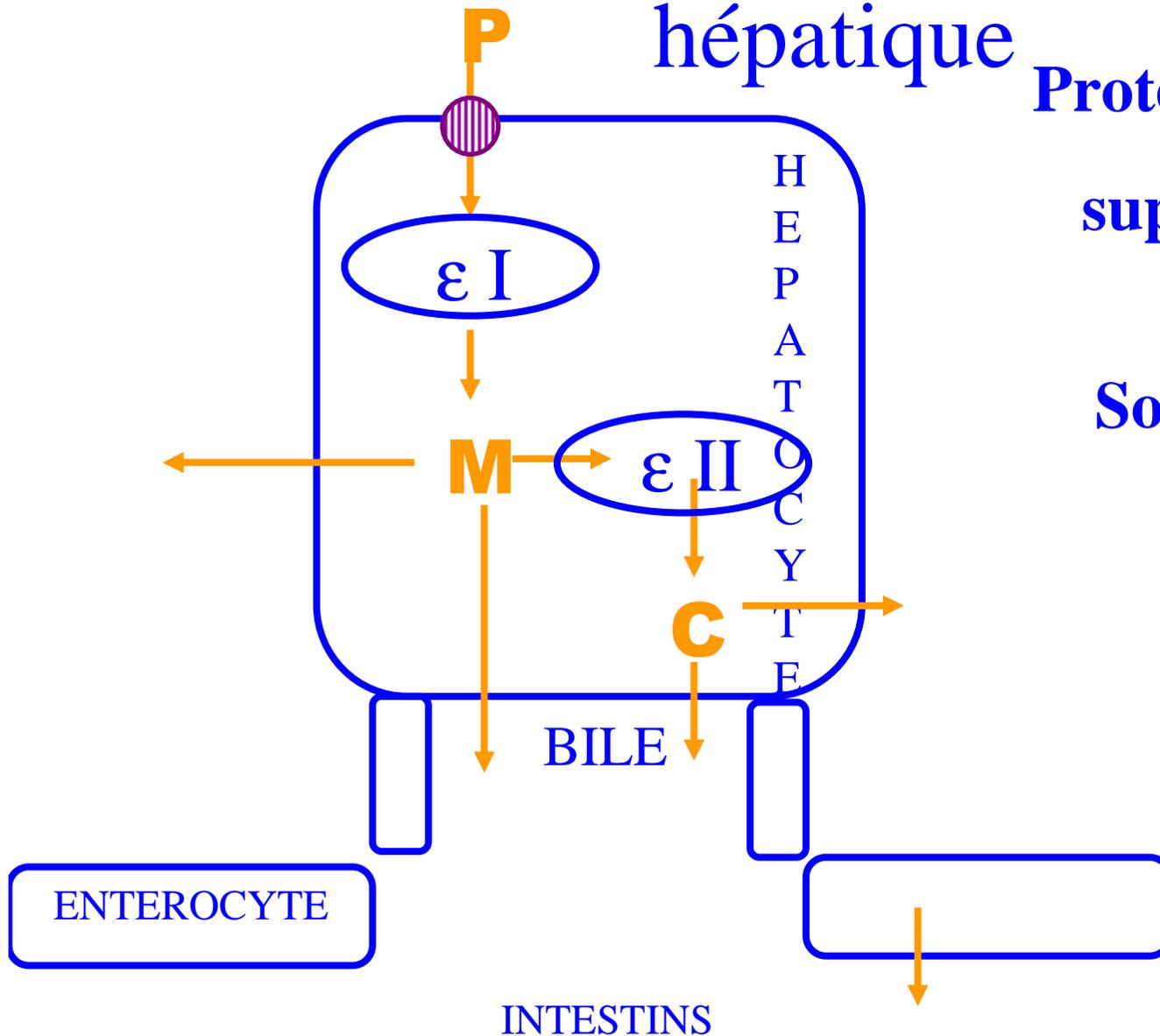
# Les acteurs de l'élimination : élimination

hépatique

Protéines d'influx :

superfamille des  
SLC

SoLute Carrier



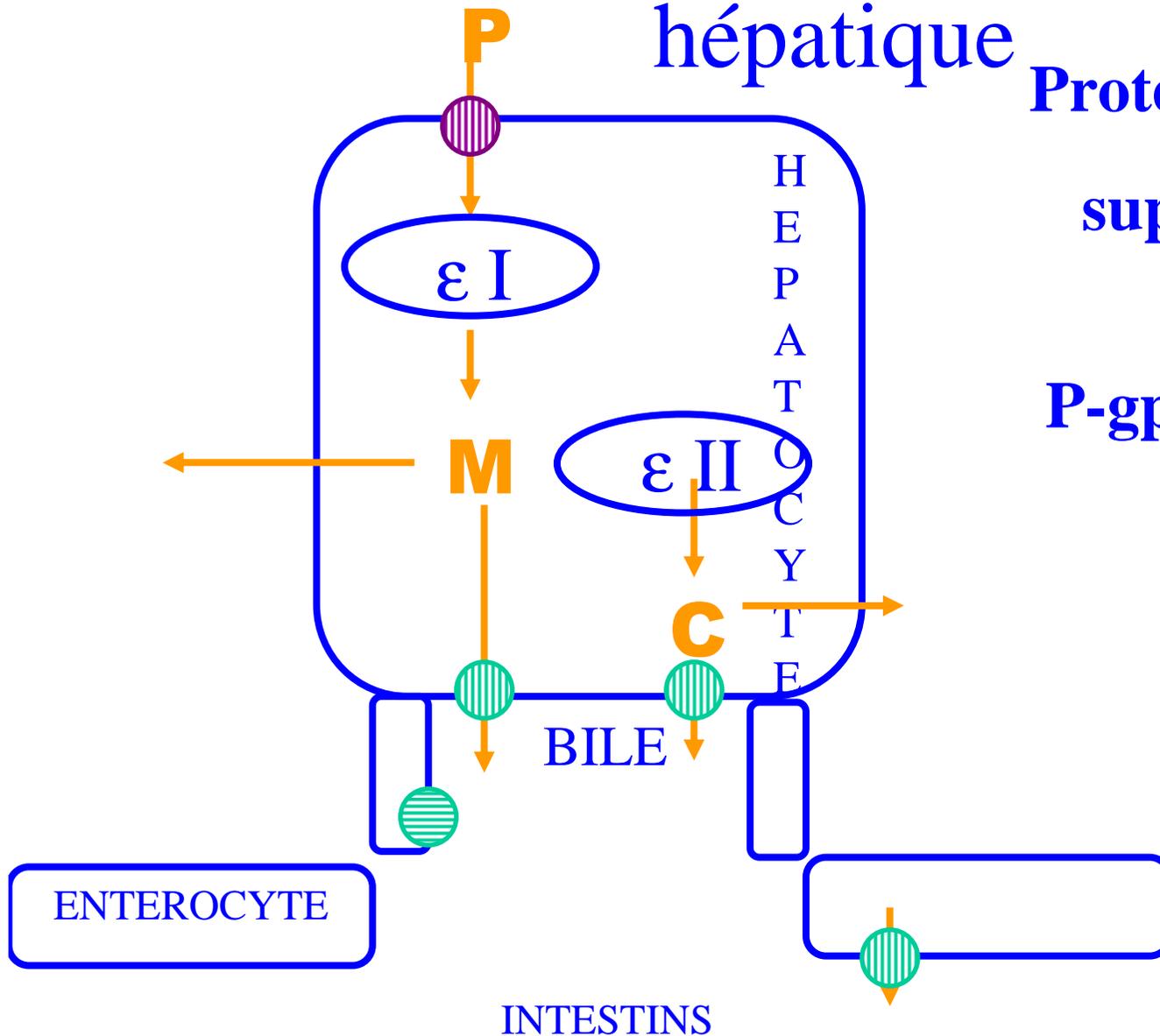
# Les acteurs de l'élimination : élimination

hépatique

Protéines D'efflux :

superfamille des  
ABC

P-gp (MDR), MRP

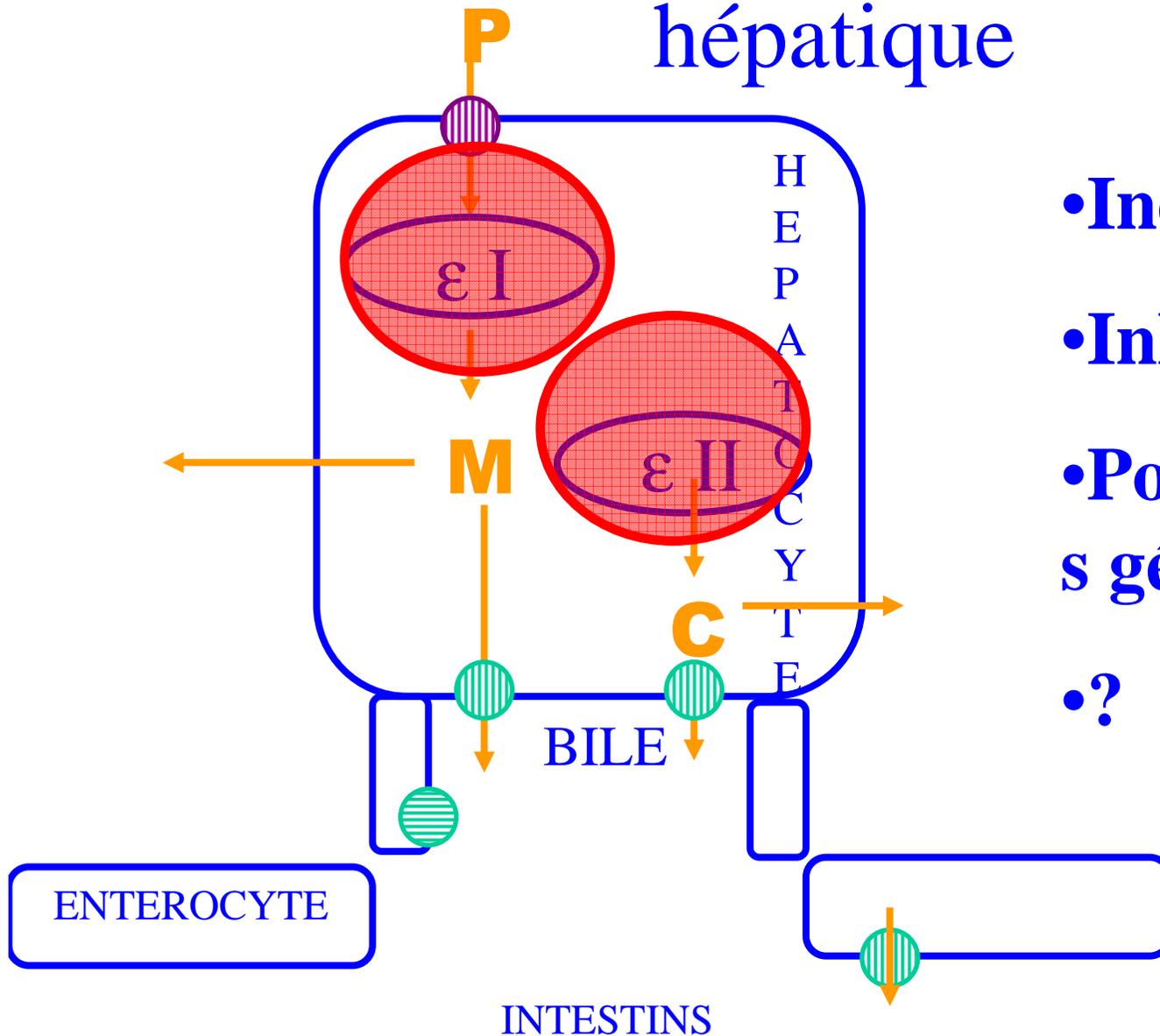


# Les acteurs de l'élimination : élimination

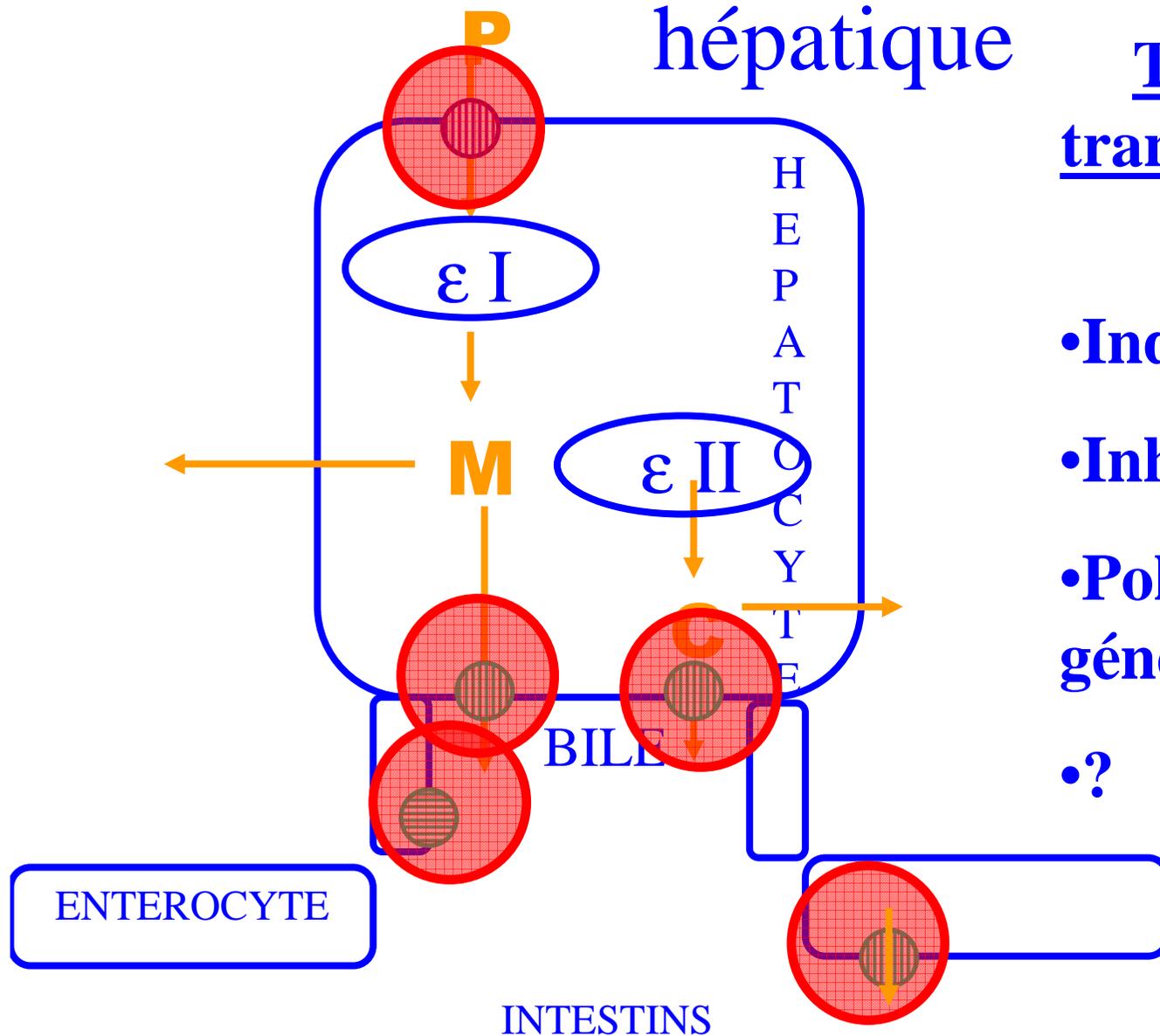
hépatique

Enzymes :

- Induction
- Inhibition
- Polymorphismes génétiques
- ?



# Les acteurs de l'élimination : élimination



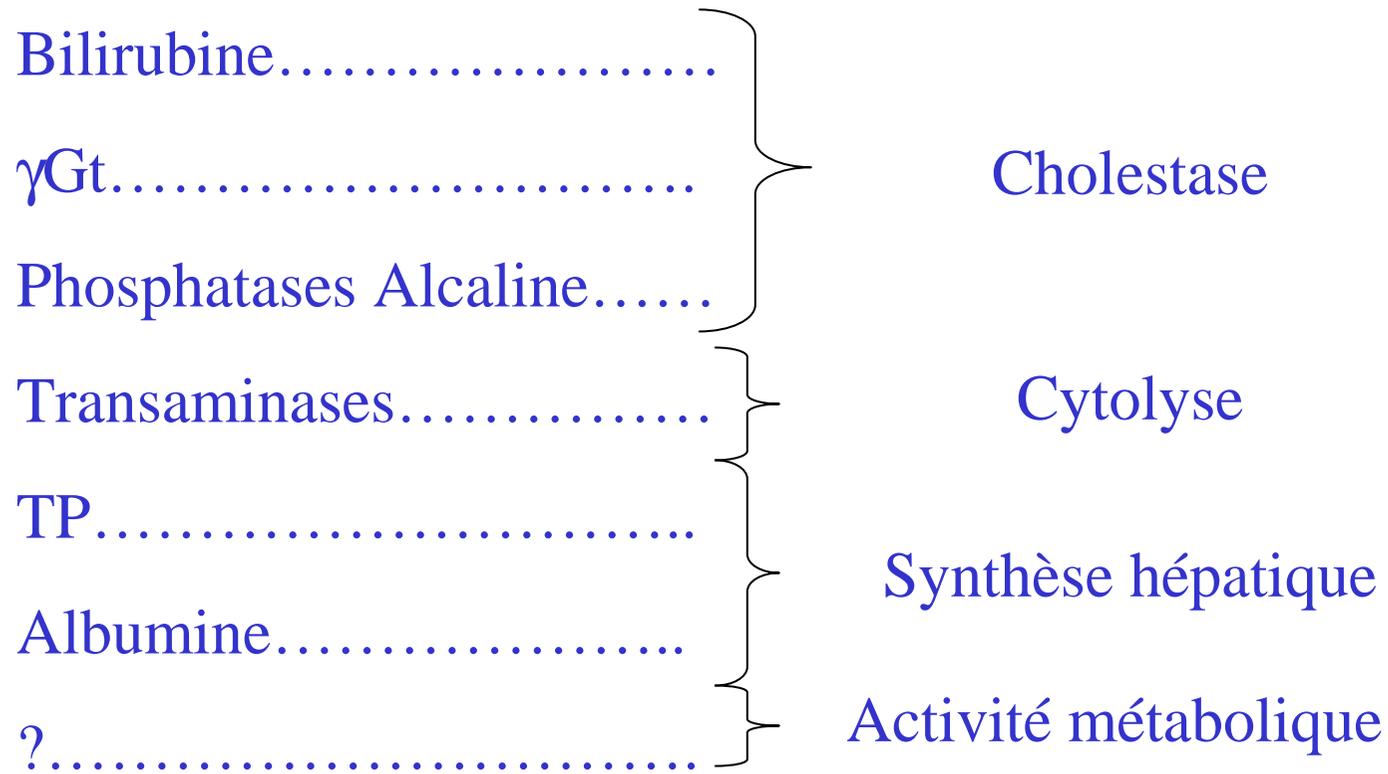
## Transporteurs transmembranaires

⋮

- Induction
- Inhibition
- Polymorphismes génétiques
- ?

# ELIMINATION HÉPATOBIILIAIRE

Les marqueurs endogènes de l'élimination hépatique

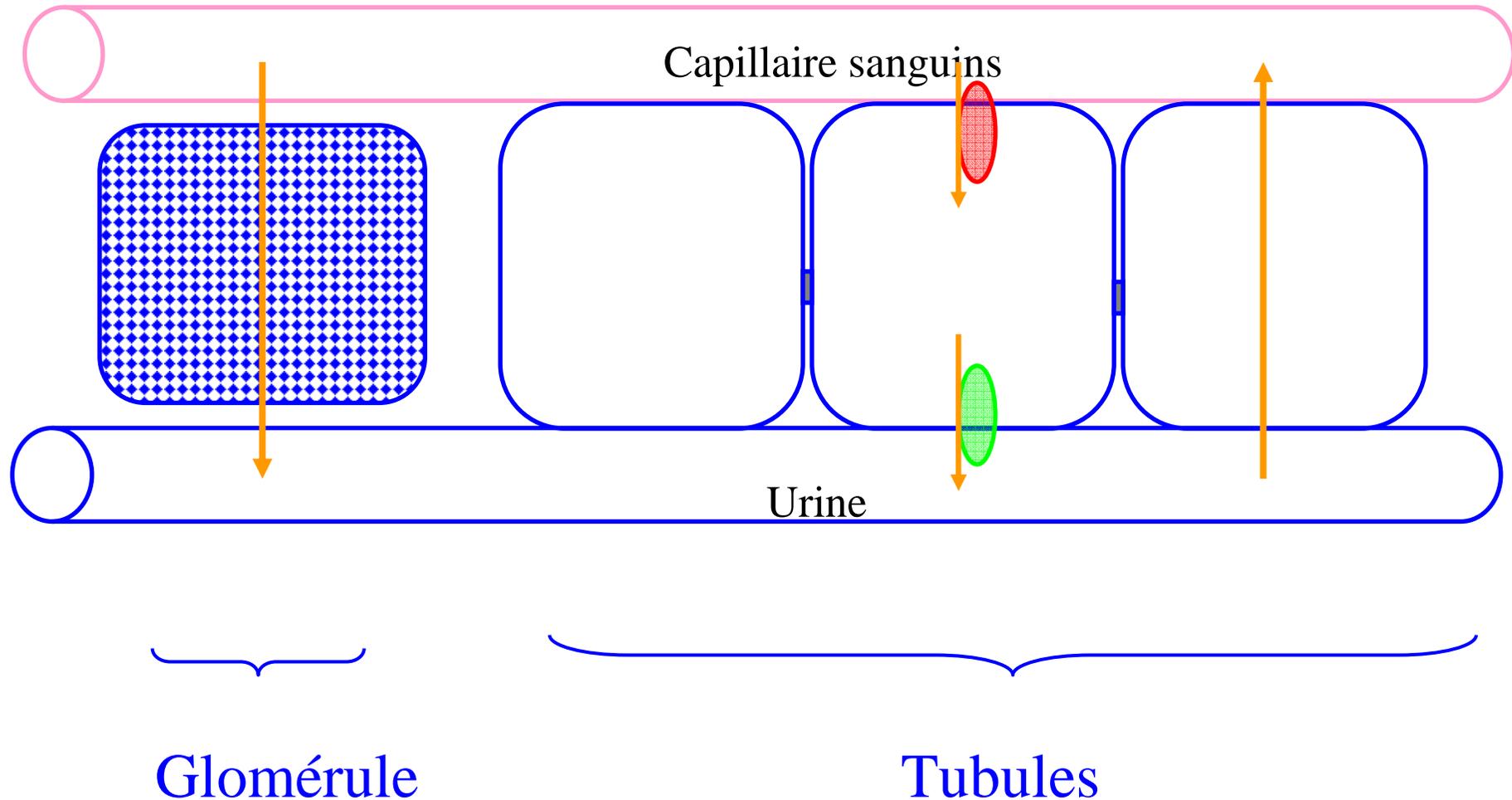


# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

## 5.4) Facteurs de variabilité de l'excrétion rénale:

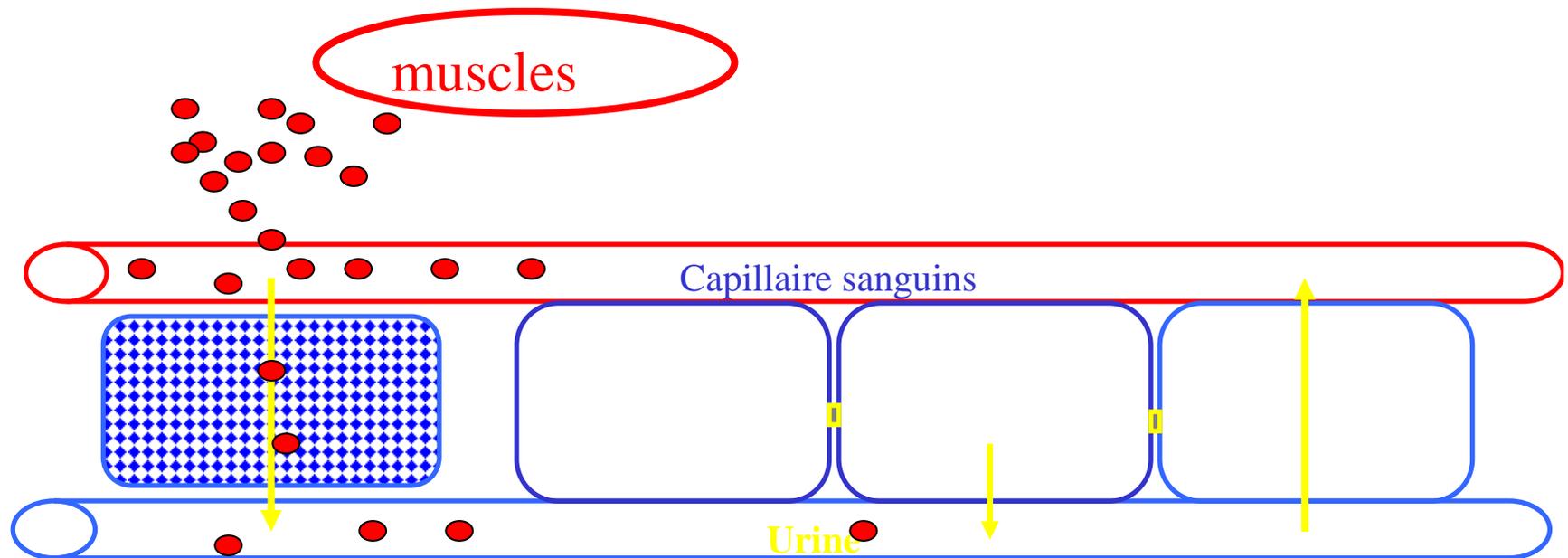
- Fixation protéique
- Débit sanguin rénal
- Variabilité constitutive d'expression et d'activité des transporteurs transmembranaires (influx et efflux) pour la sécrétion tubulaire

# Les acteurs de l'élimination : élimination rénale



# Estimation des capacités d'élimination rénale

## Créatininémie



$$\text{Clairance créatinine} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{poids}}{0,81 \times \text{Créat}} \quad (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

(Cockcroft et Gault)

# EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

## **MDRD [Levey et al 1999]**

$$\text{DFGe (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 198 \times [\text{Scr}_{\text{(mg/dl)}}]^{-0.858} \times \text{Age}^{-0.167} \times [\text{Urée s}_{\text{(mg/dl)}}]^{-0.293} \times [\text{Urée u}_{\text{(mg/24h)}}]^{0.249} \times \text{S} \times \text{E}$$

$$\text{S} = 0.822 \text{ si femmes}$$

$$\text{E} = 1.178 \text{ si sujet noir}$$

Sans données urinaires

$$\text{DFGe (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{Scr (mg/dl)}]^{-0.999} \times \text{Age}^{-0.176} \times [\text{Urée s (mg/dl)}]^{-0.170} \times [\text{alb (g/dl)}]^{0.318} \times \text{S} \times \text{E}$$

$$\text{S} = 0.0.762 \text{ si femmes}$$

$$\text{E} = 1.18 \text{ si sujet noir}$$

# Estimation des capacités d'élimination rénale

Classification de la fonction rénale selon CL de créatinine:

CL

CL >60 ml/mn

Fonction rénale normale

30 < CL < 60 ml/mn

Insuffisance rénale modérée

15 < CL < 29 ml/mn

Insuffisance rénale sévère

CL < 15 ml/mn

Insuffisance rénale terminale

Nécessité d'adapter les doses des médicaments éliminés par le rein

# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

## 5.5) Interactions médicamenteuses

- Absorption : pansements gastriques, inhibiteurs, inducteurs P-gp

- Distribution : compétition fixation protéique

- Métabolisme / Elimination :

inducteurs enzymatiques (carbamazépine, rifampicine, phenobarbital, phénytoïne, millepertuis..) diminuent l'efficacité d'autres médicaments

inhibiteurs enzymatiques (ketoconazole, erythromycine , ritonavir, jus de pamplemousse..) risquent d'augmenter l'effet d'autres médicaments

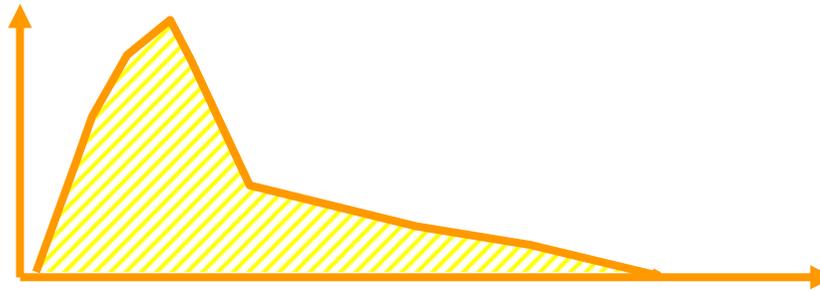
compétition fixation protéique, compétition vis à vis des transporteurs impliqués dans la sécrétion tubulaire rénale

# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

## 5.6) conséquences cliniques

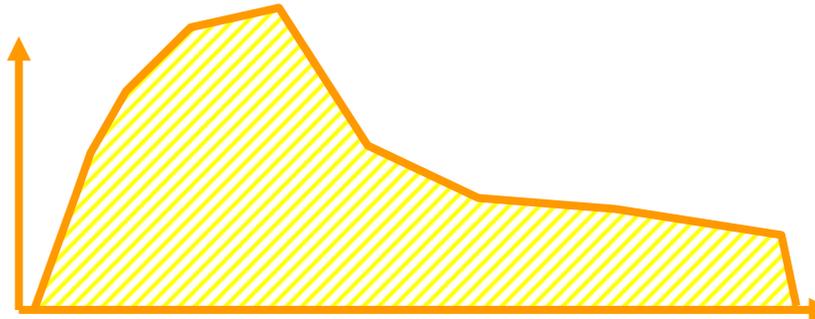
= source de variabilité de la réponse aux traitements  
(efficacité + toxicité)

Forte  
élimination



Faible ASC :  
faible efficacité

Faible  
élimination



Forte ASC :  
risque de toxicité  
trop importante

# 5) VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE

## 5.7) Conclusion

Variabilité interindividuelle des paramètres PK  $\Rightarrow$

Variabilité d'effet pharmacodynamique

- Difficilement prévisible lors du développement des médicaments
- Études nécessaires même après commercialisation des médicaments

# CONCLUSION

Apport de la PK en pharmacologie :

- Connaissance de la voie d'administration optimale
- Études des potentielles interactions médicamenteuses
- Détermination des posologies optimales

population « générale »

populations à risque (insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques)

Objectif : maîtrise de l'exposition au médicament  $\Rightarrow$  maîtrise en partie de l'effet du médicament (relations exposition / effet)