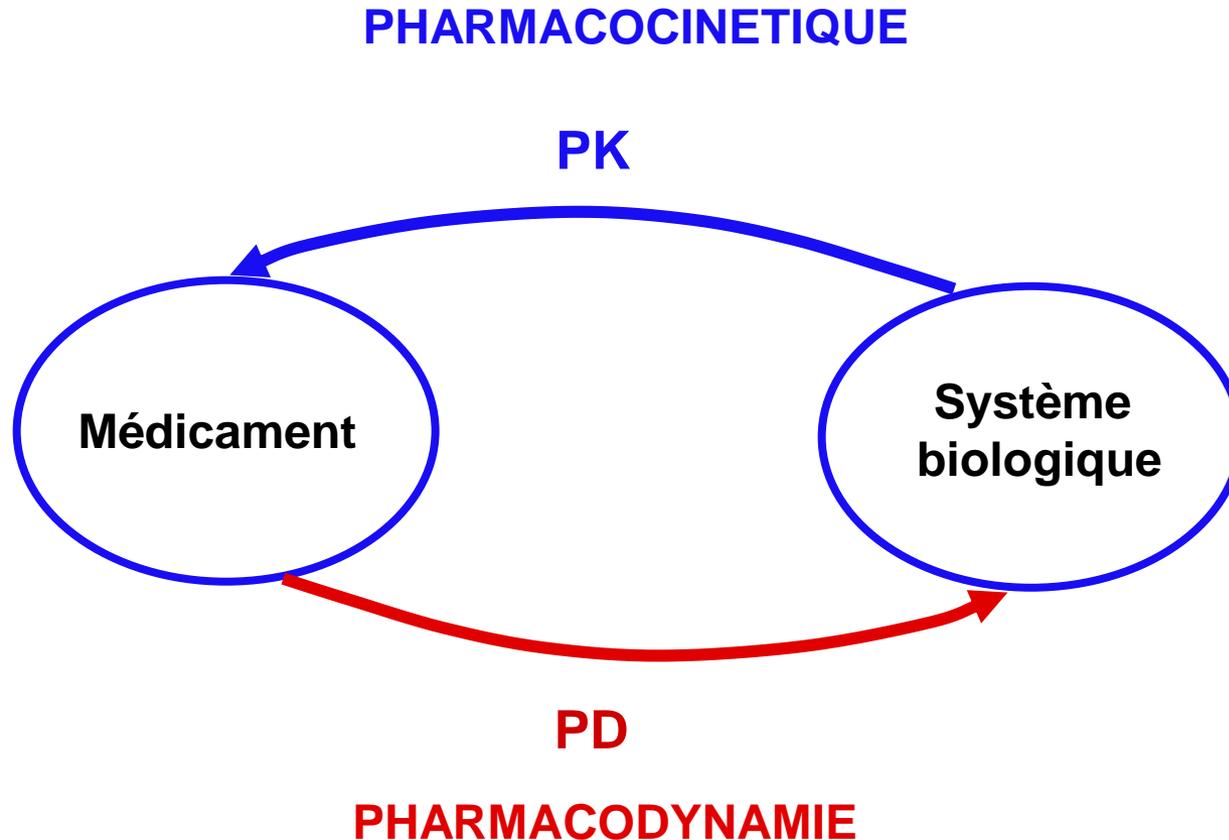


# PHARMACOCINÉTIQUE

**DIU Chef de Projet**  
**25 novembre 2016**

# Pharmacocinétique/pharmacodynamie



**PK:** ce que fait l'organisme au médicament

**PD:** ce que fait le médicament à l'organisme

# Définitions

## Pharmacocinétique (PK):

- Etude quantifiée du devenir des médicaments dans l'organisme
- Elle permet de déterminer les paramètres caractérisant l'**ADE**:
  - Absorption
  - Distribution
  - Elimination (métabolisme + excrétion)

# Quand intervient-elle?

Lors des différentes phases du développement du médicament :

- Développement préclinique
- Développement clinique
- Etudes post AMM

# Facteurs affectant la concentration d'un médicament sur son site d'action

Administration orale

Médicament (comprimé/gélule)

Désintégration

Particules

Dissolution

Médicament en solution

Muqueuse gastro-intestinale

ABSORPTION

DISTRIBUTION

MÉTABOLISME



Foie

Administration IV

Plasma  
Forme libre ↔ Forme liée  
métabolites

Tissus

Forme liée

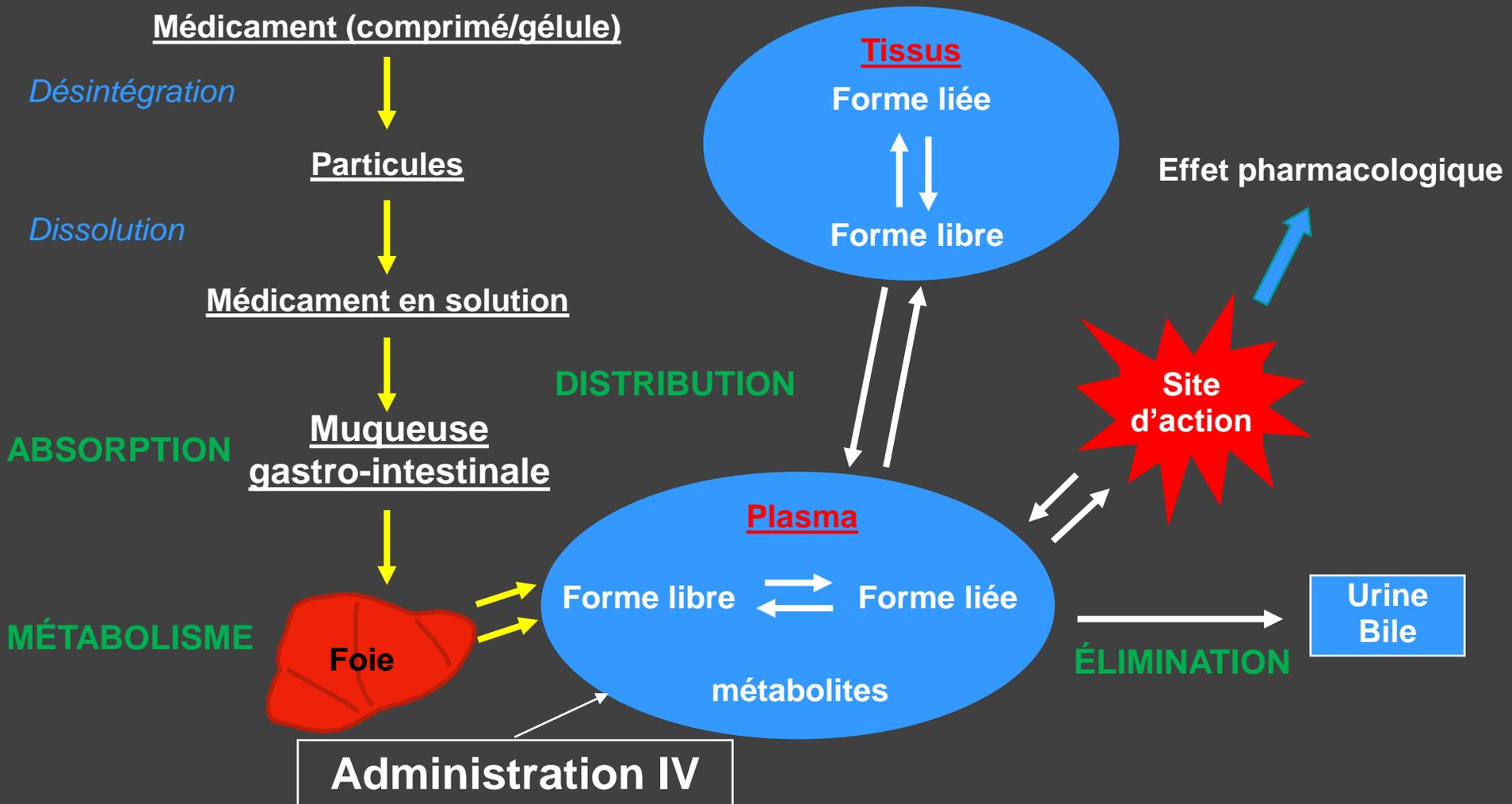
Forme libre

Effet pharmacologique

Site d'action

Urine  
Bile

ÉLIMINATION



# PLAN

**1) ABSORPTION**

**2) DISTRIBUTION**

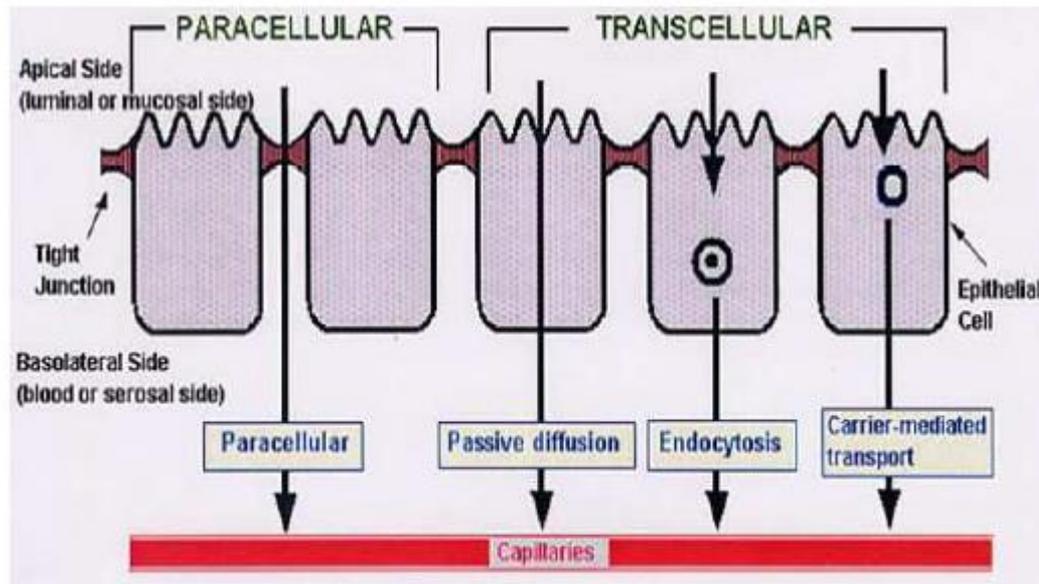
**3) METABOLISME ET ELIMINATION**

# ABSORPTION

- Passage du médicament de son site d'administration jusqu'au plasma
- Dépend de la voie d'administration :(IV= voie de réf.)
  - Voie orale
  - Voie sublinguale
  - Voie rectale
  - Applications sur d'autres surfaces épithéliales (peau, cornée, muqueuse nasale...)
  - Inhalation
  - Injection (sous cutanée, IM)

# ADMINISTRATION ORALE

Passage de la lumière intestinale à la circulation générale en traversant l'épithélium digestif

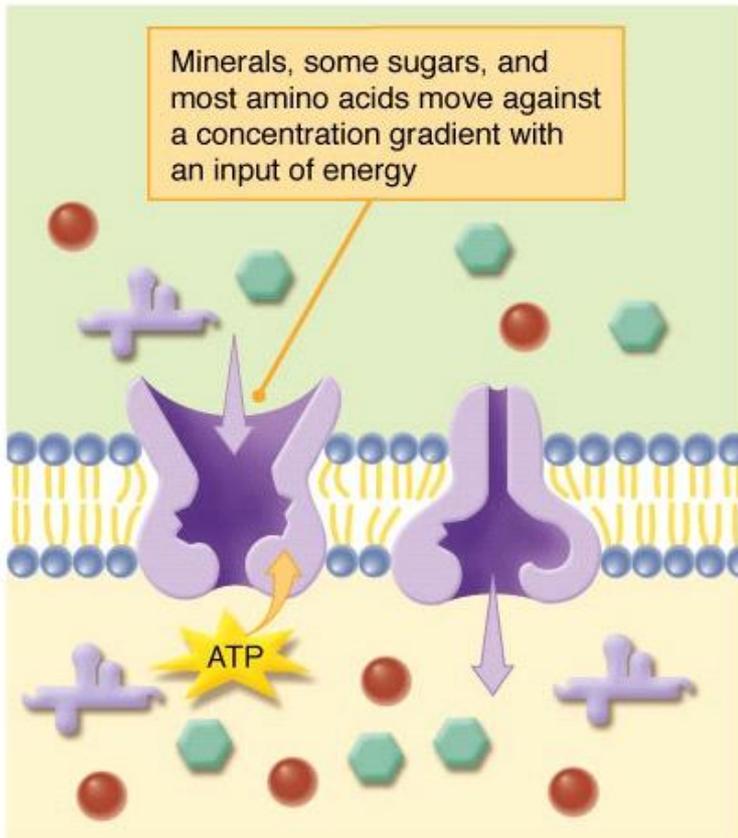


Diffusion passive

Transport actif

# Passage Transcellulaire (1)

## ACTIVE TRANSPORT

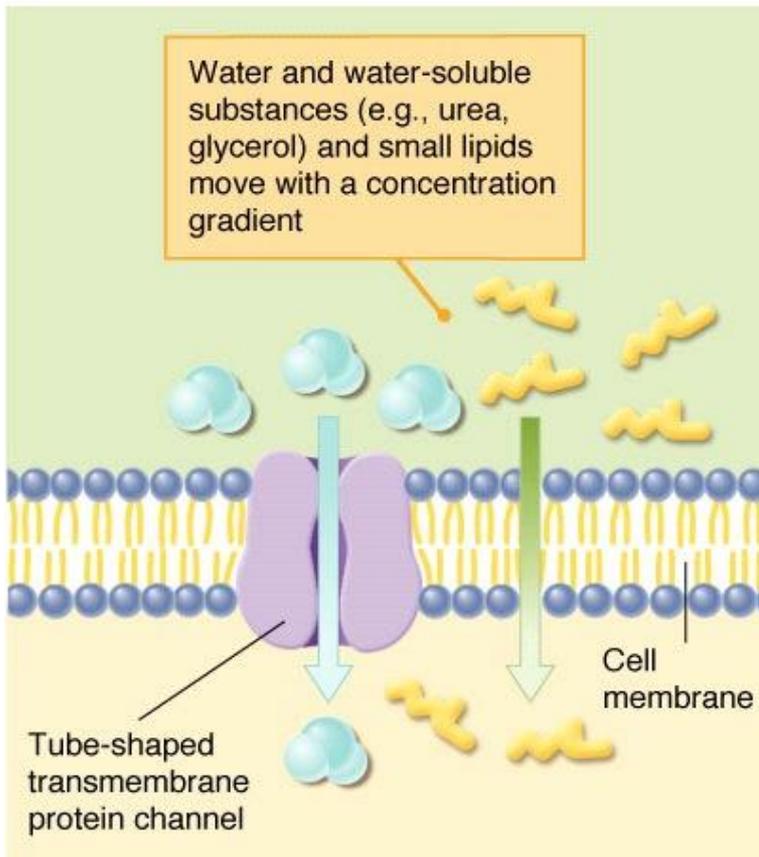


## Caractéristiques du transport actif

- Certains médicaments (5-FU, levodopa)
- Contre un gradient de concentrations
- Consomme de l'énergie
- Saturable, Spécifique
- Inhibable (compétition)

# Passage Transcellulaire (2)

## PASSIVE DIFFUSION



## Caractéristiques de la diffusion passive

- Médicaments solubilisés non chargés
- Favorable aux substances lipophiles
- Pas d'énergie
- Non saturable
- Non spécifique, non inhibable
- Vitesse de diffusion (loi de Fick)

# Facteurs influençant l'absorption (diffusion passive)

- **Caractéristiques du médicament:**
  - pKa de la molécule
    - absorption des formes non ionisées
  - Hydrosolubilité/liposolubilité:
    - hydrosoluble dans le tube digestif
    - liposoluble pour le passage transmembranaire.
  - Gradient de concentrations

# Facteurs influençant l'absorption (diffusion passive)

- Taille: meilleure dissolution des petites particules

<b>Substances</b>	<b>PM</b>	<b>Rayon (Å)</b>	<b>Coefficient de diffusion (cm<sup>3</sup>/sec/100g)</b>
Urée	60	1,6	1,83
Glucose	180	3,6	0,64
Hémoglobine	68 000	31,0	0,001

- Forme galénique: forme de sel Na, K... meilleure dissolution, capsules pour retarder l'absorption ou forme à libération prolongée

# Facteurs influençant l'absorption

- **Caractéristiques liés à l'individu:**
  - Modification :
    - pH gastrique
    - motilité intestinale (MI)
    - temps de vidange gastrique
    - débit sanguin hépatique (DSH)
  - Par :
    - pathologies (digestive diminue DSH)
    - médicaments (métoclopramide augmente MI, oméprazole modifie le pH gastrique)
    - repas (après: absorption peut être ralentie et réduction du DSH)

# Biodisponibilité (F)

- Fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale et vitesse à laquelle elle l'atteint
  - Appréciée par rapport à une forme de référence:

$$F = \frac{AUC_{\text{voie.testé}}}{AUC_{\text{voie.ref}}} \times \frac{Dose_{\text{voie.ref}}}{Dose_{\text{voie.testé}}}$$

avec AUC = exposition au médicament

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t)dt$$

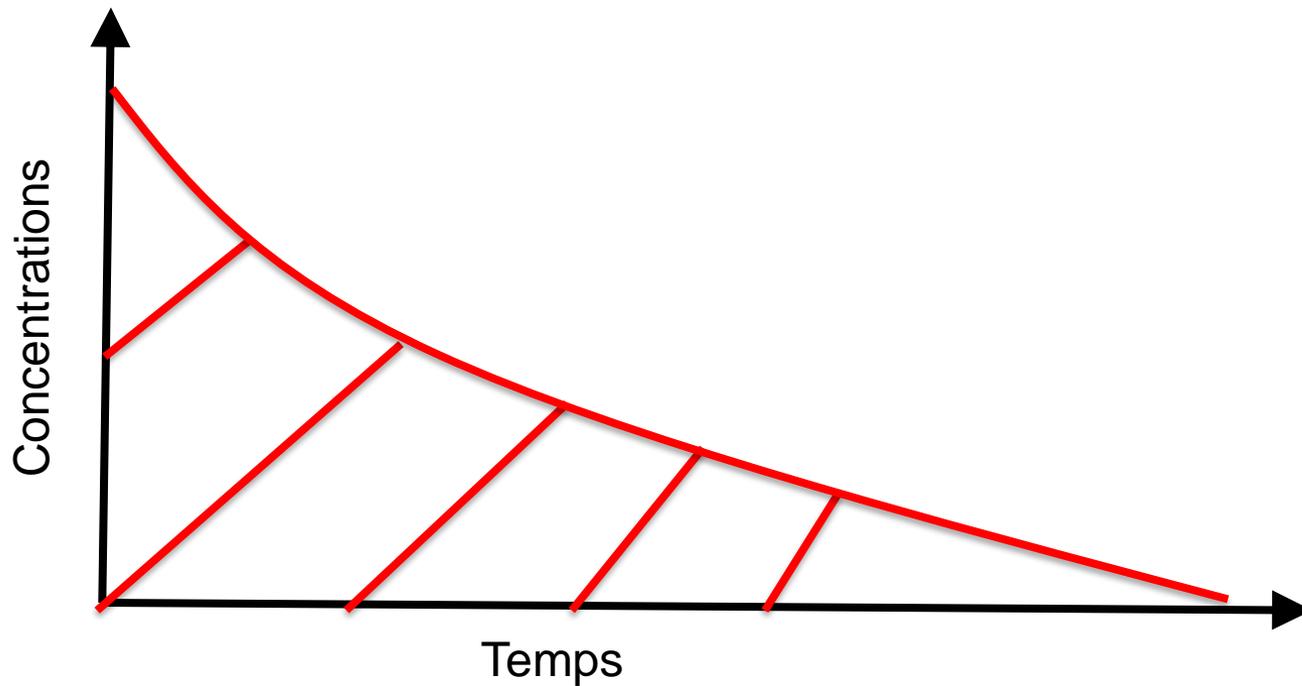
# Biodisponibilité (F)

- Fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale et vitesse à laquelle elle l'atteint
  - Appréciee par rapport à une forme de référence:

$$F = \frac{AUC_{\text{voie.testé}}}{AUC_{\text{voie.ref}}} \times \frac{Dose_{\text{voie.ref}}}{Dose_{\text{voie.testé}}}$$

avec AUC = exposition au médicament

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t)dt$$



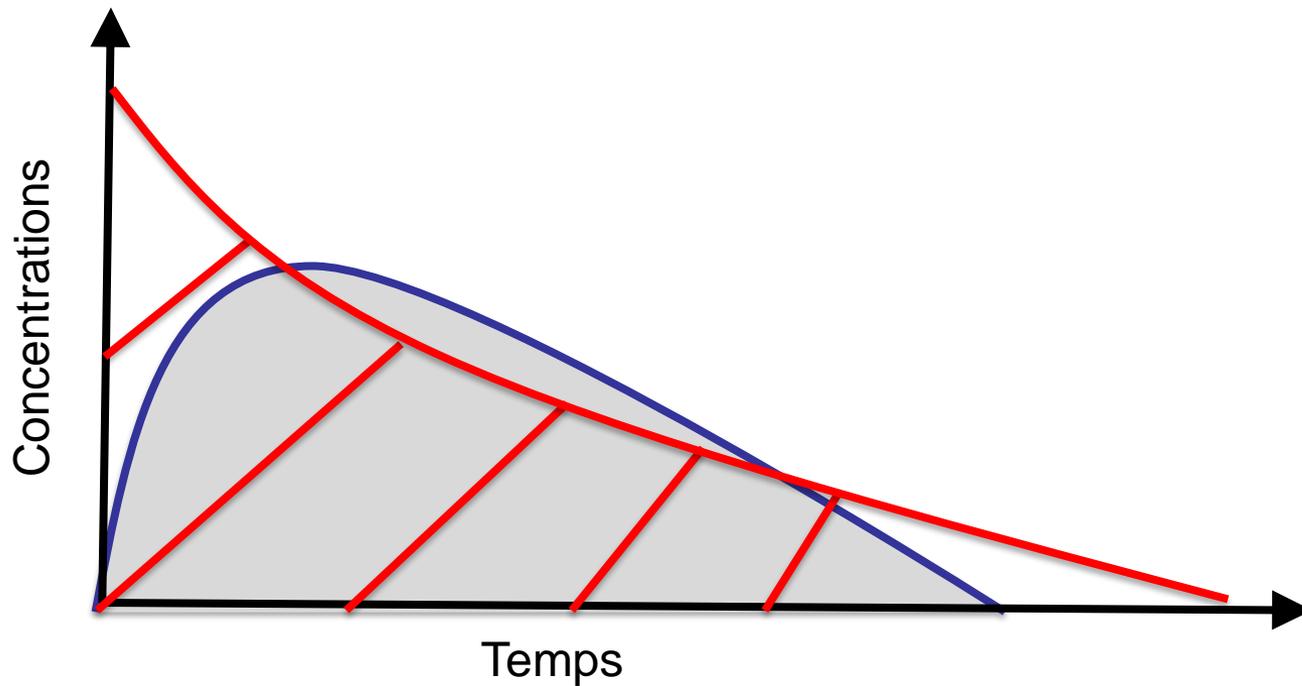
# Biodisponibilité (F)

- Fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale et vitesse à laquelle elle l'atteint
  - Appréciee par rapport à une forme de référence:

$$F = \frac{AUC_{\text{voie.testé}}}{AUC_{\text{voie.ref}}} \times \frac{Dose_{\text{voie.ref}}}{Dose_{\text{voie.testé}}}$$

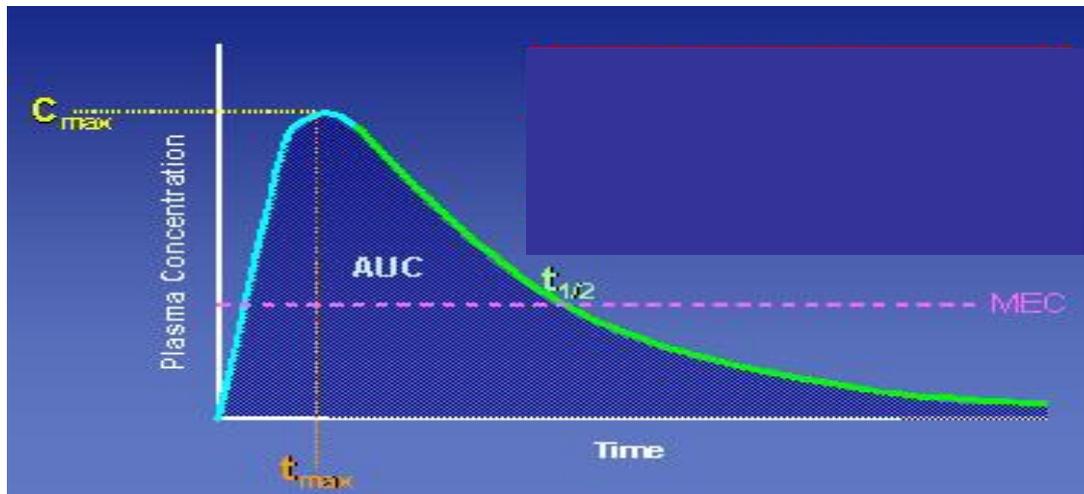
avec AUC = exposition au médicament

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t)dt$$



# Biodisponibilité (F)

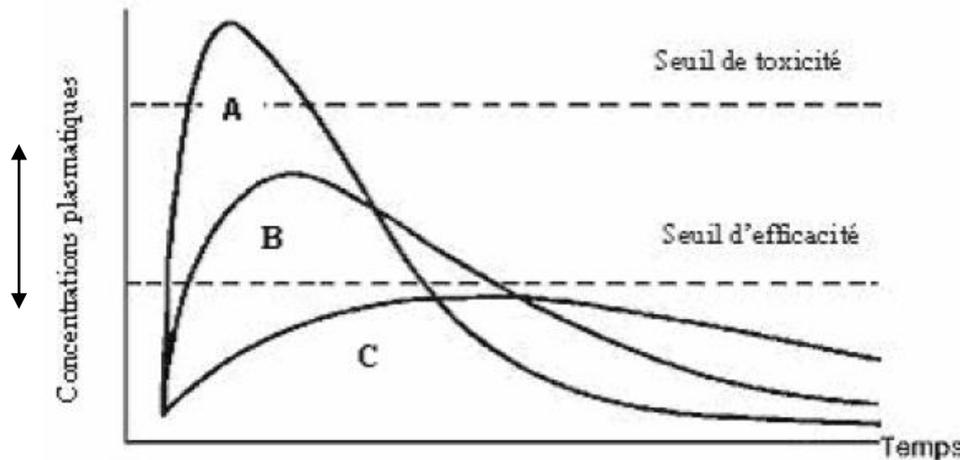
- Facteur vitesse apprécié par
  - la constante d'absorption  $k_a$ , ou
  - la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et le temps pour atteindre cette concentration ( $T_{max}$ )



- Biodisponibilité absolue, voie réf = IV ( $F=1$ )
- Biodisponibilité relative, voie réf = même que la voie testée mais autre forme galénique ou formulation (génériques) ou autres voies

# Biodisponibilité

- Différence entre biodisponibilité et efficacité thérapeutique  
Ex: 3 formes galéniques d'un même médicament, de même F mais d'efficacité thérapeutique  $\neq$



Considérer la vitesse d'absorption et le niveau de concentrations plasmatiques par rapport aux seuils

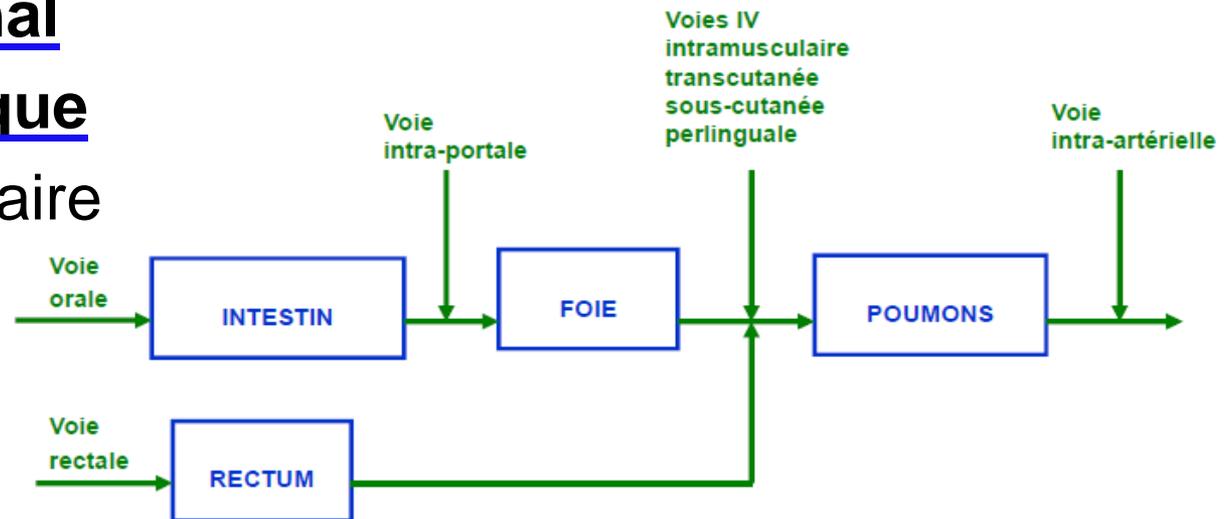
Concentrations plasmatiques obtenues après administration de 3 formes pharmaceutiques d'un même médicament, chacune ayant des quantités de médicament biodisponible identiques mais des vitesses de dissolution différentes

# Biodisponibilité

Dépend de:

- **Quantité absorbée** par épithélium digestif
- **Dégradation** dans la lumière intestinale
- **Effet de 1er passage:**

- Intestinal
- Hépatique
- Pulmonaire



# Effet de 1<sup>er</sup> passage intestinal / hépatique

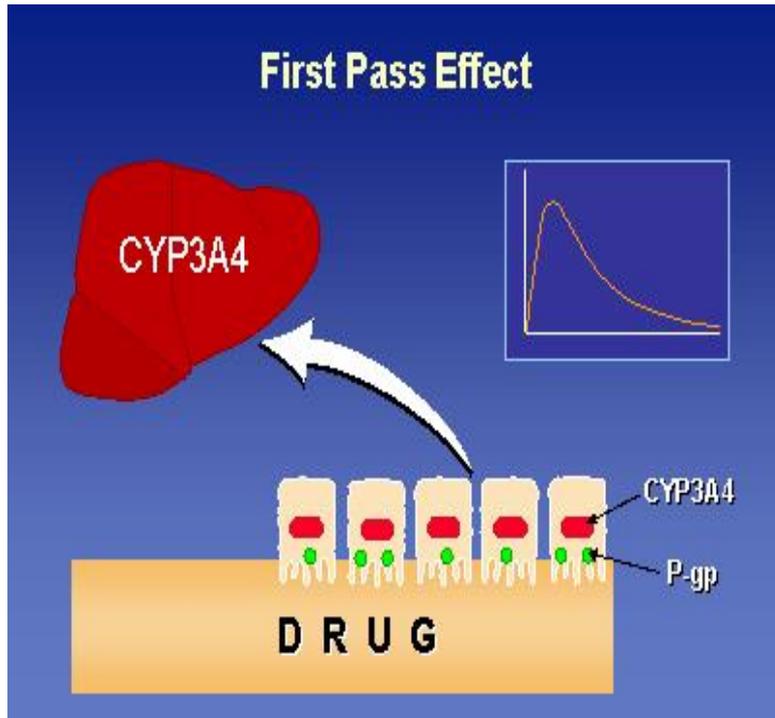
- **Réactions enzymatiques:**

- Réactions de phase I : réactions d'oxydation par les cytochromes P450 (CYP3A4 (50%), 2D6 (15%) et 2C)
- Réactions de phase II: réactions de conjugaison glucurono, sulfo, glutathion, N-acétyltransferase.

- **Transporteurs :**

- pompes d'efflux exprimées au niveau de l'intestin, du foie, BHE
- s'opposent à l'absorption intestinale

# Effet de premier passage



Surtout pour médicaments **lipophiles**  
(aspirine, morphine, trinitrine, propranolol, verapamil)

mais **conséquences différentes**:

- propranolol :  $F=0,3$   
1<sup>er</sup> passage forme 1 métabolite actif  
propranolol → 4-OH propranolol  
Aussi actif par VO que par IV
- verapamil :  $F=0.15$   
7 à 10 fois moins efficace par VO

• Voies d'administration permettant d'éviter le 1<sup>er</sup> passage:

- intraveineuse
- sub-linguale
- transdermique
- inhalée
- nasale

# Facteurs influençant l'EPP

- **EPP intestinal:** fonction du temps de séjour dans le tractus digestif
  - Alimentation → vidange
  - Médicaments → motricité intestinale
    - inducteur – inhibiteur enzymatique
    - antibiotiques: modifie flore intestinale
  - Pathologies → motricité intestinale
- **EPP hépatique**
  - Age: nourrisson, immaturité enzymatique, de 1 à 8 ans: capacité accrue, ↓ du débit hépatique
  - Maladies hépatiques et inflammatoires
  - Médicaments : modulation enzymatique
  - Alimentation
  - Génétique: fort/faible métaboliseur → **variabilité inter-individuelle**

# PLAN

**1) ABSORPTION**

**2) DISTRIBUTION**

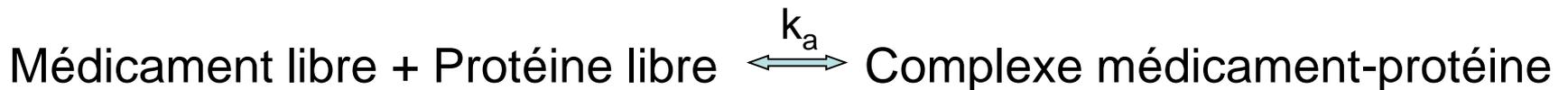
**3) METABOLISME ET ELIMINATION**

# Distribution

- Répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme
- Va dépendre :
  - de la fixation protéique plasmatique (équilibre formes libre - liée)
  - de la capacité à franchir les parois cellulaires et vasculaires
  - du débit sanguin tissulaire
  - de l'équilibre tissulaire des formes libre - lié

# Fixation aux protéines plasmatiques

- Dans le sang, le médicament se répartit entre
  - les éléments figurés du sang (érythrocytes)
  - protéines plasmatiques
  - fraction libre = fraction ACTIVE
- Fixation aux protéines plasmatiques



Fraction libre constante si médicament très faiblement lié aux protéines

# Fixation aux protéines plasmatiques

- Protéines impliquées
  - **albumine**
  - **alpha 1 glycoprotéine acide (AAG)**
  - lipoprotéines, gammaglobulines...
- Généralement
  - ac. faible se lie à l'albumine avec une forte affinité, sur peu de sites de fixation (possibilité de saturation et d'interaction)
  - base faible/substance non ionisable se lie à l'albumine et à l'AAG avec une faible affinité sur beaucoup de sites (pas de saturation / interaction)
- **Etude si fixation élevée et marge thérapeutique étroite**

# Paramètres modifiant la fixation protéique plasmatique

## Causes:

- Modifications des protéines plasmatiques
  - Diminution de la concentration d'albumine  
(Grossesse, Dénutrition, Grands brûlés, Cirrhose)
  - Diminution AAG  
(Grossesse, Contraceptifs oraux, Age : nouveau-né, Cirrhose)
  - Augmentation de la concentration AAG  
(Etats inflammatoires, Affections rhumatologiques, Etats infectieux sévères)
- Compétition avec les substances endogènes (bilirubine, polypeptides)
- Interactions médicamenteuses: déplacement d'un site de fixation d'un médicament par un autre (AINS déplace warfarine)

# Interaction

- **Médicament fixé à 99% avec une concentration de 1 mg/L la forme libre représente 10 µg/L**
- **Interaction avec passage de la fixation de 99 à 98%, la forme libre représente 20 µg/L**
- **Médicament fixé à 50% avec une concentration de 1 mg/L la forme libre représente 500 µg/L**
- **Interaction avec passage de la fixation de 50 à 49%, la forme libre représente 510 µg/L**

# Paramètres modifiant la fixation protéique plasmatique

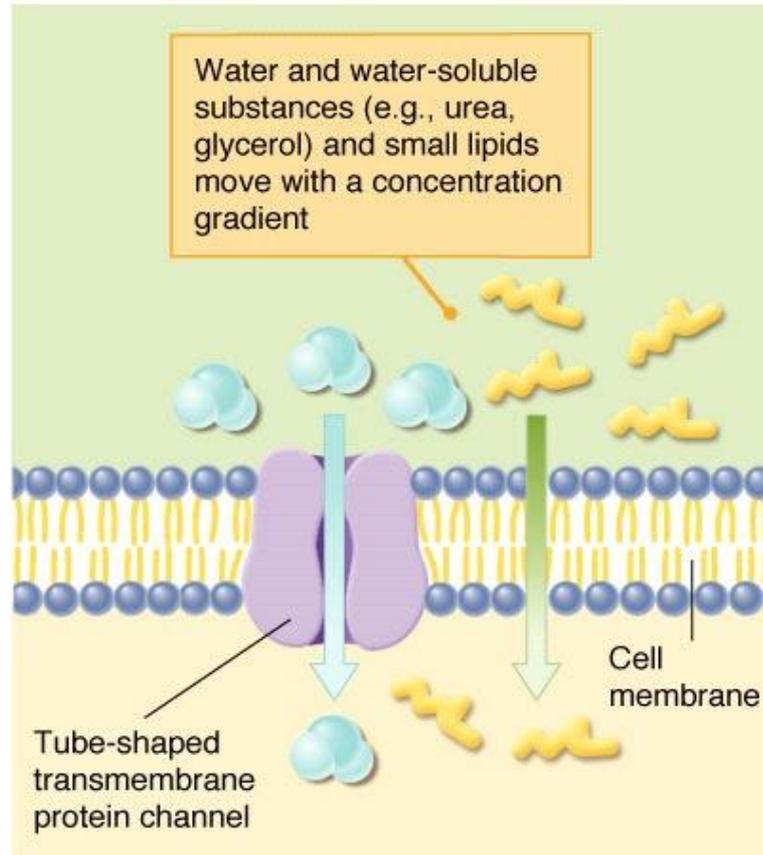
- En résumé: risque d'interactions si:
  - **Fixation protéique > 90%**
  - Le composé est acide faible
  - **Marge thérapeutique étroite**

# Distribution tissulaire

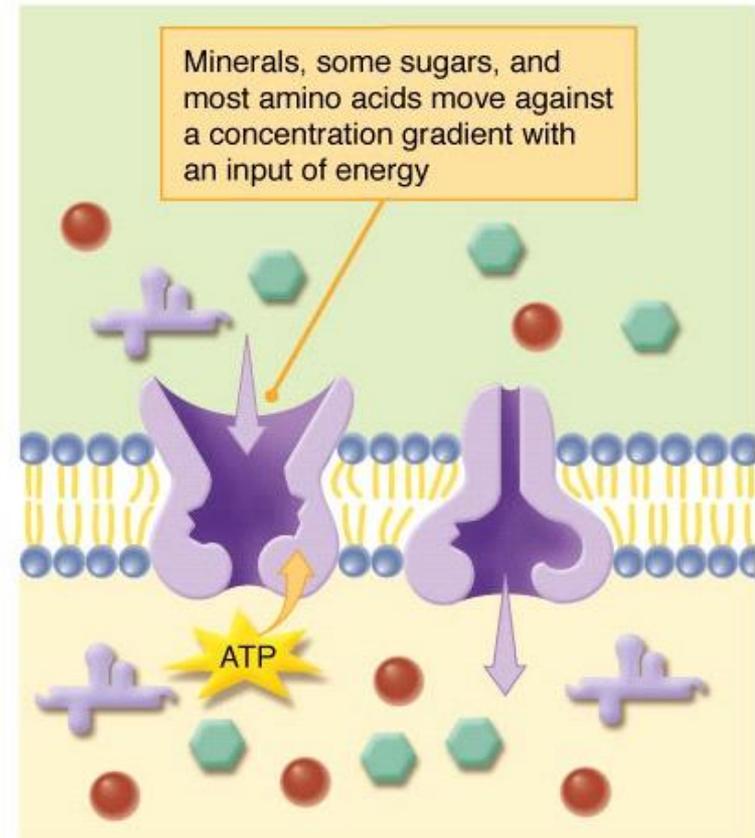
- Passage du sang vers le tissu interstitiel par l'endothélium et paroi capillaire
  - structure continue : BHE, passage placentaire
  - structure discontinue
- Passage trans-membranaire des membranes cellulaires:
  - diffusion passive
  - transport actif (cf. absorption)

# Passage Transcellulaire

## PASSIVE DIFFUSION



## ACTIVE TRANSPORT



# Distribution tissulaire dépend

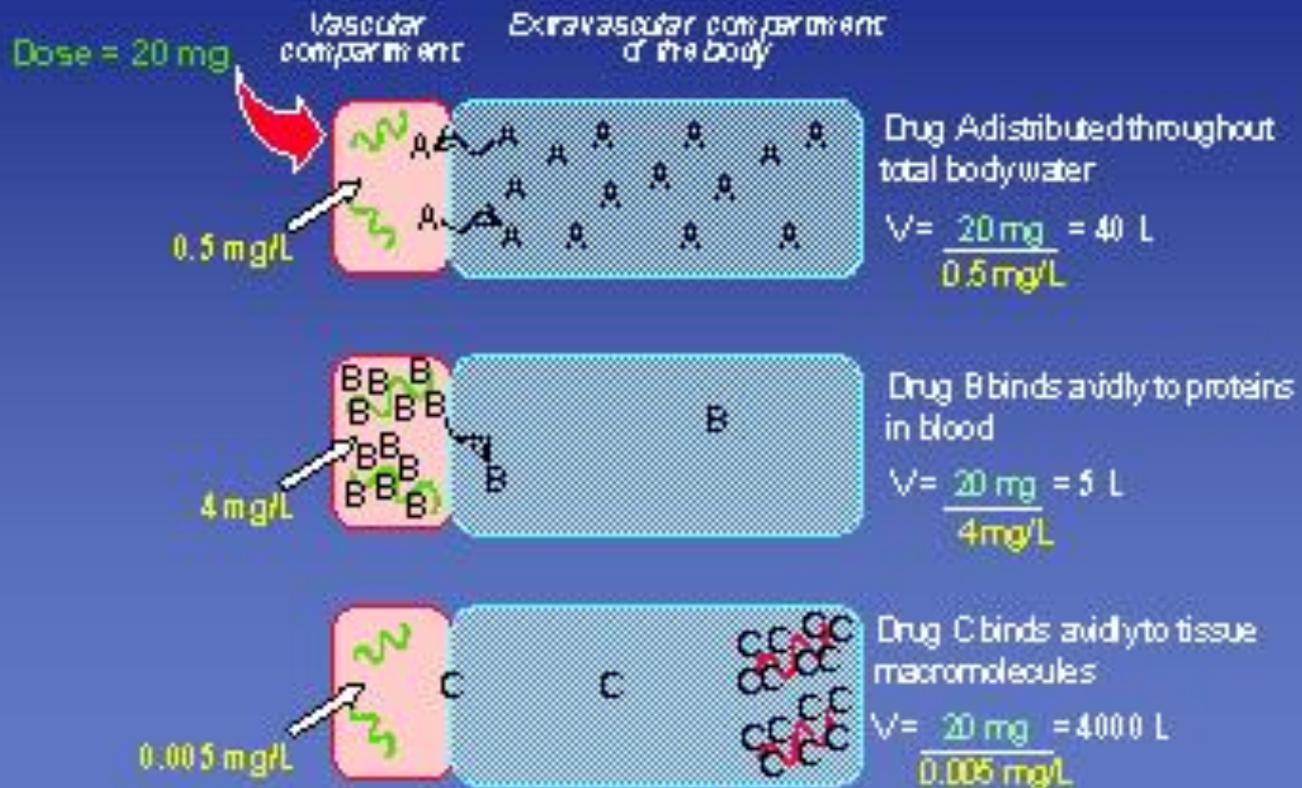
- Des propriétés physicochimiques des molécules :  
↑ si forme non ionisée, liposolubilité, et petite taille.
- Du débit sanguin qui irrigue l'organe
  - élevé : foie et rein, équilibre et élimination + rapide
  - faible : tissu adipeux, os et peau → stockage, risque de conc. toxiques si ttt au long cours
- Diffusion : équilibre entre les formes tissulaires libres et liées et entre forme libre tissulaire et plasmatisque

# Volume de distribution ( $V_d$ )

- Pb pour déterminer le volume de distribution:  
Mesure des conc. tissulaires impossible
- Détermination à partir des conc. plasmatiques=  
**Volume fictif (non anatomique) dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma**

$$V = \frac{Q}{C} \quad \left\{ \begin{array}{l} Q: \text{quantité de médi. dans l'organisme} \\ C : \text{concentration plasmatique} \end{array} \right.$$

# Volume de distribution



# Volume de distribution

- $V_d$  très variable
  - 0,1 L/kg warfarine
  - 25L/kg halopéridol
- Chez l'Homme  $V=40L$ :
  - 3 L plasma
  - 12 L liquide intersticiel
  - 25 L liquide intracellulaire
- Volume élevé = forte affinité pour les protéines tissulaires

# Facteurs modifiant la distribution

- **Facteurs modifiant la fixation aux protéines plasmatiques**
- **Volume liquidiens de l'organisme**
  - âge (nourrisson...)
  - déshydratation
- **Rapport masse maigre/tissu adipeux**
  - obésité
  - âge
- **Hémodynamique**
  - état de choc
  - insuffisance cardiaque chronique

# PLAN

**1) ABSORPTION**

**2) DISTRIBUTION**

**3) METABOLISME ET ELIMINATION**

# Métabolisme et élimination

- Biotransformation : principalement hépatique
- Élimination sous forme intacte ou métabolites au niveau rénale (urine) et hépatique (bile).

# Biotransformations

**Métabolisme** : Transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique

dans le foie car

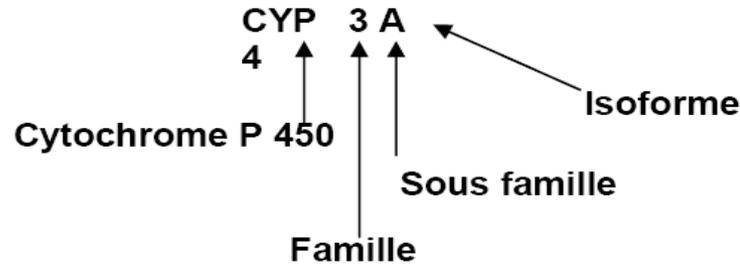
- flux sanguin très important
- nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des médicaments (cytochrome P450)

2 types de réaction de métabolisme:

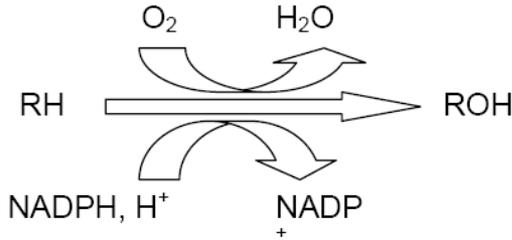
- phase I : Oxydation (CYP), réduction, hydrolyse
- Phase II : Glucuro, sulfoconjugaison (interviennent souvent après phase I, donnent composés hydrosolubles éliminés par la bile ou l'urine)

# Biotransformations

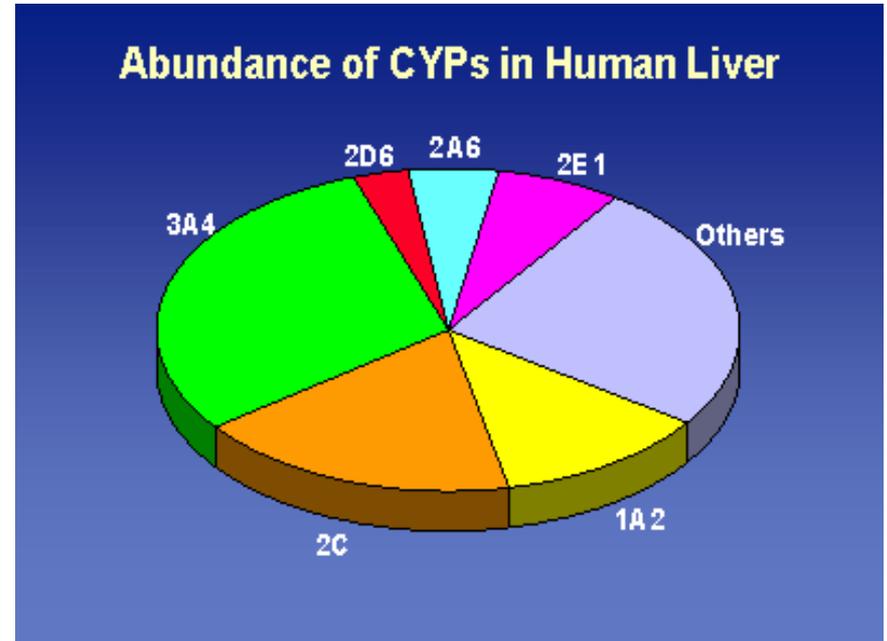
Nomenclature du cytochrome P450 :



Réaction catalysée par le cytochrome P450



RH : médicament  
ROH : métabolite



	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C9*</b>	<b>CYP2D6*</b>	<b>CYP3A4</b>
<b>SUBSTRATS</b>	Théophylline Caféine	Phénytoïne Diclofénac Warfarine	Codéine Fluoxétine Métoprolol	Ciclosporine Ketoconazole Statine

# Biotransformations

- Souvent plusieurs voies métaboliques simultanément
- Affinité différente des cytochromes pour les substrats
- Certains substrats modifient l'activité enzymatique
  - inducteur: (peut ↓ efficacité)
  - inhibiteur: (peut ↑ risque surdosage)
- Polymorphismes génétiques des enzymes peuvent modifier leur activité métabolique (métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides) → variabilité inter-individuelle
- Médicaments à forte affinité pour les enzymes hépatiques ont une faible F par V.O. due à l'effet de 1<sup>er</sup> passage.

# Induction/Inhibition enzymatique

- **Induction:**

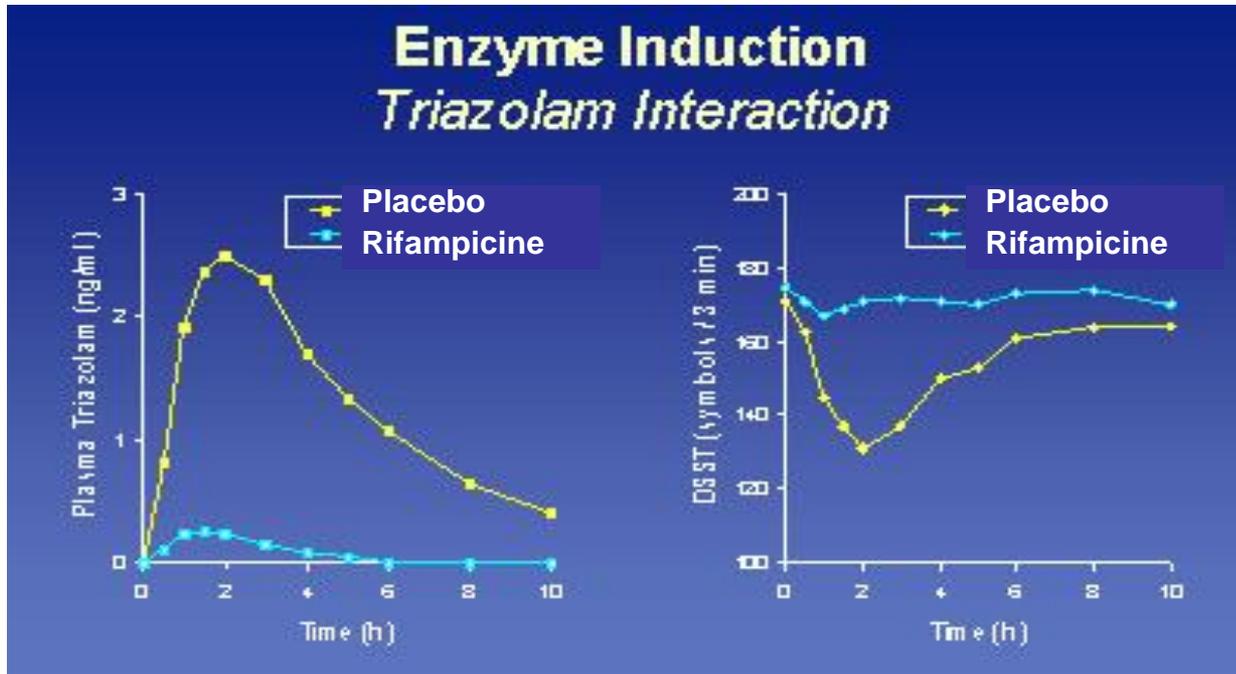
- Augmentation de la synthèse et de l'activité des CYP
- Apparaît après qq jours de ttt. Max en 10 à 15 jours, effet persiste qq jr après arrêt de l'inducteur.
- Possibilité d'autoinduction (réajuster posologie)

- **Inhibition:**

- Compétition
- Effet immédiat, arrêt dépend de la demi-vie de l'inhib.

→ **Modification de l'effet thérapeutique**

# Induction / Inhibition enzymatique



prétraitement

*Triazolam* :hypnotique

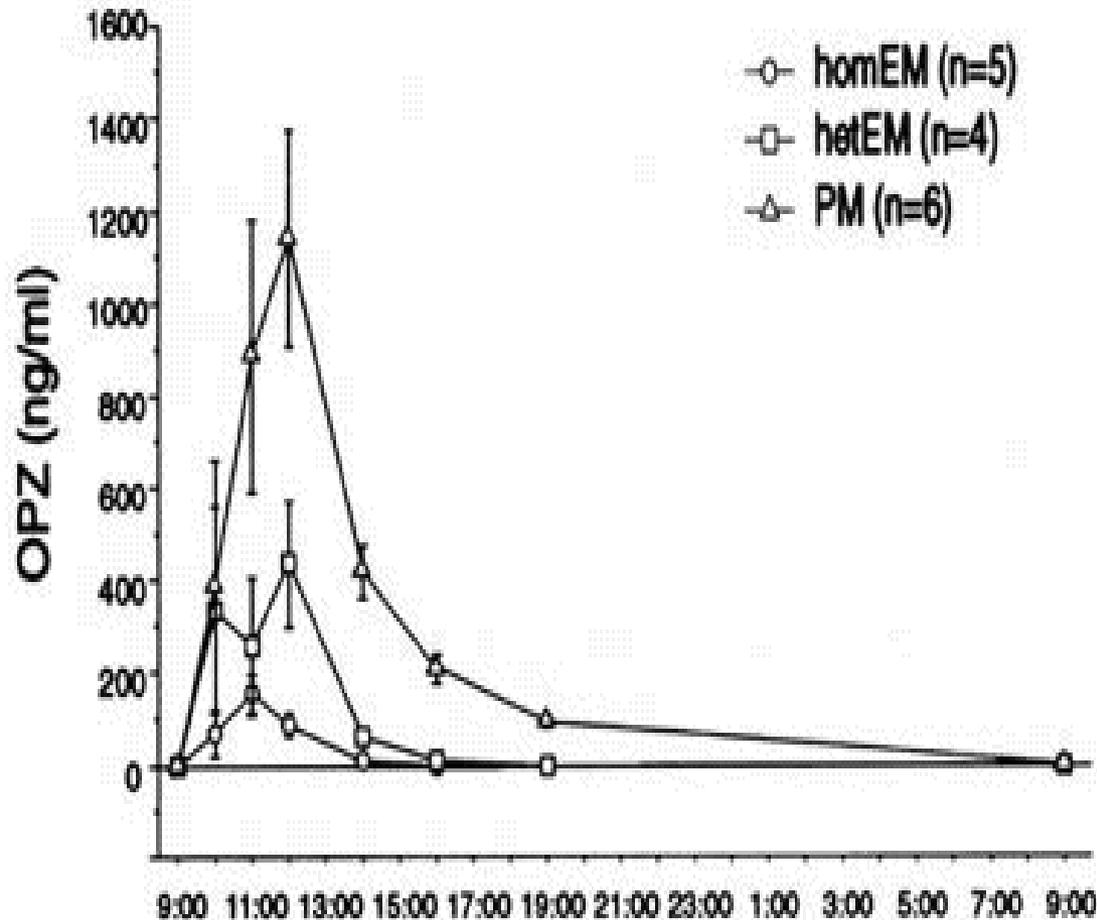
**Digit symbol substitution test (DSST)**

Mesure l'attention, vitesse de perception, mémoire.

	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C9*</b>	<b>CYP2D6*</b>	<b>CYP3A4</b>
<b>Inhibiteur</b>	cimétidine fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidine fluoxetine	macrolides Antiprotéases
<b>Inducteur</b>	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoine phénobarbital

# Polymorphisme génétique

Ex : Omeprazole métabolisé par le CYP2C19



Furuta et al, 1999

# Elimination

- **Elimination hépatique :**

Métabolisme hépatique donne dérivé conjugué, éliminé dans la bile

**Cycle entéro-hépatique :**

Au niveau du duodénum: métabolites conjugués peuvent être hydrolysés et redonner la molécule initiale

Molécule initiale réabsorbée rejoint la circulation générale  $\implies$  Effet rebond

- **Elimination rénale (la plupart) :**

dans les urines, sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation

# Clairance

- **Clairance (CL) totale**: volume de plasma totalement débarrassé du médicament (**métabolisme + excrétion**) par unité de temps

$$\mathbf{CL}_{\text{totale}} = \mathbf{CL}_{\text{hépatique}} + \mathbf{CL}_{\text{rénale}}$$

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

$$CL = F_x \frac{\text{Dose orale}}{\text{AUC orale}}$$

# Clairance hépatique ( $CL_H$ )

- Décomposition en clairance métabolique et biliaire

$$CL_H = CL_{met} + CL_{bile}$$

- $CL_{met}$  dépend de la CL intrinsèque ( $CL_{int}$ ) et fraction libre
  - $CL_{int}$  : capacité des systèmes enzymatiques du foie à métaboliser le médicament
  - Fixation protéique (seule la fraction libre peut être captée par le foie).
- $CL_{bile}$  : capacité du système biliaire à éliminer le médicament pour grosses molécules, transporteurs

# Facteurs influençant la clairance hépatique

- Modification du débit sanguin hépatique ( $Q_H$ ):
  - Insuffisance cardiaque, shunt porto-cave, repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil...)
- Modification de la clairance intrinsèque :
  - Induction & Inhibition enzymatique
  - Polymorphismes génétiques
  - Âge
- Modification de la fraction libre : cf distribution
- Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extra-hépatique

# CLAIRANCE RENALE

- Structures impliquées:
    - Glomérule
    - Tubule
  - Les médicaments peuvent être
    - Filtrés
    - Sécrétés
    - Réabsorbés
- En général ces mécanismes se superposent.

# Clairance rénale ( $CL_R$ )

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

(a) Filtration glomérulaire dépend:

- Poids moléculaire (passe si  $< 5000$  Da)
- Fixation protéique (passe si f. libre)
- Débit de filtration glomérulaire

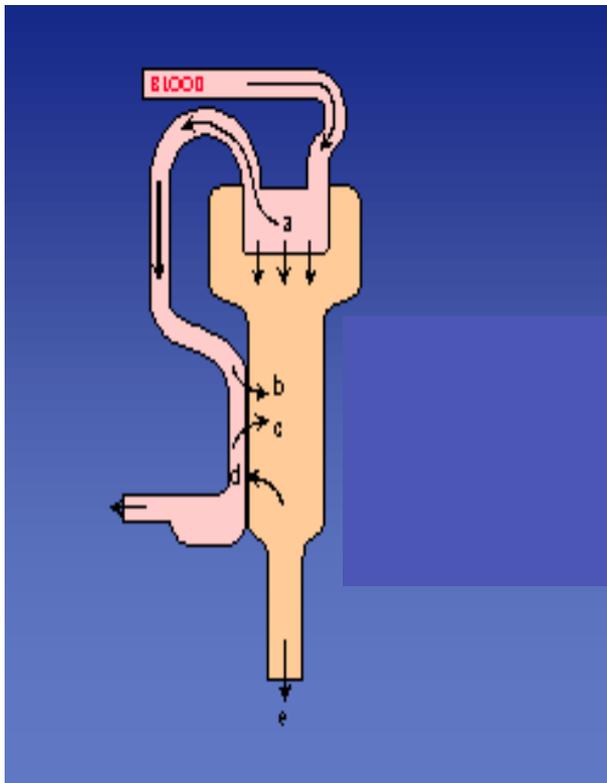
Si seulement filtration :  $CL_R = CL_{\text{créatinine}}$

(b,c) Sécrétion tubulaire active pour quelques

- acides et bases organiques (transport actifs: saturable, inhibable, énergie – dépendant) au niveau des tubules rénaux

(d) Réabsorption tubulaire : passage de la lumière du néphron au sang

- active:
  - pour substances endogènes (Na, K, AA, glucose)
  - médicaments de structure proche
- passive



(e) Excrétion urinaire

# Clairance rénale ( $CL_R$ )

La clairance rénale rend compte de l'importance de l'élimination urinaire :

$$\text{Clairance rénale (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

V = volume des urines recueillies pendant la période de clairance (ml/min)

U = concentration urinaire (par ex en mg/ml)

P = concentration plasmatique (par ex en mg/ml)

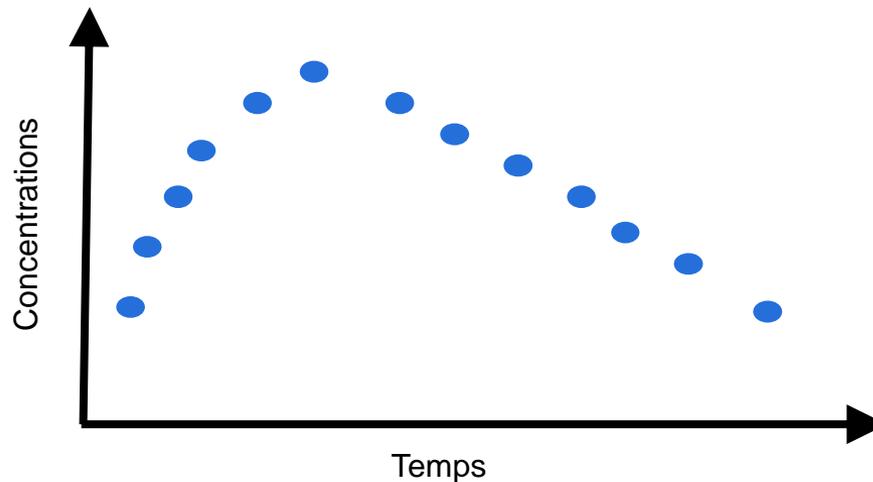
La clairance rénale est souvent rapportée au poids et à la taille, (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

# Facteurs influençant la CL rénale

- Modification du débit de filtration glomérulaire : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge
- Modification de la sécrétion tubulaire : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge, interaction médicamenteuse
- Modification de la réabsorption tubulaire : liposolubilité, pH, débit fraction filtrée, âge
- Modification de la fraction libre : cf. distribution

# Etude PK d'un médicament

- PK = étude des concentrations plasmatiques en fct du temps



- Nécessité de réaliser X pvts sanguins chez le sujet étudié
- Stockage et recueil des pvts spécifiques à chaque molécule
  - Type de tube? Centrifugé? Réfrigéré?
- Dosage des pvts spécifique à chaque médicament
  - Méthode analytique (MS, HPLC, LC MS MS)

# Prélèvements

- Tube de sang héparine



Centrifugation



Plasma => Dosage  
des médicaments

**Consentement  
spécifique pour la  
génétique**

Leucocytes =>  
Analyse  
génétique

# Etude PK d'un médicament

- **Informations essentielles**

**Dose:**

1. Quelle dose ?
2. Quel intervalle de prise ? (toutes les 12h?, durée de perfusion...)

**Délai prise-prélèvement:**

3. Date et heure de la dernière prise ?
4. Date et heure du prélèvement ?

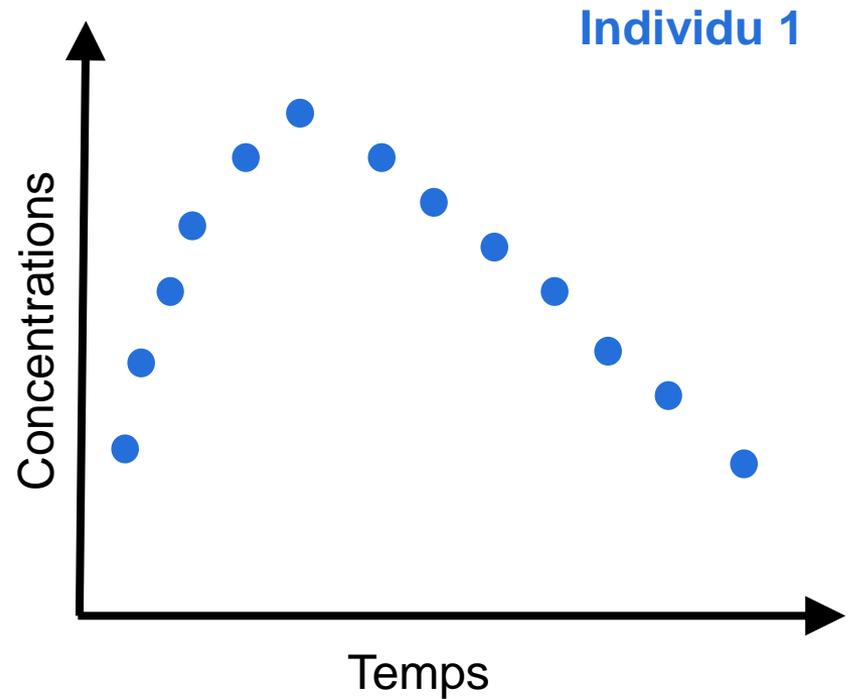
+ Informations relatives aux patients (âge, poids...)

**Sans ces 4 informations étude PK IMPOSSIBLE !**

# PK CLASSIQUE

- Nombre limité de sujets (n=6 à 48)
- Nombreuses mesures par sujet (n=6 à 20)
- Protocole de recueil identique d'un sujet à l'autre
- Analyse des informations sujet par sujet puis synthèse.

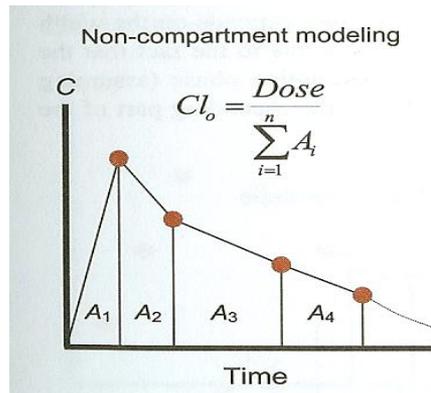
Ex: in vitro, PK animale, phase I



# Pharmacocinétique classique

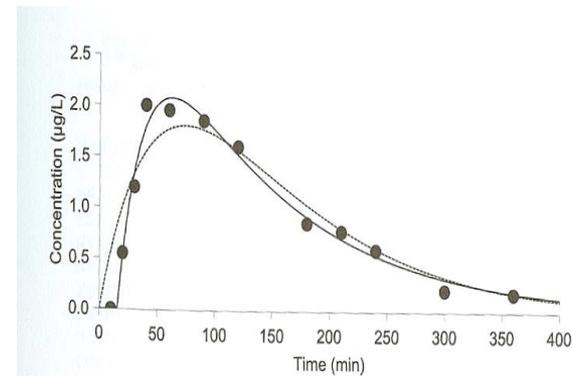
## Analyse non compartimentale

Pas d'hypothèse sur le modèle PK → Toujours applicable

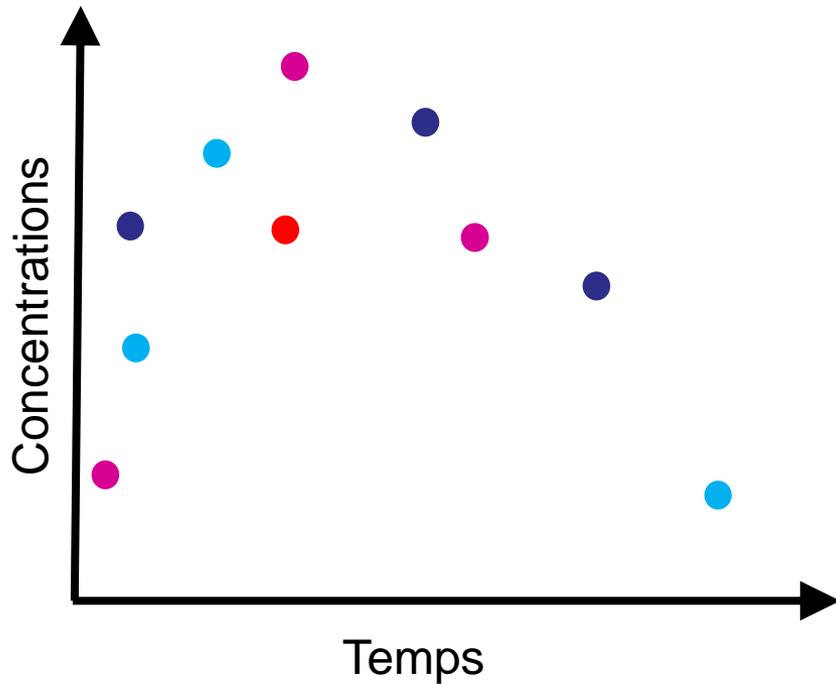


## Analyse compartimentale

Organisme = systèmes de compartiments  
1 compartiment = unité homogène du point de vue cinétique  
Forme de la courbe ≠ pour 1 et 2 comp.



# PK DE POPULATION



Individu 1

Individu 2

Individu 3

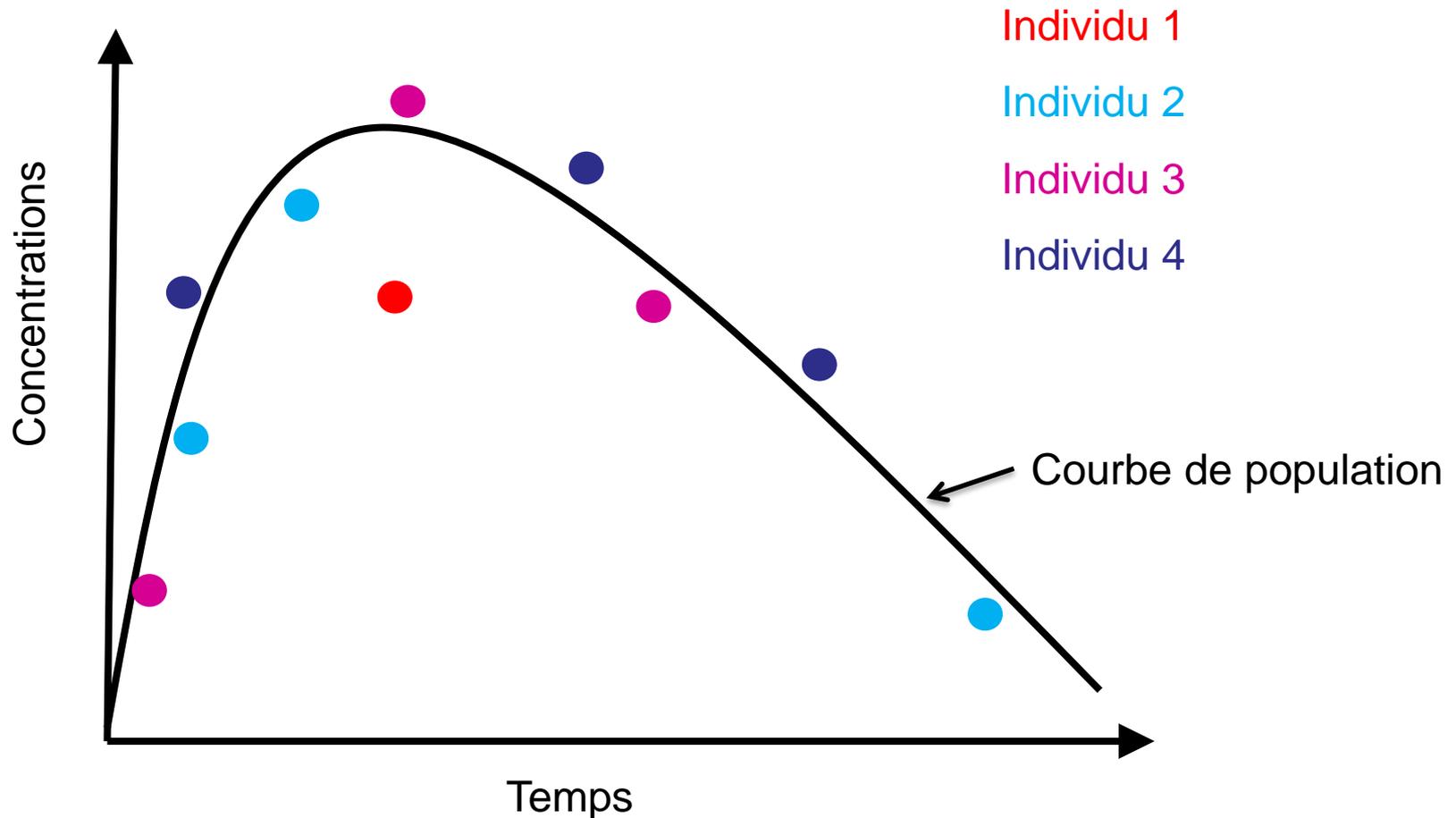
Individu 4

- Grand nombre de sujets ( $n > 30$ )
- Peu de mesures par sujet ( $n = 1$  à  $10$ )
- Protocole de recueil peut varier d'un sujet à l'autre
- Analyse simultanée des conc. provenant de tous les patients

Ex: phase II, III, IV

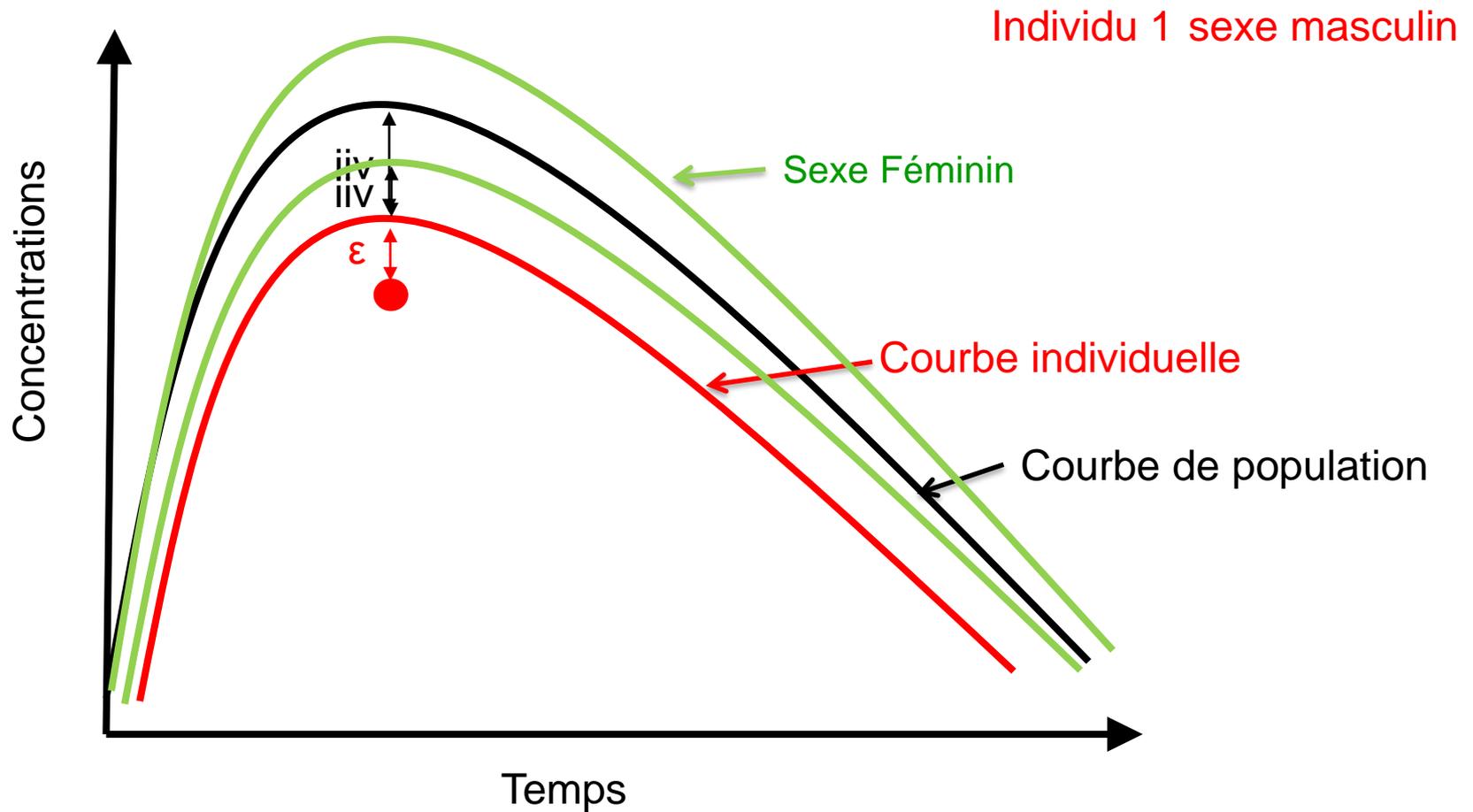
# PK de population

L'ensemble des points doit décrire la pk de la molécule



# PK de population

L'ensemble des points doit décrire la pk de la molécule



## PK CLASSIQUE

- Nombre limité de sujets (n=6 à 48)
- Nombreuses mesures par sujet (n=6 à 20)
- Protocole de recueil identique d'un sujet à l'autre
- Analyse des informations sujet par sujet puis synthèse.

Ex: in vitro, PK animale, phase I

## PK DE POPULATION

- Grand nombre de sujets (n>30)
- Peu de mesures par sujet (n=1 à 10)
- Protocole de recueil peut varier d'un sujet à l'autre
- Analyse simultanée des conc. provenant de tous les patients

Ex: phase II, III, IV