

PHARMACOCINÉTIQUE

principe et pratique

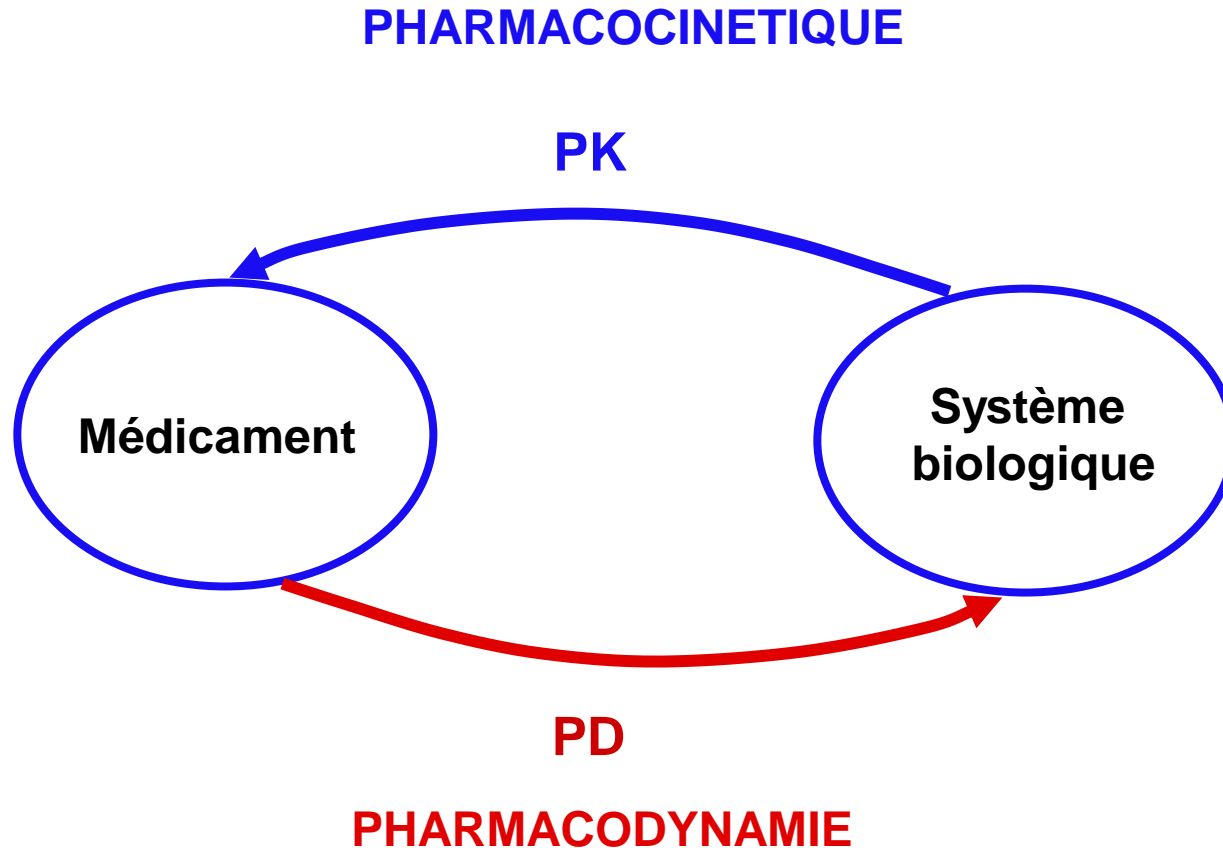
Frantz Foissac, *URC-CIC Cochin Necker*

DIU infirmiers et TEC en recherche clinique

21 novembre 2014

PRINCIPE

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)

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

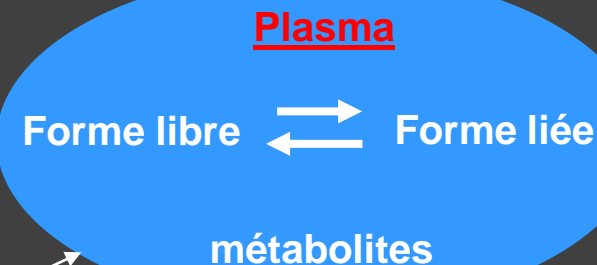
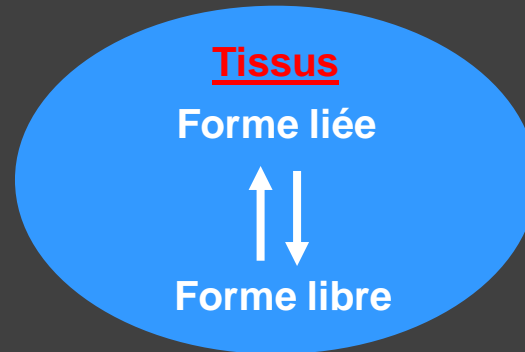
MÉTABOLISME



Foie

Administration IV

DISTRIBUTION



Effet pharmacologique

Site
d'action

ÉLIMINATION

Urine
Bile

PLAN

1) ABSORPTION

2) DISTRIBUTION

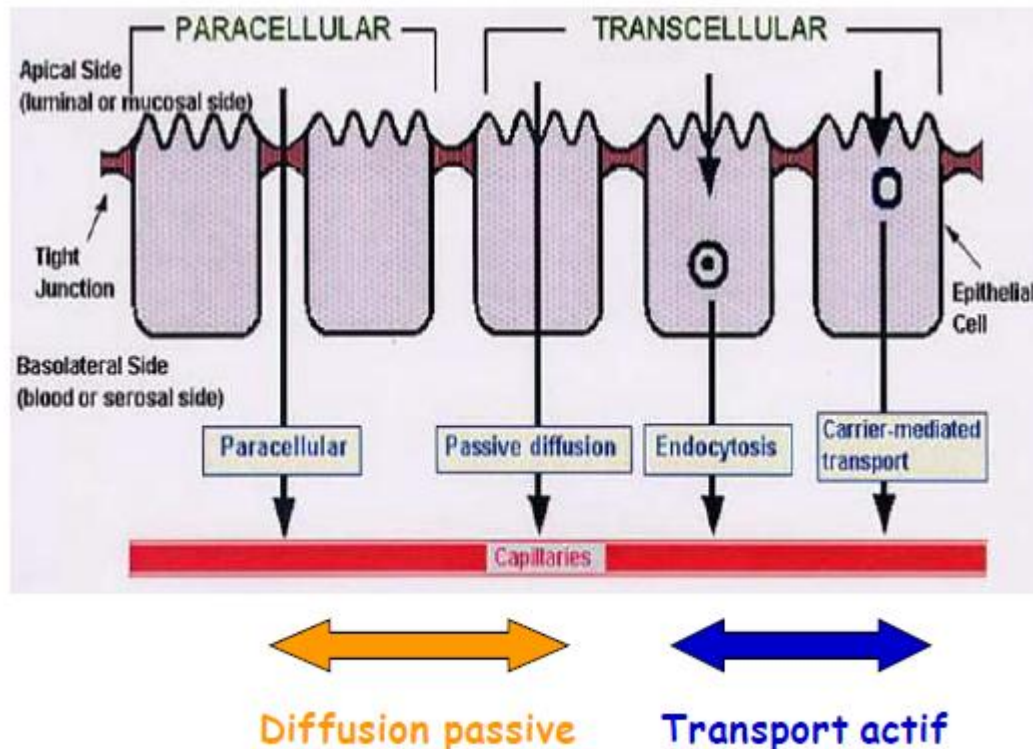
3) METABOLISME ET ELIMINATION

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)

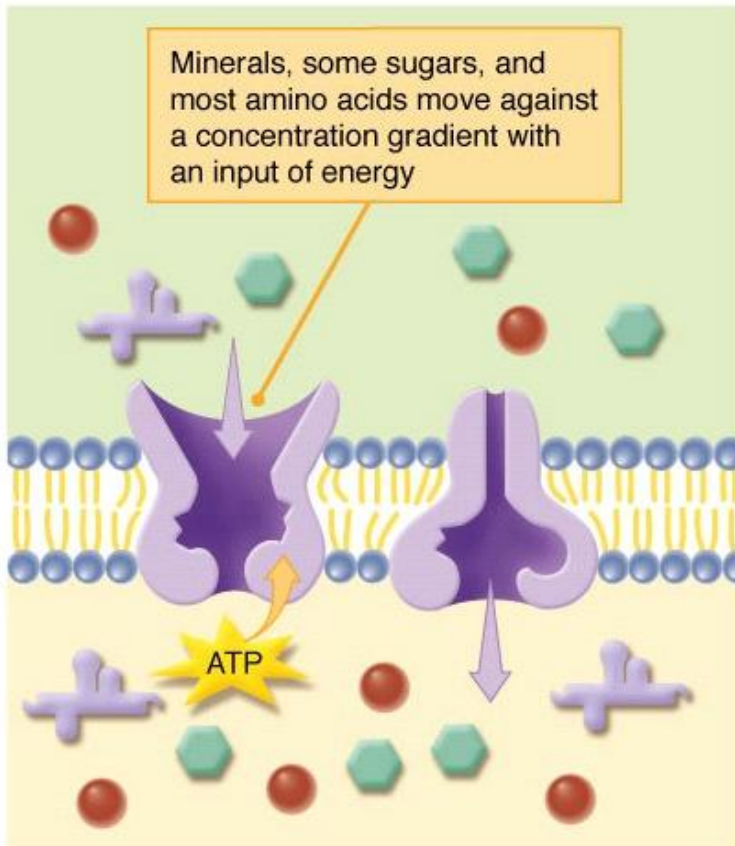
ADMINISTRATION ORALE

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



Passage Transcellulaire (1)

ACTIVE TRANSPORT

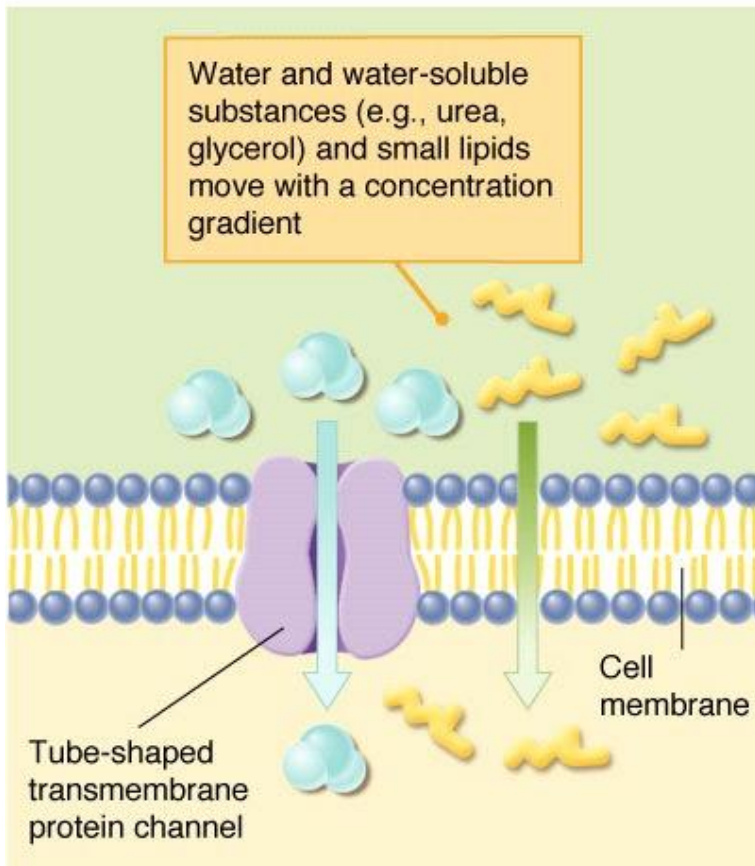


Caractéristiques du transport actif

- 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

Substances	PM	Rayon (Å)	Coefficient de diffusion (cm³/sec/100g)
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:

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

avec AUC = exposition au médicament

$$AUC = \int_0^{\infty} C \, dt$$

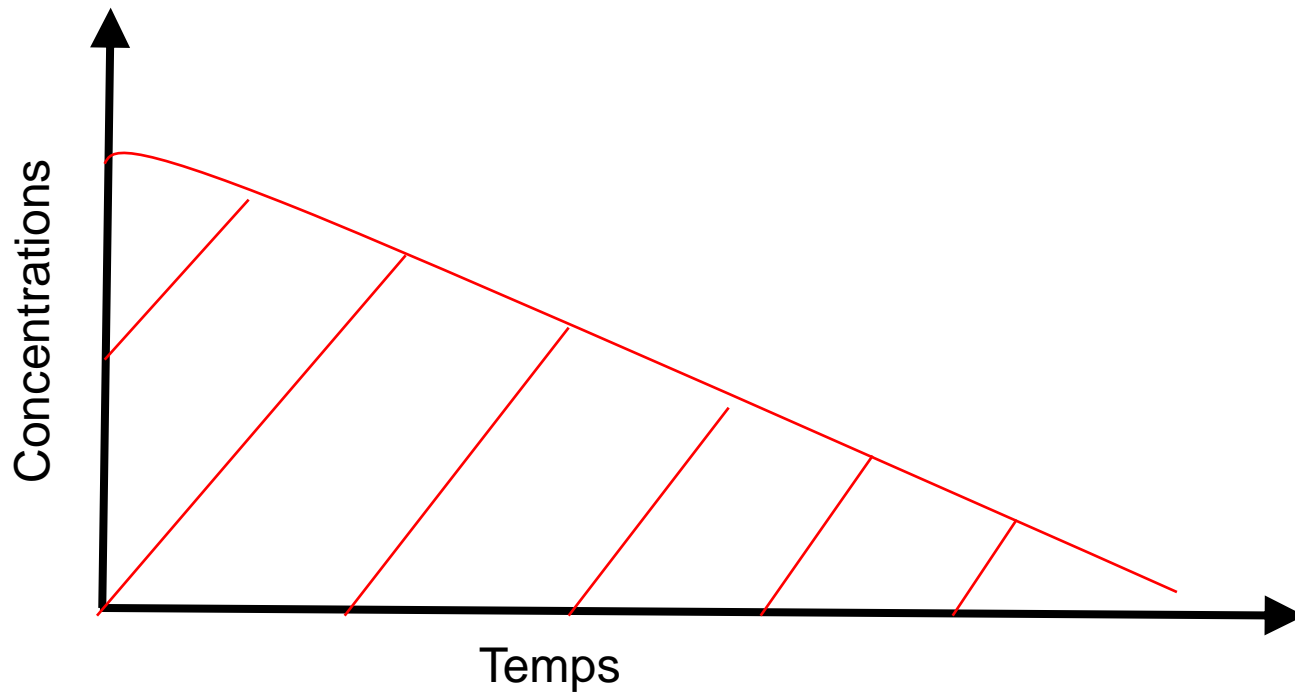
Biodisponibilité (F)

- 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:

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

avec AUC = exposition au médicament

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



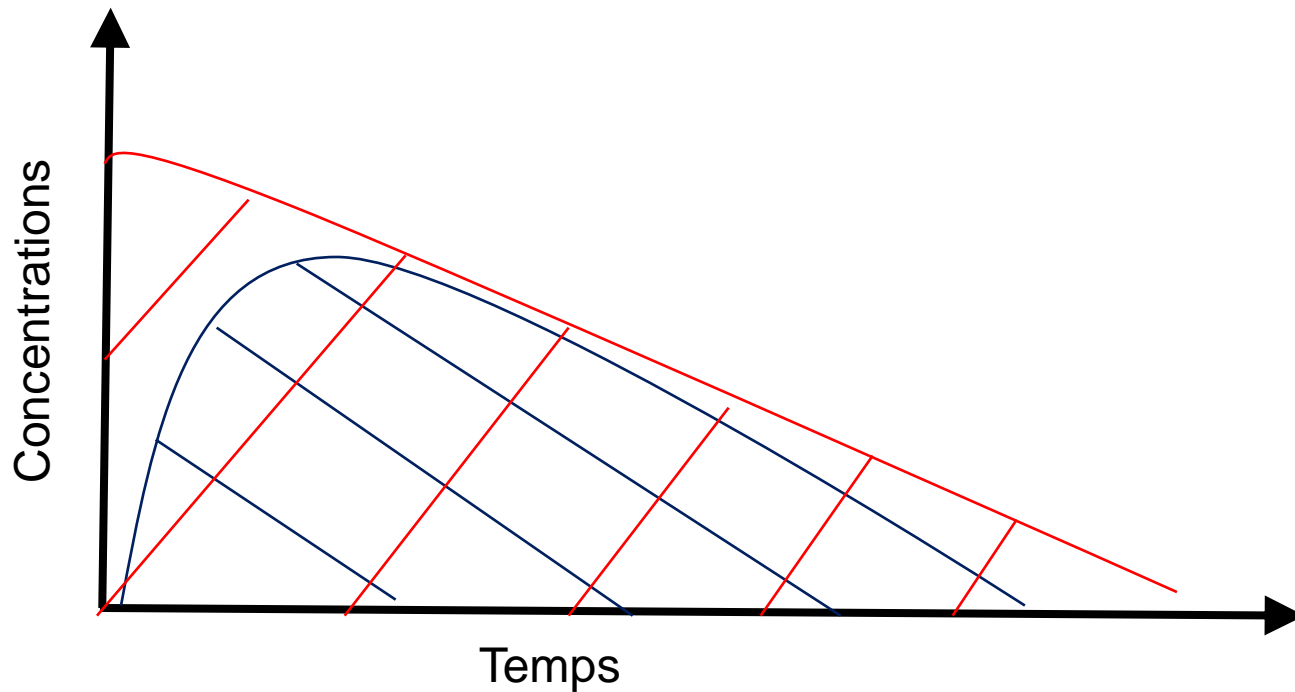
Biodisponibilité (F)

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

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

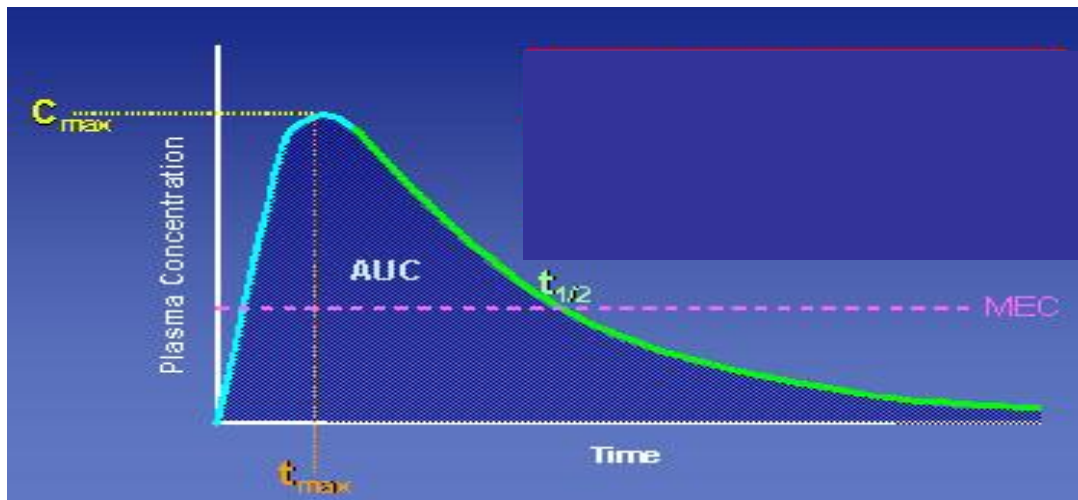
avec AUC = exposition au médicament

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



Biodisponibilité (F)

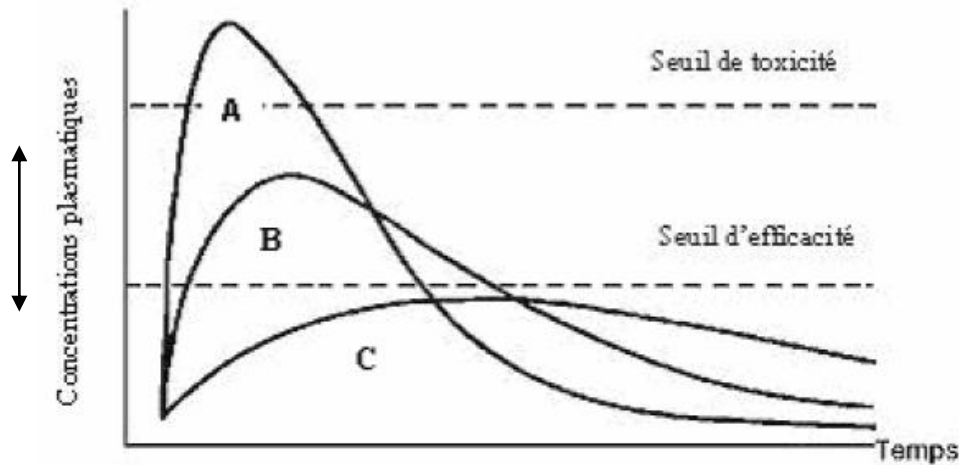
- Facteur vitesse apprécié par
 - la constante d'absorption k_a , ou
 - la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre cette concentration (T_{max})



- 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

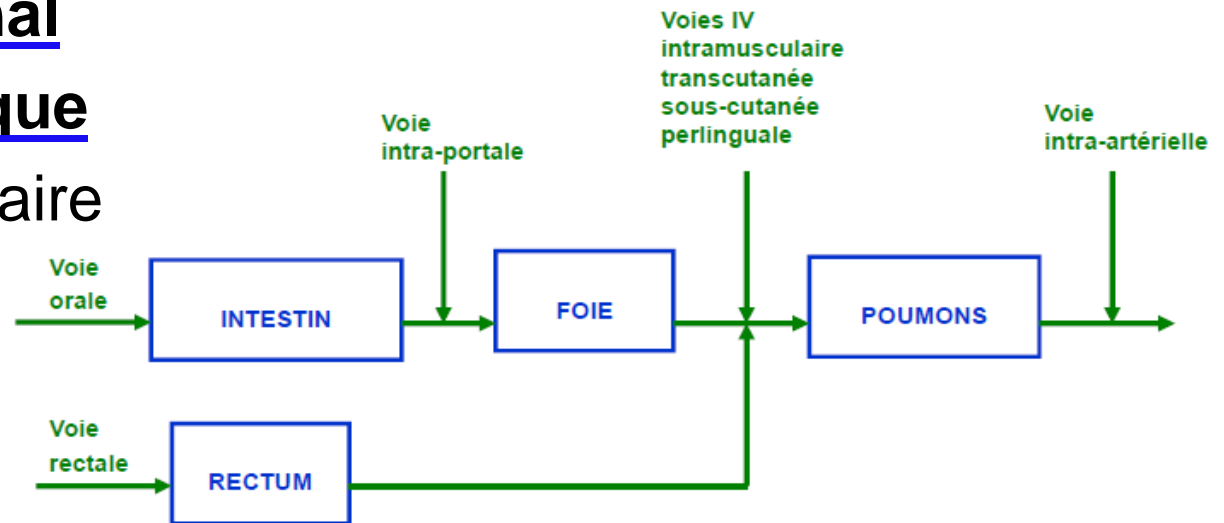
Concentrations plasmatiques obtenues après administration de 3 formes pharmaceutiques d'un même médicament, chacune ayant des quantités de médicament biodisponible identiques mais des vitesses de dissolution différentes

Biodisponibilité

Dépend de:

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

- Intestinal
- Hépatique
- Pulmonaire



Effet de 1^{er} passage intestinal / hépatique

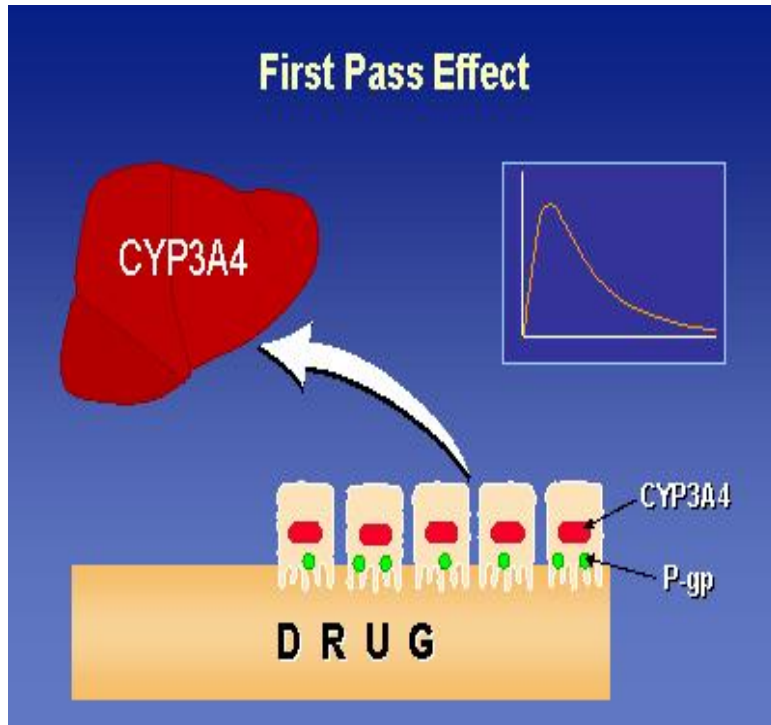
- **Réactions enzymatiques:**

- 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^{er} 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^{er} 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

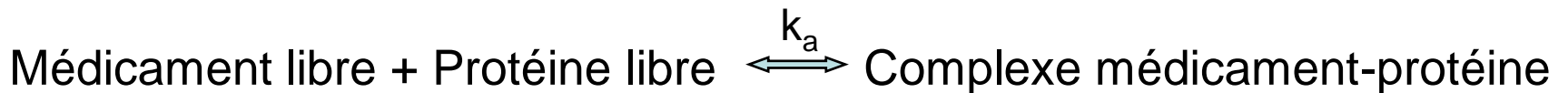
3) METABOLISME ET ELIMINATION

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

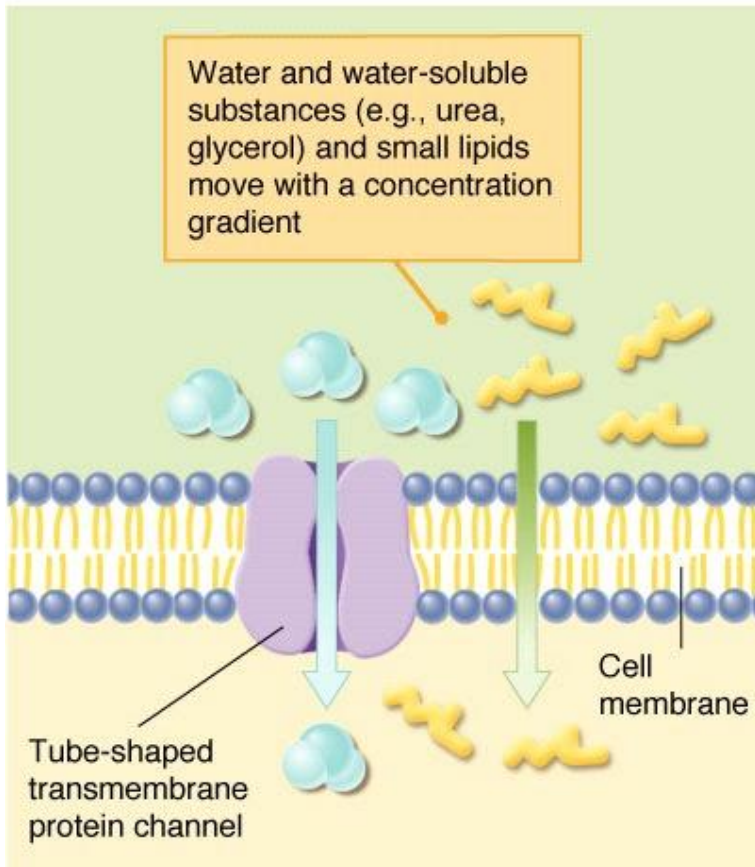
- En résumé: risque d'interactions si:
 - **Fixation protéique > 90%**
 - Le composé est acide faible
 - **Marge thérapeutique étroite**

Distribution tissulaire

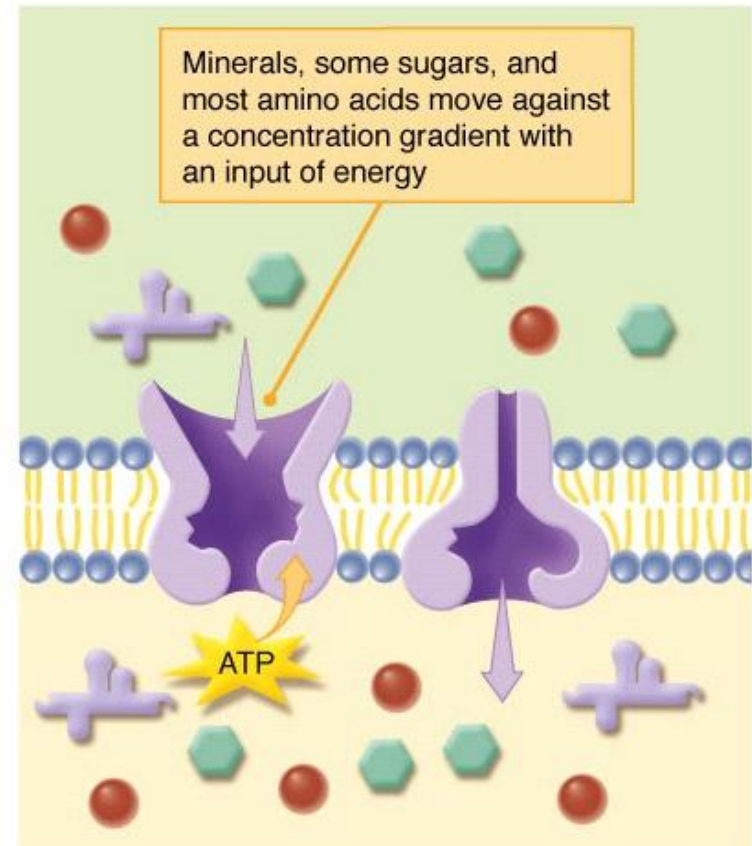
- Passage du sang vers le tissu interstitiel par l'endothélium et paroi capillaire
 - structure continue : BHE, passage placentaire
 - structure discontinue
- Passage trans-membranaire des membranes cellulaires:
 - diffusion passive
 - transport actif (cf. absorption)

Passage Transcellulaire

PASSIVE DIFFUSION



ACTIVE TRANSPORT



Distribution tissulaire dépend

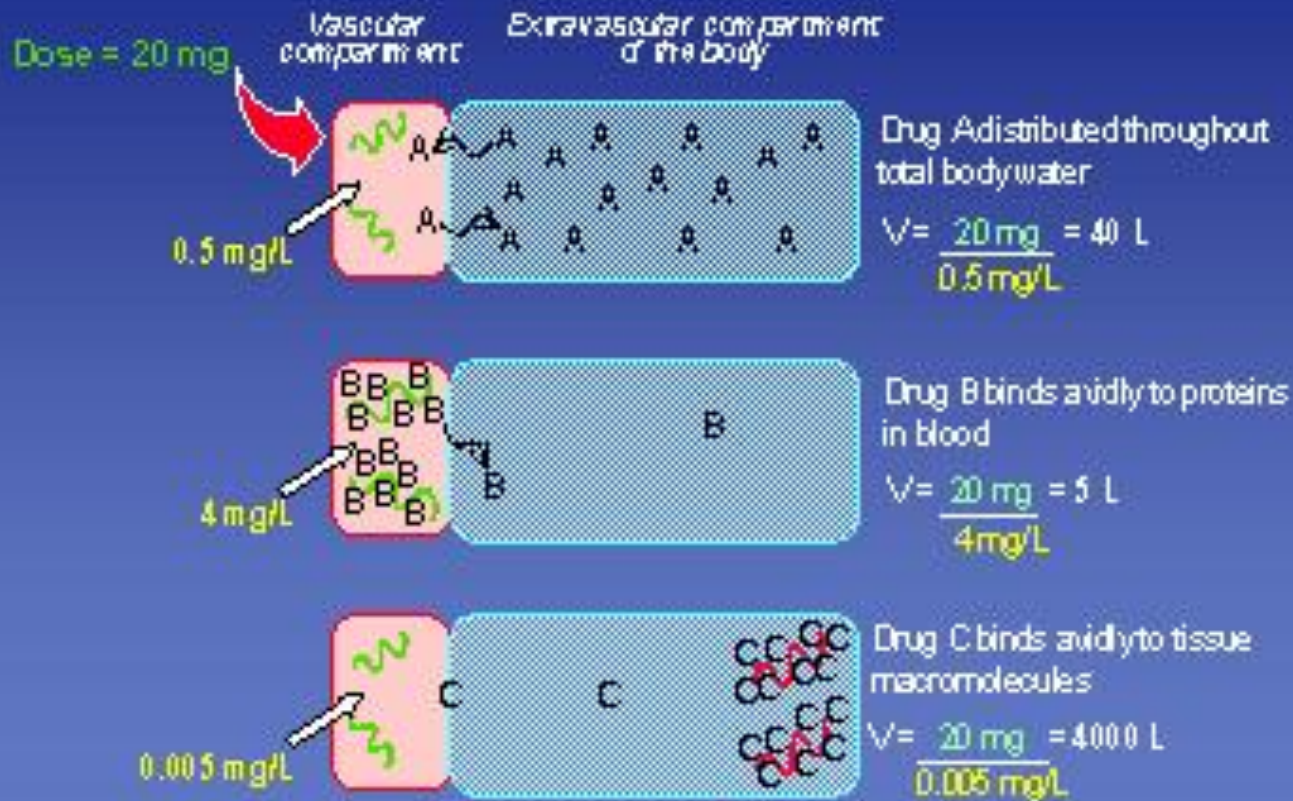
- Des propriétés physicochimiques des molécules :
↑ si forme non ionisée, liposolubilité, et petite taille.
- Du débit sanguin qui irrigue l'organe
 - élevé : foie et rein, équilibre et élimination + rapide
 - faible : tissu adipeux, os et peau → stockage, risque de conc. toxiques si ttt au long cours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

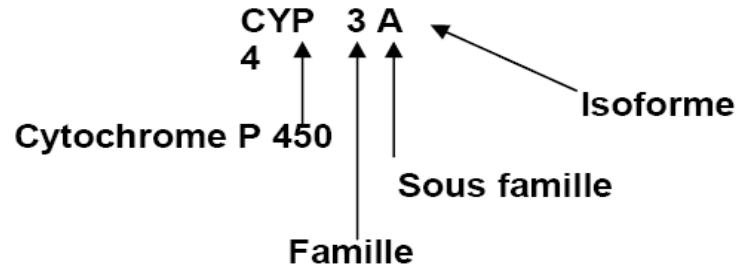
- flux sanguin très important
- nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des médicaments (cytochrome P450)

2 types de réaction de métabolisme:

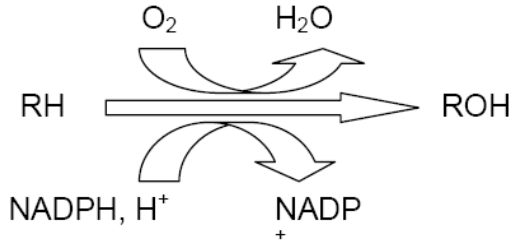
- phase I : Oxydation (CYP), réduction, hydrolyse
- Phase II : Glucuro, sulfoconjugaison (interviennent souvent après phase I, donnent composés hydrosolubles éliminés par la bile ou l'urine)

Biotransformations

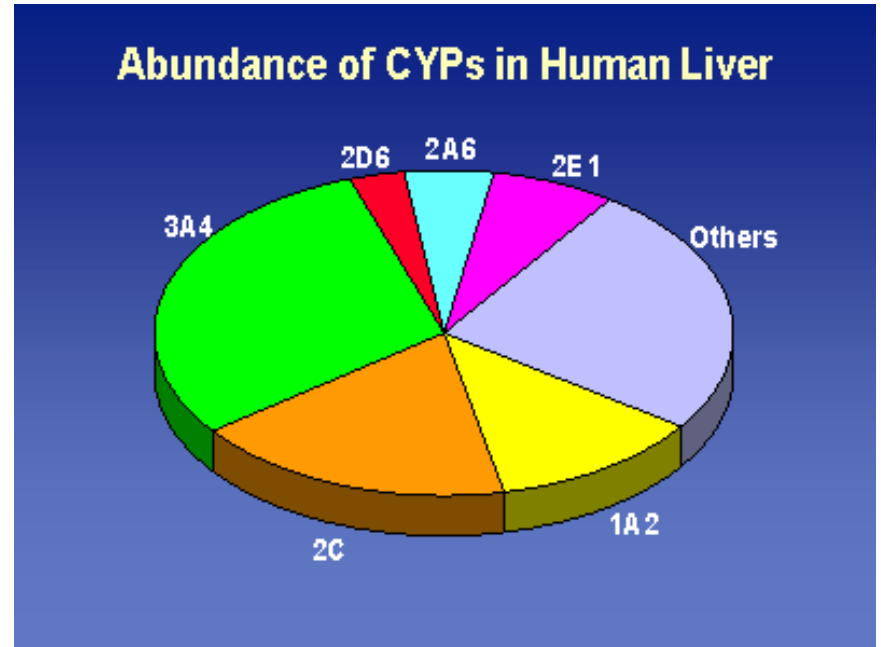
Nomenclature du cytochrome P450 :



Réaction catalysée par le cytochrome P450



RH : médicament
ROH : métabolite



	CYP1A2	CYP2C9*	CYP2D6*	CYP3A4
SUBSTRATS	Théophylline	Phénytoïne	Codéine	Ciclosporine
	Caféine	Diclofénac	Fluoxétine	Ketoconazole
		Warfarine	Métoprolol	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^{er} passage.

Induction/Inhibition enzymatique

- **Induction:**

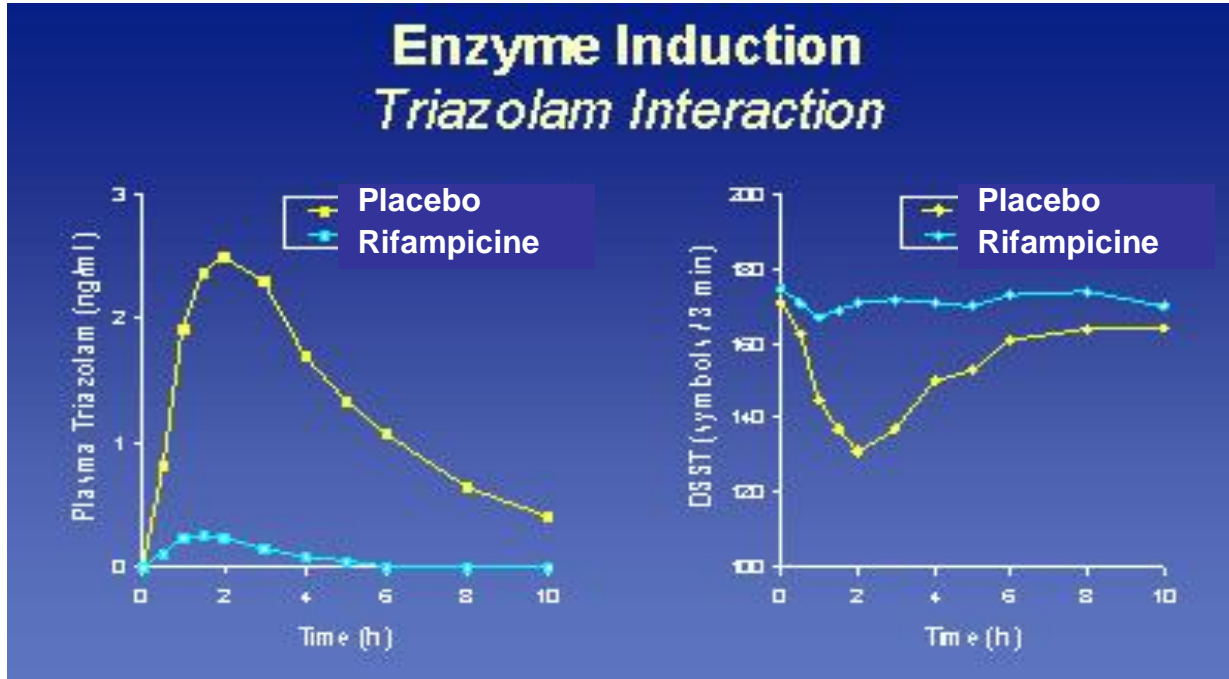
- Augmentation de la synthèse et de l'activité des CYP
- Apparaît après qq jours de ttt. Max en 10 à 15 jours, effet persiste qq jr après arrêt de l'inducteur.
- Possibilité d'autoinduction (réajuster posologie)

- **Inhibition:**

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

→ **Modification de l'effet thérapeutique**

Induction / Inhibition enzymatique



prétraitement

Triazolam :hypnotique

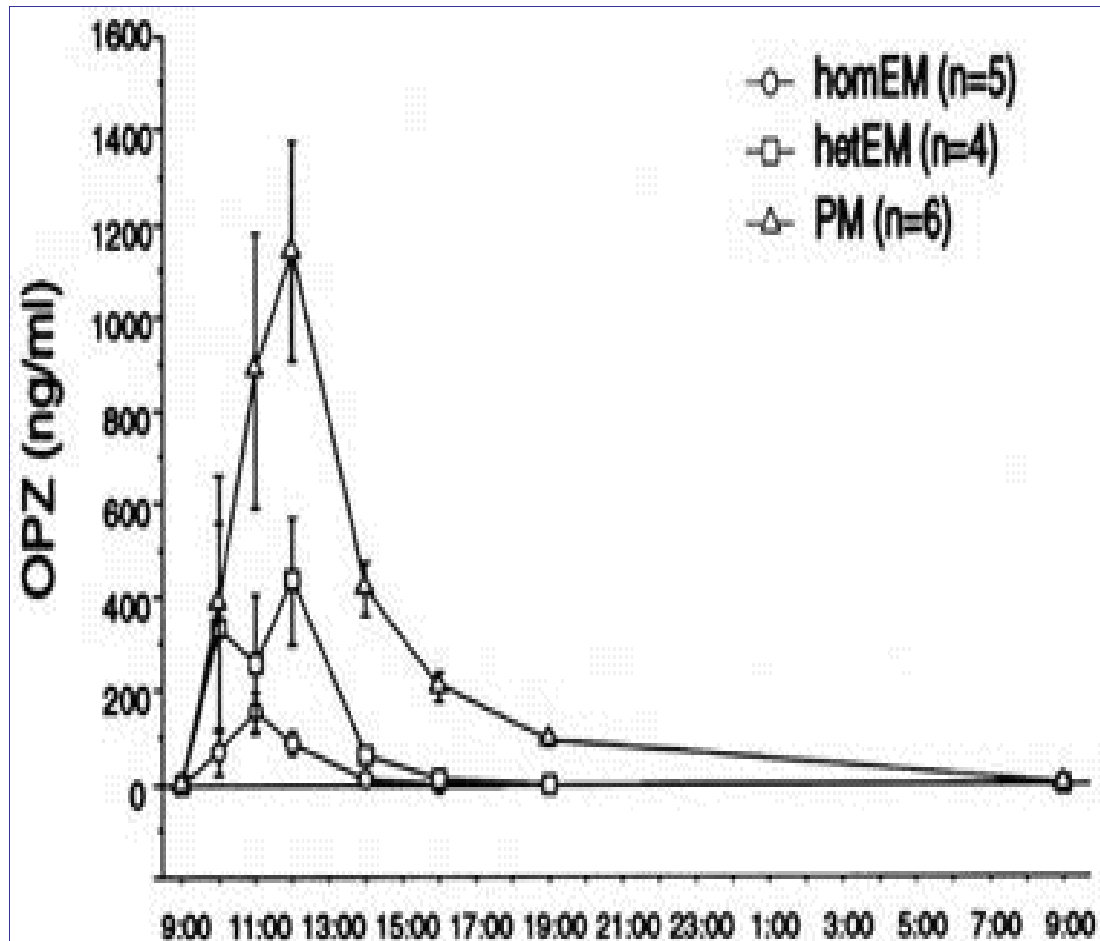
Digit symbol substitution test (DSST)

Mesure l'attention, vitesse de perception, mémoire.

	CYP1A2	CYP2C9*	CYP2D6*	CYP3A4
Inhibiteur	cimétidine fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidine fluoxetine	macrolides Antiprotéases
Inducteur	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne 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

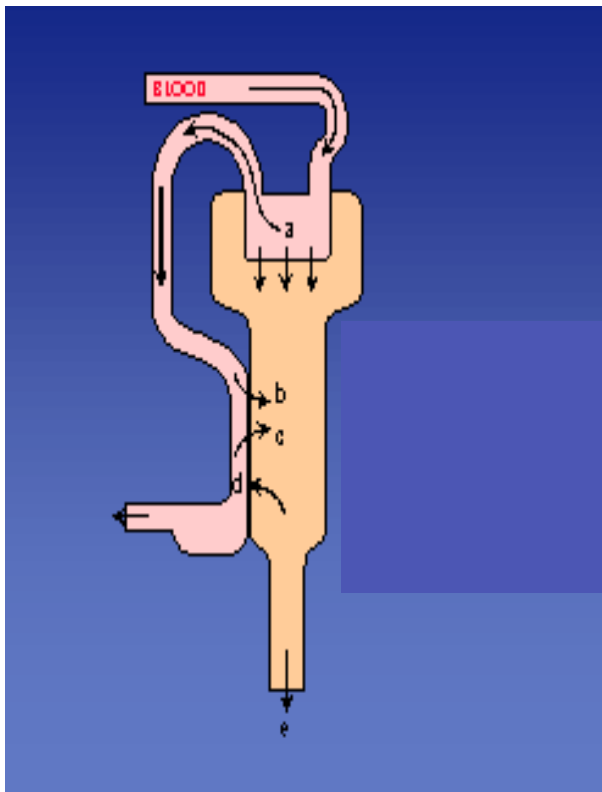
Si seulement filtration : $CL_R = CL_{\text{créatinine}}$

(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/1.73m²)

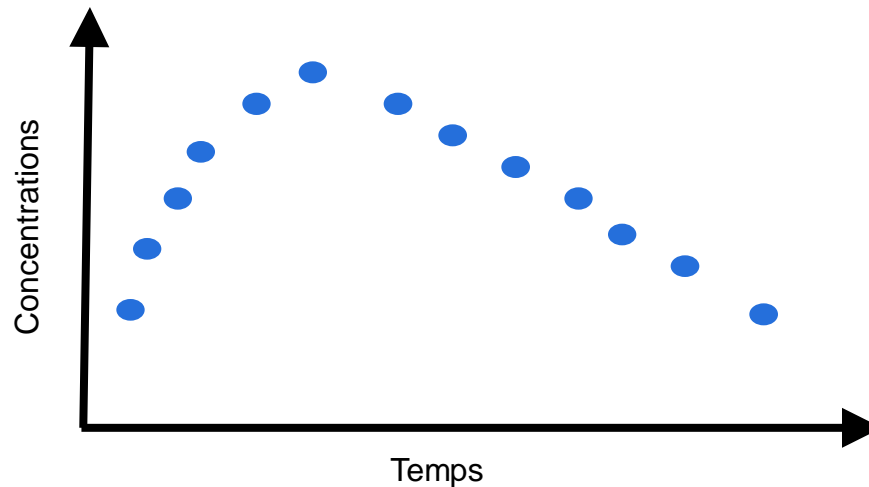
Facteurs influençant la CL rénale

- 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

EN PRATIQUE...

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

Autres types de prélèvements (ADN)

- Cellules de la muqueuse buccale
 - Écouvillon: sur la joue des patients



Kit pour la salive



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 !

EX : Suivi thérapeutique des patients atteints par le VIH



Hôpitaux Universitaires Paris Centre
**COCHIN
BROCA
HÔTEL-DIEU**

Bâtiment Jean Dausset – 1^{er} étage
27, rue du Faubourg St-Jacques
75679 Paris Cédex 14

Biologie du Médicament

Accueil laboratoire : 01 58 41 90 29 Secrétariat : 01 58 41 32 85
Interne DECT : 13481 Fax : 01 58 41 13 15

Dosages de médicaments ANTIRETROVIRAUX

Étiquette service

Étiquette PATIENT :

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

• Médecin prescripteur :

Dr (: _____

• Infirmier(e) : (: _____

autres feuilles de demandes :

- Antibiotiques code...
- Antiviraux - antifongiques code...
- Anticancéreux - médicaments de l'immunité code...
- SNC-Cardiologie - Métabolisme code...
- Toxicologie code...

INFORMATIONS PATIENT

• Poids : Kg • Taille : cm • Age gestationnel si NN : SA • C

INFORMATIONS TRAITEMENT

• Motif dosage : suivi systématique inefficacité interactions effets indésirables : autre :

• Traitements associés :

Informations relatives à la dose et au délai prise-pvt

Inhibiteurs protéase					
Médicament DCI (spécialité)	Posologie : ... mg x ... / j ou ... mL x ... / j	Dernière administration		Prélèvement	
		date	heure	date	heure
<input type="checkbox"/> Amprénavir (Telzir [®])					
<input type="checkbox"/> Atazanavir (Reyataz [®])					
<input type="checkbox"/> Darunavir (Prezista [®])					
<input type="checkbox"/> Indinavir (Crixivan [®])					
<input type="checkbox"/> Lopinavir (Kaletra [®])					
<input type="checkbox"/> Ritonavir (Norvir [®] , Kaletra [®])					
<input type="checkbox"/> Saquinavir (Invirase [®])					
<input type="checkbox"/> Tipranavir (Aptivus [®])					

Temps du prélèvement recommandé : résiduel (avant administration)

Pr JM TRELUYER 13291 – Dr C GIRAUD 13283 – Dr D HIRT 13315

INTI et inhibiteurs d'entrée						
Médicament DCI	Posologie : ... mg x ... / j ou ... mL x ... / j	Dernière administration		Prélèvement		Temps de prélèvement recommandé
		date	heure	date	heure	
Abacavir						
Didano						
Enfuvir						
Embicil (FTC)						Libre
Lamivudine						1h – 12h
3TC						
Maraviroc						
Stavudine d4T						1h – 5h
Tenofovir						libre
Zidovudine AZT						1h – 5h

Informations relatives au patient et à son traitement

INNTI et inhibiteurs intégrase					
<input type="checkbox"/> Nevirapine (Viramune [®])					> 10h
<input type="checkbox"/> cp LP <input type="checkbox"/> cp LI ou susp. buv.					
<input type="checkbox"/> Raltegravir (Isentress [®])					

- Prélèvements sur tube hépariné sans gel séparateur (bouchon vert)
- Volume minimal de plasma : 500 µL
- Hôpitaux extérieurs : transport du plasma à température ambiante
- Compléter le plus précisément les dates, heures de dernière administration et de prélèvement
- Cocher la case du ou des médicaments à doser (DCI ou nom de spécialité)

Quand intervient-elle?

Lors des différentes phases du développement du médicament :

- Développement préclinique
- Développement clinique
- Etudes post AMM

Quand intervient la PK?

Développement préclinique:

- In vitro: sur cellules, tissus, organes isolés
 - Mesure des effets biologiques en fonction des concentrations de médicaments (PK-PD)
- Sur l'animal: admin. de \neq doses de médicaments
 - Etude de la toxicité aiguë (14 j, mesure DL50) et chronique (1 à 6 mois, toxicité, fertilité, mutagénèse, cancérogénèse)
 - Etude de la PK/PD: Mesure des concentrations et des effets pour caractériser la PK, le mécanisme d'effet, les relations dose – effet et les effets secondaires

Quand intervient la PK?

Développement clinique (sur l'Homme)

- **Phase I sur volontaires sains**

- **PK : administration unique**

- paramètres PK initiaux

- détermination intervalle de dose (efficacité, toxicité)

- étude du métabolisme, voies d'élimination

- administration répétée (équilibre)**

- **PD: étude mécanisme d'action**

- test agoniste/antagoniste

- effet / dose

- **Tolérance: augmentation progressive des doses**

- admin. unique → Dose Maximale Tolérée

- admin. répétée : tolérance avec des concentrations à l'équilibre

Quand intervient la PK?

Développement clinique

- **Phase II** sur petits groupes de malades
 - Recherche de la dose efficace et bien tolérée chez les patients
 - Etude PK/PD (efficacité, tolérance)
 - Etude de l'effet de la pathologie sur la cinétique
 - Mise au point de f. galénique définitive
- **Phase III** sur un grand nombre de malades
 - Efficacité et tolérance à long terme (comparaison à un groupe contrôle), études PK / PD
 - Etudes des interactions médicamenteuses potentielles
 - Etudes de gp particuliers de patients (IR, IH, enfants...)

Quand intervient la PK?

- Etudes post AMM
 - Pharmacovigilance (surveillance de la tolérance du produit sur une large population en routine)
 - Etudes de la variabilité PK/PD chez des patients
 - Suivi thérapeutique pour:
 - Médicaments à marge thérapeutique étroite
 - Adaptation individuelle des doses
 - Aide à la surveillance des concentrations et/ou effets

Comment analyser les concentrations?

1) ANALYSE NON COMPARTIMENTALE

2) ANALYSE COMPARTIMENTALE

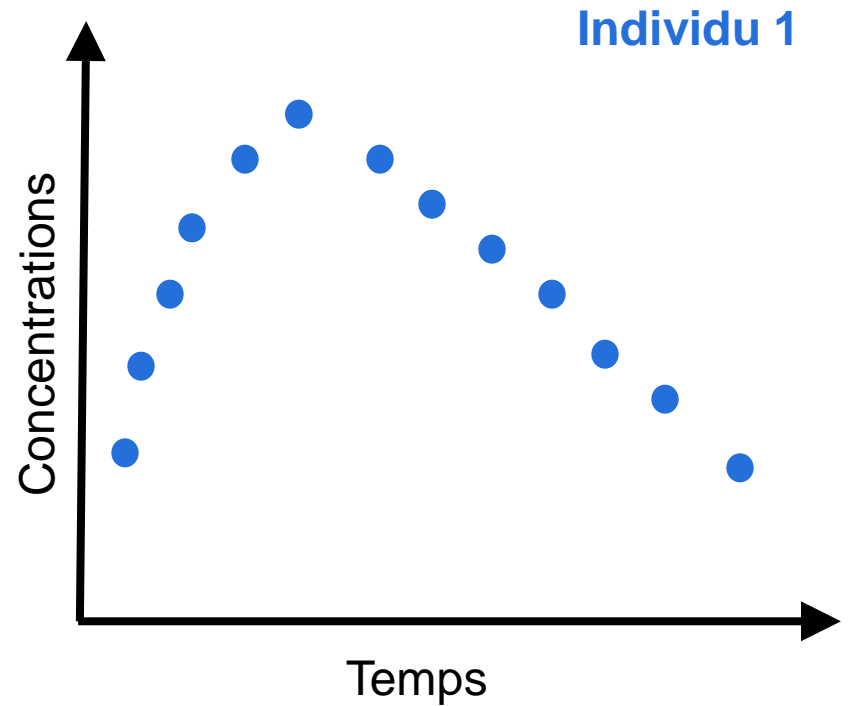
3) ANALYSE PAR APPROCHE DE POPULATION

PHARMACOCINETIQUE
CLASSIQUE

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.

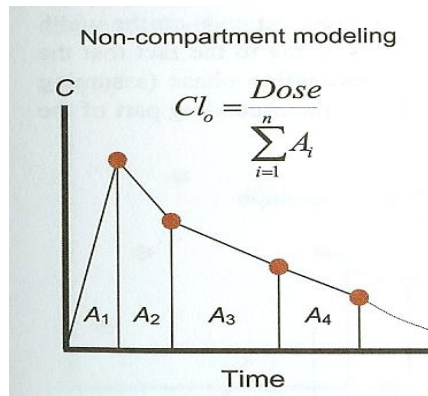
Ex: in vitro, PK animale, phase I



Pharmacocinétique classique

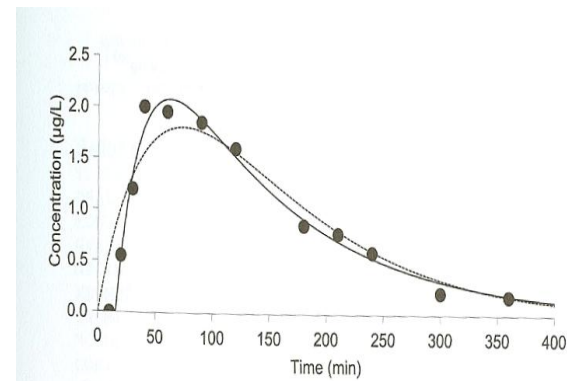
Analyse non compartimentale

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.



ANALYSE NON COMPARTIMENTALE

Analyse non compartimentale (NCA)

1) Détermination :

- de l'aire sous la courbe (AUC)
- de la pente terminale d'élimination

2) Déduction des paramètres dérivés :

- clairance
- volume de distribution
- $\frac{1}{2}$ vie de la molécule

NCA : détermination de l'AUC

- **But:** déterminer l'AUC entre le temps 0 et le « temps infini »:

$$AUC_0^\infty$$

- **Problème :** concentrations mesurées entre le temps 0 et le dernier temps de mesure, appelé t_{last} .

- **Solution :** calculer

$$AUC_0^{t_{last}}$$

extrapoler

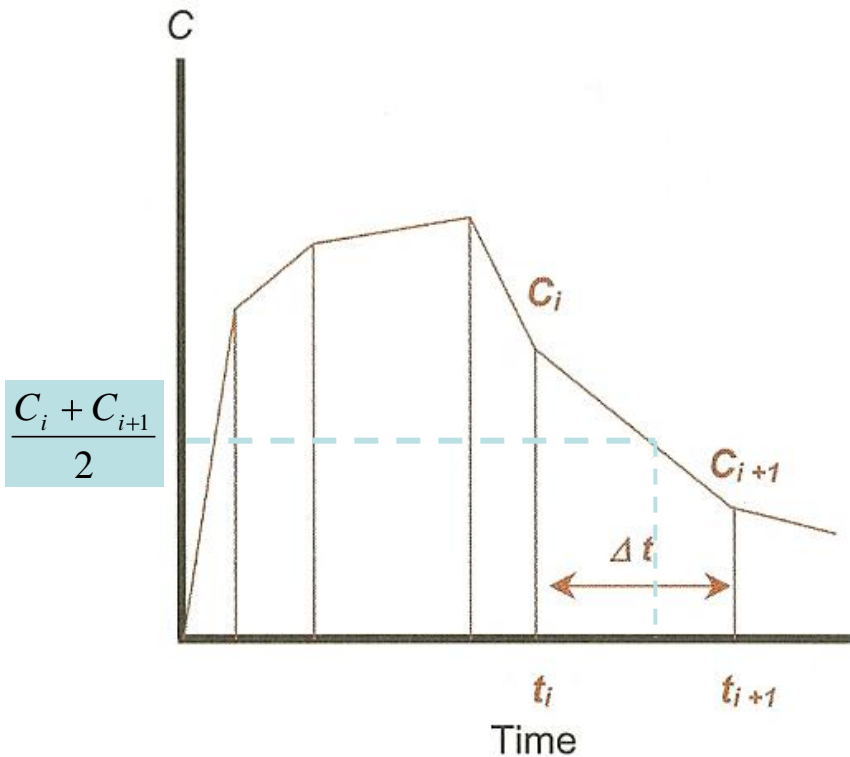
$$AUC_{t_{last}}^\infty$$

sommer

$$AUC_0^\infty = AUC_0^{t_{last}} + AUC_{t_{last}}^\infty$$

NCA : calcul de l'AUC par la méthode linéaire des trapèzes

Méthode linéaire des trapèzes: calcul $AUC_0^{t_{last}}$



L'AUC est calculée comme la somme des aires entre 2 prélèvements à t_i et t_{i+1}

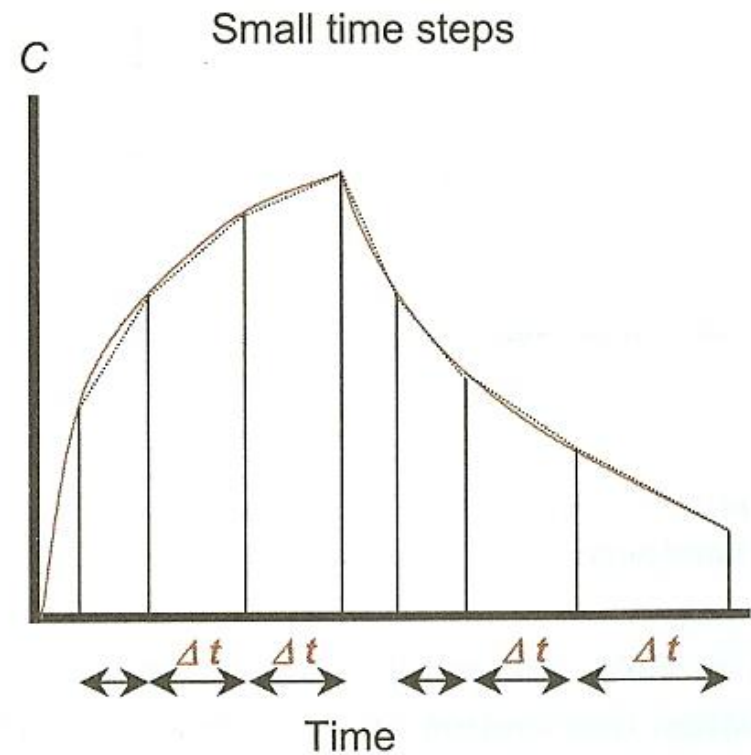
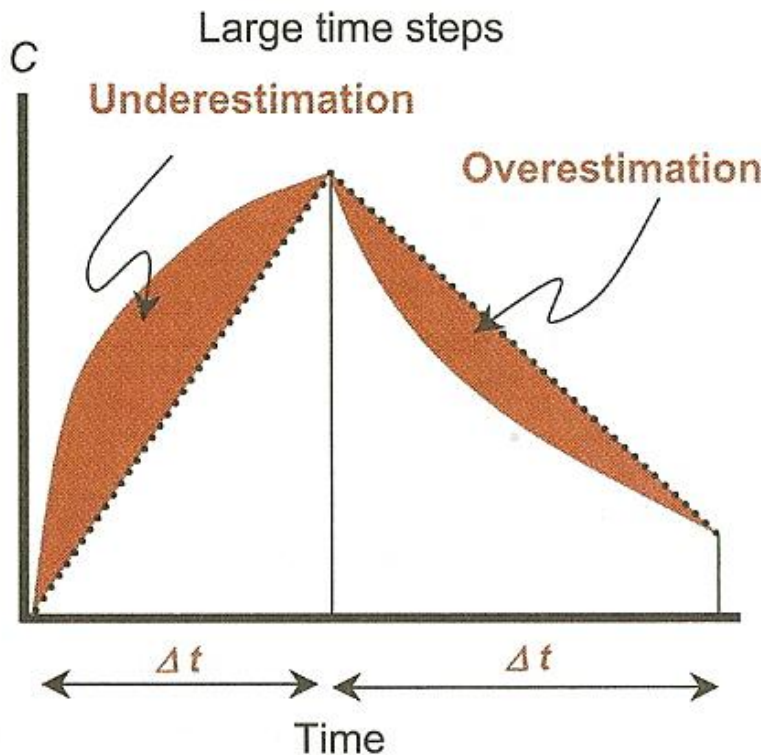
Ex : $AUC_{t_i}^{t_{i+1}} = \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$

Aire sous la courbe entre 0 et t_{last}

$$AUC_0^{t_{last}} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times \Delta t$$

où $\Delta t = t_{i+1} - t_i$

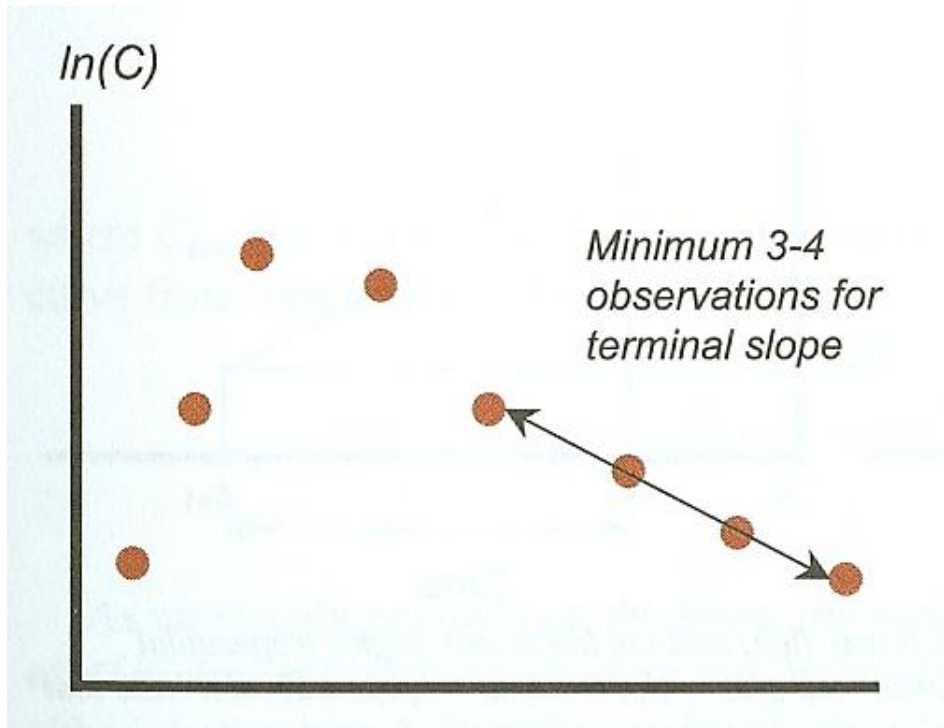
NCA : calcul de l'AUC par la méthode linéaire des trapèzes



Il faut un nombre de points assez important

NCA : calcul de l'AUC par la méthode linéaire des trapèzes

Méthode linéaire des trapèzes: calcul $AUC_{t_{last}}^{\infty}$



$C = f(t)$ décroissance exponentielle

Transfo|semi-log

$\ln C = f(t)$ décroissance linéaire

→ Estimation de la pente terminale de la droite (λ_z) par extrapolation:

- à partir des 3 – 4 dernières obs.
- sur données → 4 demi-vies

Aire sous la courbe entre t_{last} et ∞

$$AUC_{t_{last}}^{\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

NCA : paramètres dérivés

Administration IV : $Cl = \frac{D_{IV}}{AUC_{0\ IV}^{\infty}} ; V = \frac{Cl}{\lambda_z}$

Administration orale : $\frac{Cl}{F} = \frac{D_{VO}}{AUC_{0\ VO}^{\infty}} ; \frac{V}{F} = \frac{Cl}{F \times \lambda_z}$

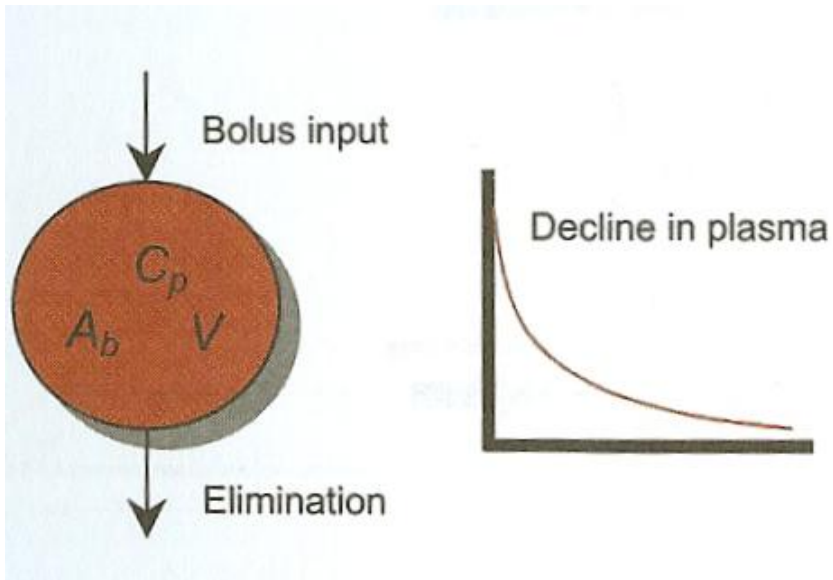
Biodisponibilité : $F = \frac{AUC_{0\ VO}^{\infty}}{AUC_{0\ IV}^{\infty}} \times \frac{D_{IV}}{D_{VO}}$

Demi-vie : $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_z}$

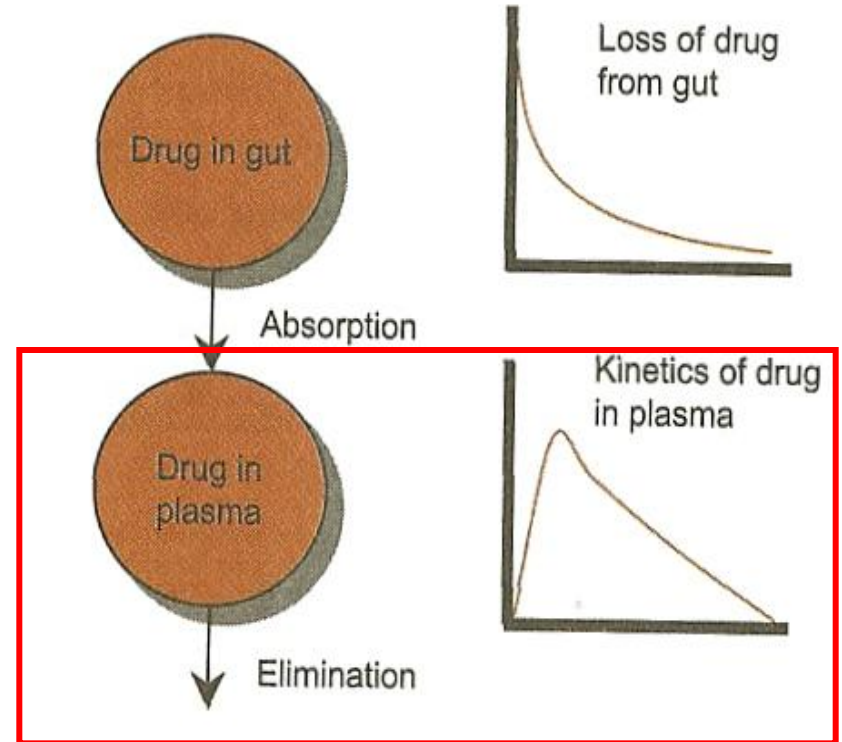
ANALYSE COMPARTIMENTALE

Modèle à 1 compartiment

Administration IV
(bolus, perfusion)

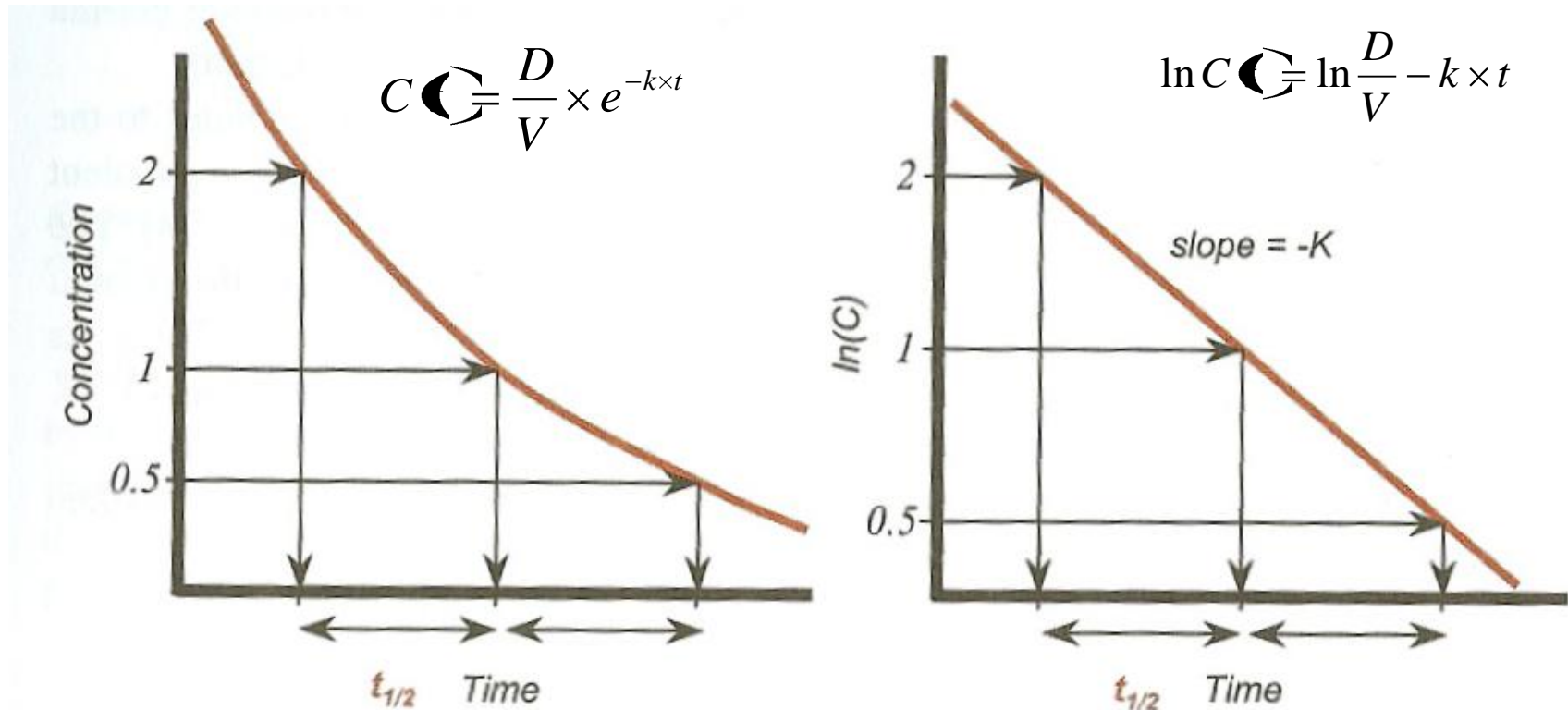


Administration orale



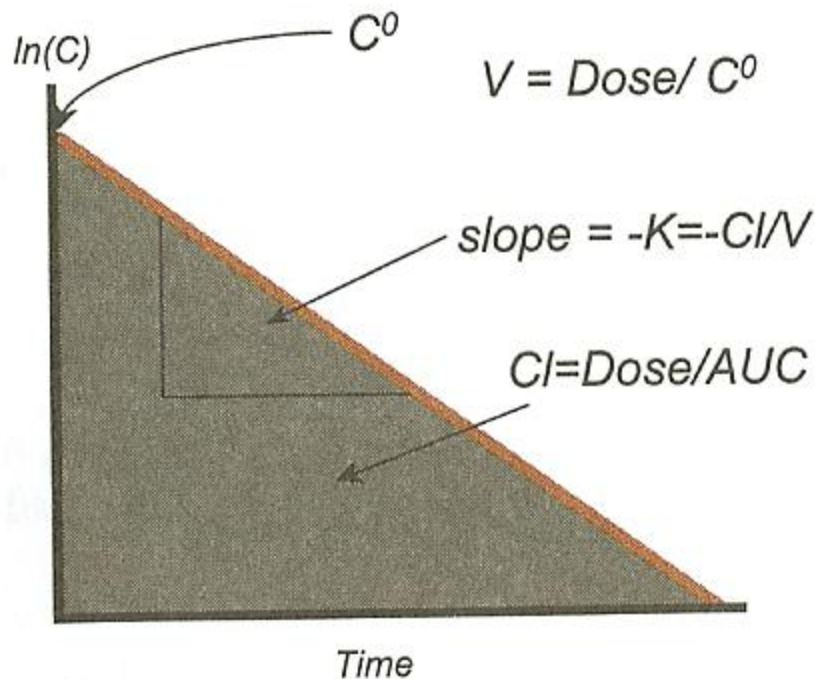
Modèle à 1 compartiment : administration IV bolus

1) Transformation semi - log



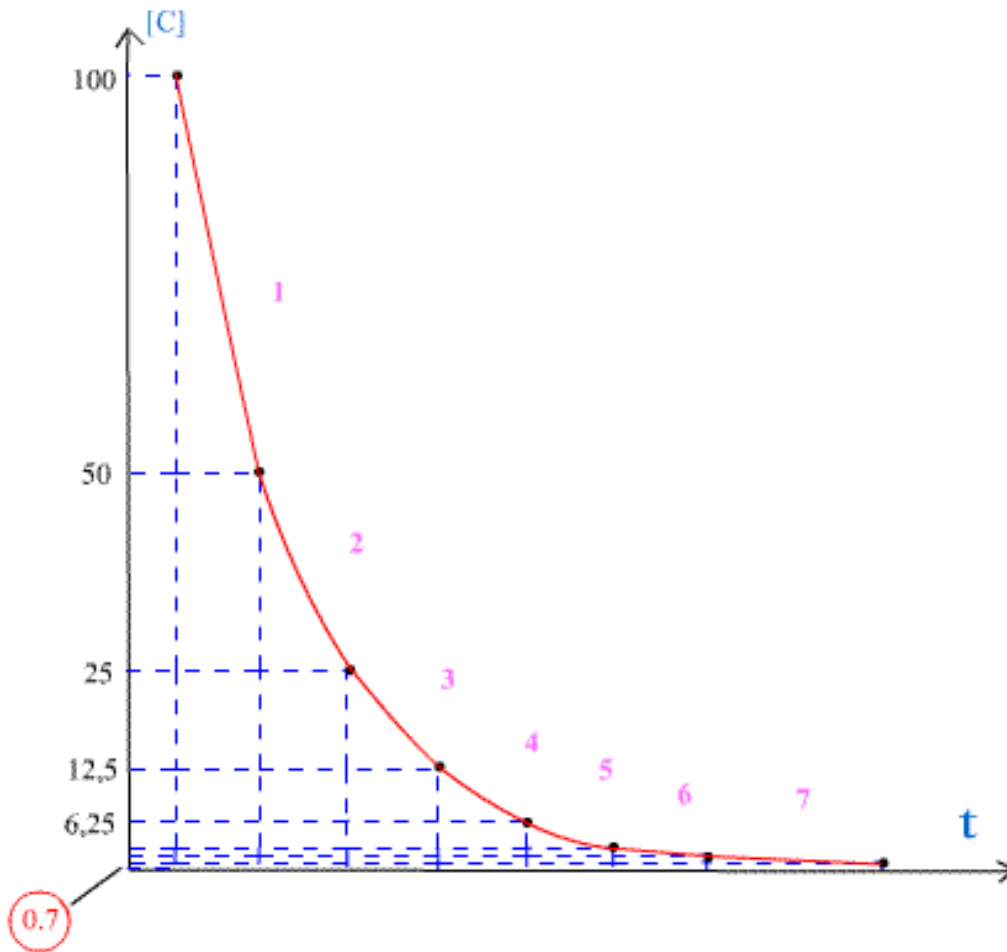
Modèle à 1 compartiment : administration IV bolus

2) Détermination des paramètres PK



- On connaît la dose
- A partir du graphique, on trouve:
 - la conc. initiale : C_0
 - la pente de la droite k
- On en déduit:
 - la demi-vie : $t_{1/2} = \ln 2 / k$
 - le volume : $V = Dose / C_0$
 - la clairance : $Cl = k \cdot V$
 - l'AUC : $AUC = Dose / Cl$

Modèle à 1 compartiment : administration IV bolus

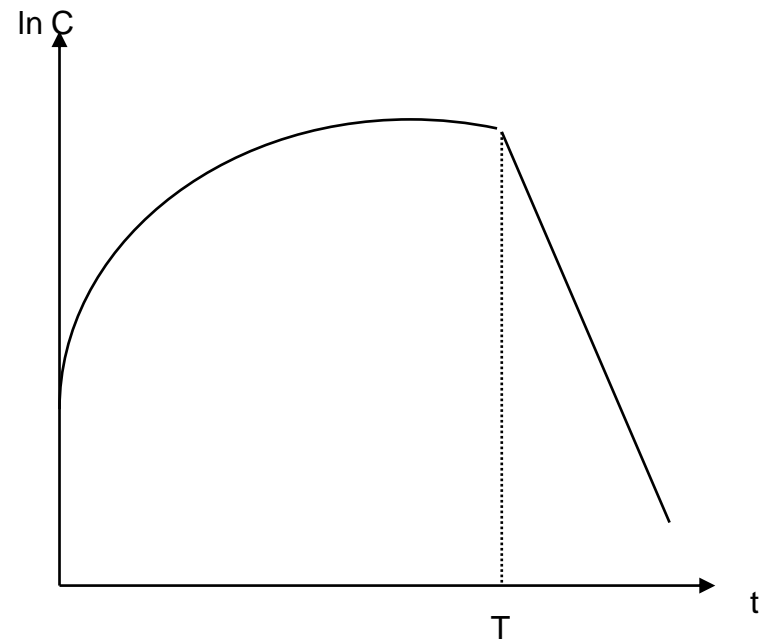
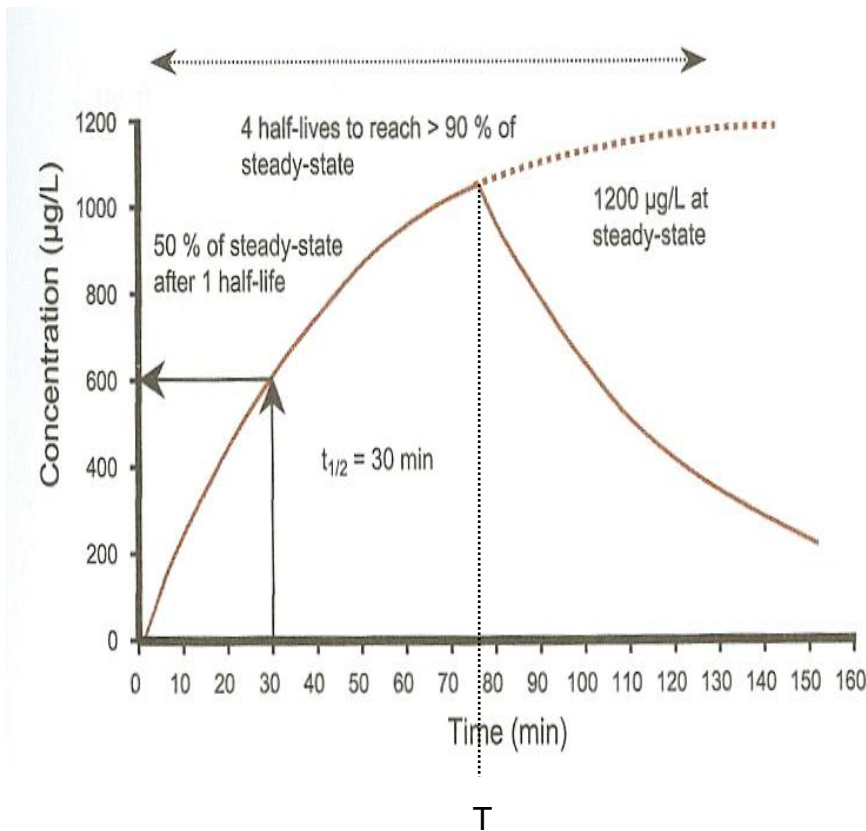


t	fraction éliminée
$t = t_{1/2}$	0,5
$t = 2t_{1/2}$	0,75
$t = 3t_{1/2}$	0,87
$t = 4t_{1/2}$	0,94
$t = 5t_{1/2}$	0,97
$t = 6t_{1/2}$	0,98
$t = 7t_{1/2}$	0,99
$t = 8t_{1/2}$	0,996
$t = 9t_{1/2}$	0,998
$t = \infty$	1,000

Le produit peut être considéré comme virtuellement éliminé après 7 demi-vies

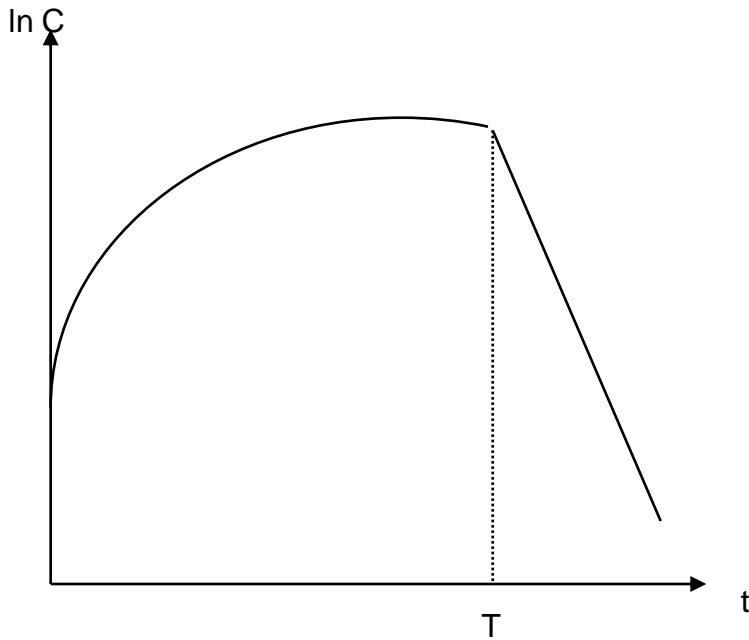
Modèle à 1 compartiment: perfusion à débit constant

$$\text{Si } t \leq T: \quad C = \frac{R}{k \times V} \times (1 - e^{-k \times t}) \quad C = \frac{R}{k \times V} \times (1 - e^{-k \times T}) \times e^{-k \times (t - T)}$$



Modèle à 1 compartiment: perfusion à débit constant

Détermination des paramètres PK

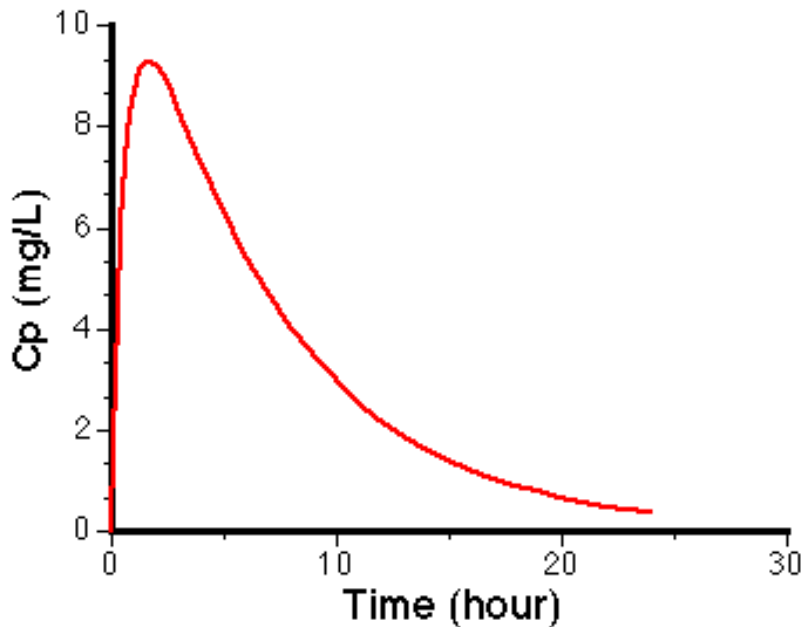


- On connaît le débit de perfusion:
 $R = Dose / durée\ de\ perfusion$
- A partir du graphique, on peut estimer:
 $k = pente\ terminale\ d'élimination$
- La modélisation permet de dissocier
 $CL\ et\ V$
- On peut alors calculer:
 $C_{ss} = R / Cl$

Modèle à 1 compartiment : administration orale

Absorption du 1^{er} ordre : k_a

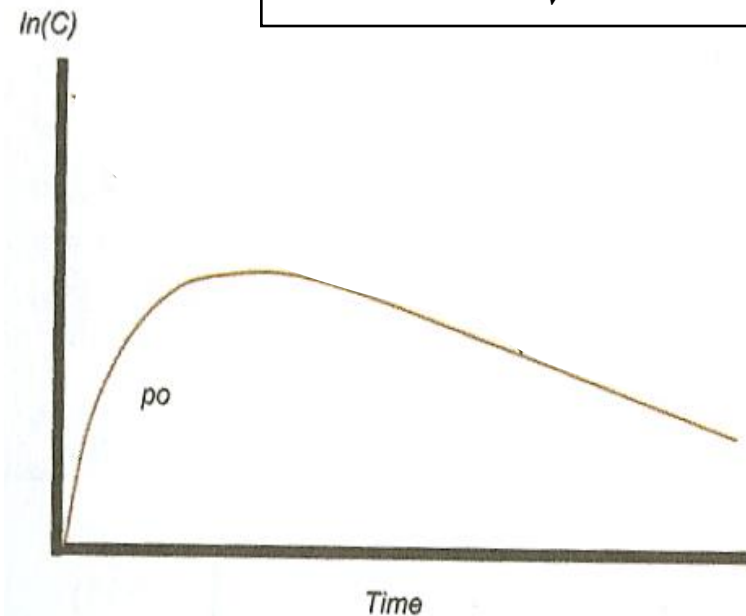
$$C_p = \frac{F \times D}{V} \times \frac{k_a}{k_a - k} \times (e^{-k \times t} - e^{-k_a \times t})$$



Concentrations au t_{\max}

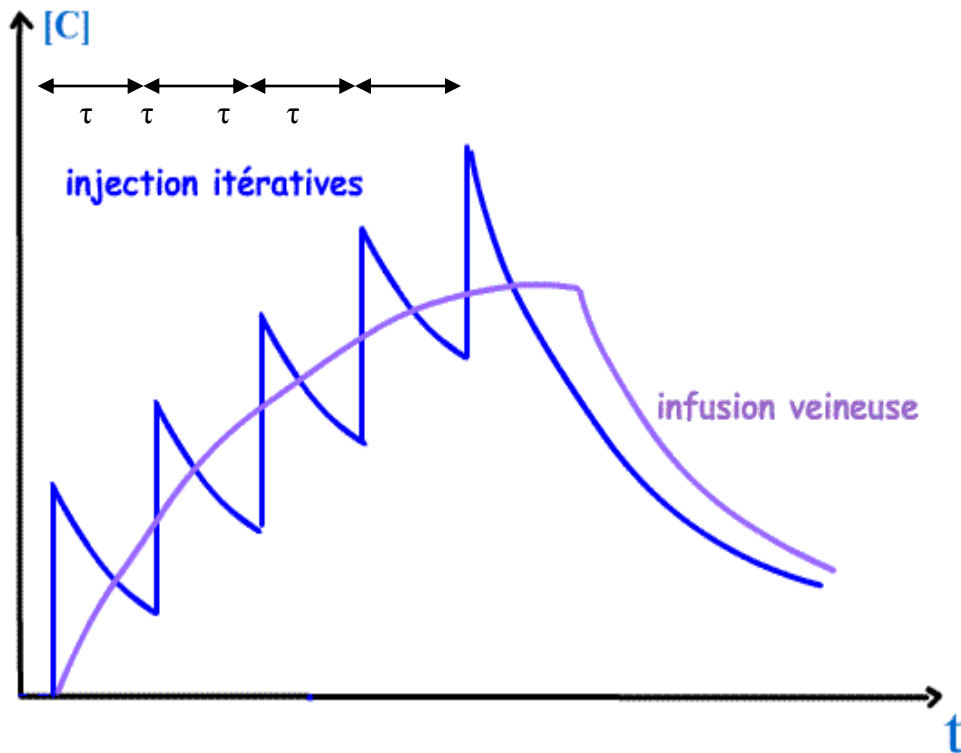
$$t_{\max} = \frac{1}{k_a - k} \times \ln\left(\frac{k_a}{k}\right)$$

$$C_{\max} = \frac{F \times D}{V} \times e^{-k \times t_{\max}}$$



Administrations répétées

Modèle à 1 compartiment: administration IV bolus



Intervalles de temps réguliers τ :

A l'état d'équilibre:

$$C(t) = \frac{D}{V} \times \frac{e^{-k \times t}}{1 - e^{-k \times \tau}}$$

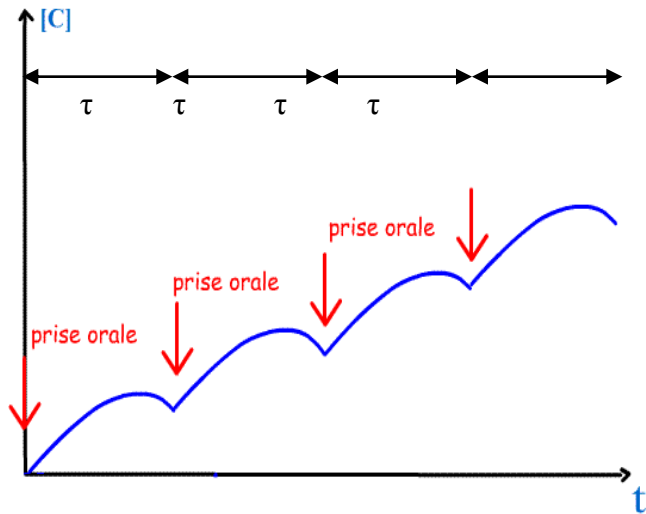
Concentration minimale ($t \rightarrow \tau$):

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

Concentration maximale ($t \rightarrow 0$):

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

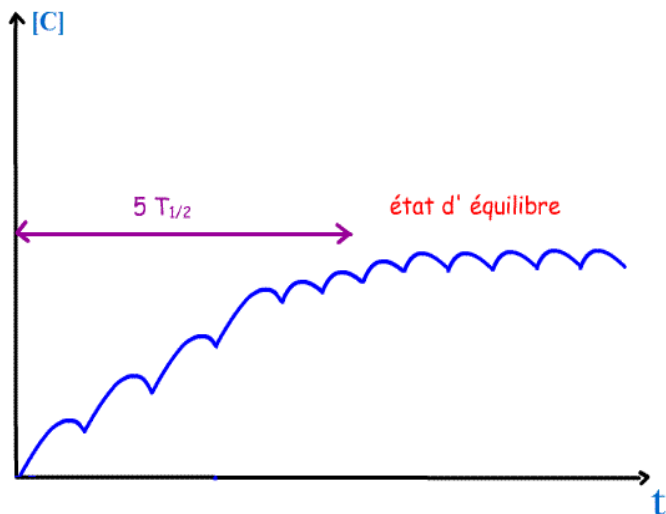
Modèle à 1 compartiment: administration orale



Intervalles de temps réguliers τ :

A l'état d'équilibre:

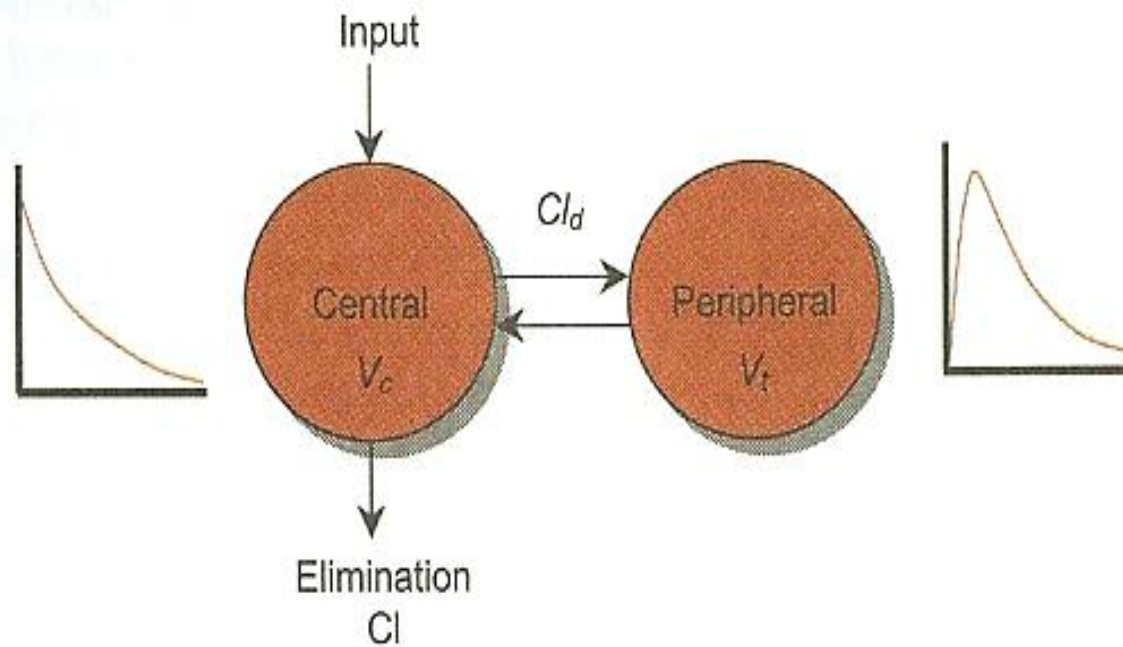
$$C_{\text{max}} = \frac{F \times D}{V} \times \frac{k_a}{k_a - k} \times \left(\frac{e^{-k \times t}}{1 - e^{-k \times \tau}} - \frac{e^{-k_a \times t}}{1 - e^{-k_a \times \tau}} \right)$$



Concentration minimale ($t \rightarrow \tau$):

$$C_{\text{min}} = \frac{F \times D}{V} \times \frac{k_a}{k_a - k} \times \left(\frac{e^{-k \times \tau}}{1 - e^{-k \times \tau}} - \frac{e^{-k_a \times \tau}}{1 - e^{-k_a \times \tau}} \right)$$

Modèle à 2 compartiments



Modèle à 2 compartiments

- Equation sous forme de deux exponentielles

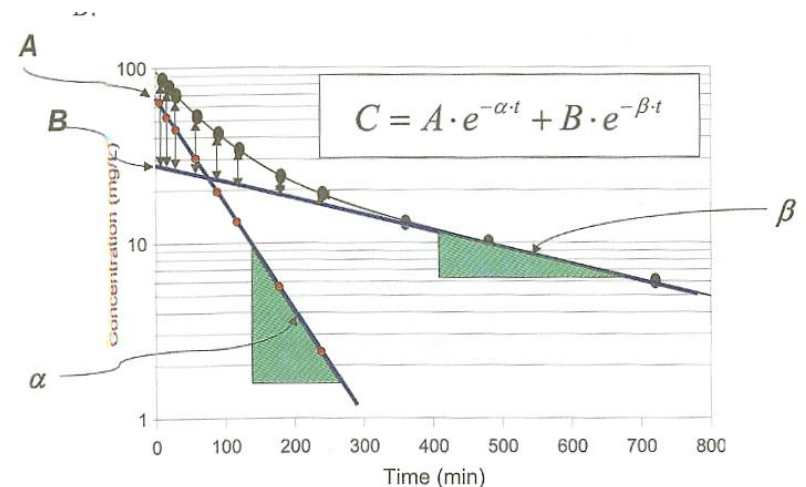
$$C(t) = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$$

- une phase de distribution

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

- une phase d'élimination

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$$



Modèle à 2 compartiments

Paramètres dérivés

$$AUC_{\alpha} = \frac{A}{\alpha} \quad AUC_{\beta} = \frac{B}{\beta}$$

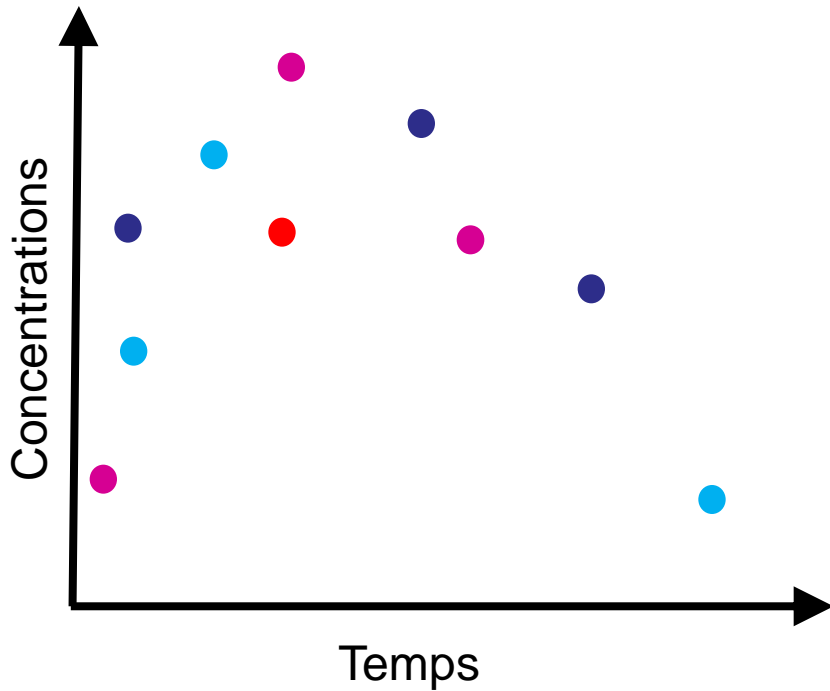
$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC} = \frac{D_{iv}}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

$$V_c = \frac{D_{iv}}{A+B}$$

ANALYSE PAR APPROCHE DE POPULATION

PK DE POPULATION



Individu 1

Individu 2

Individu 3

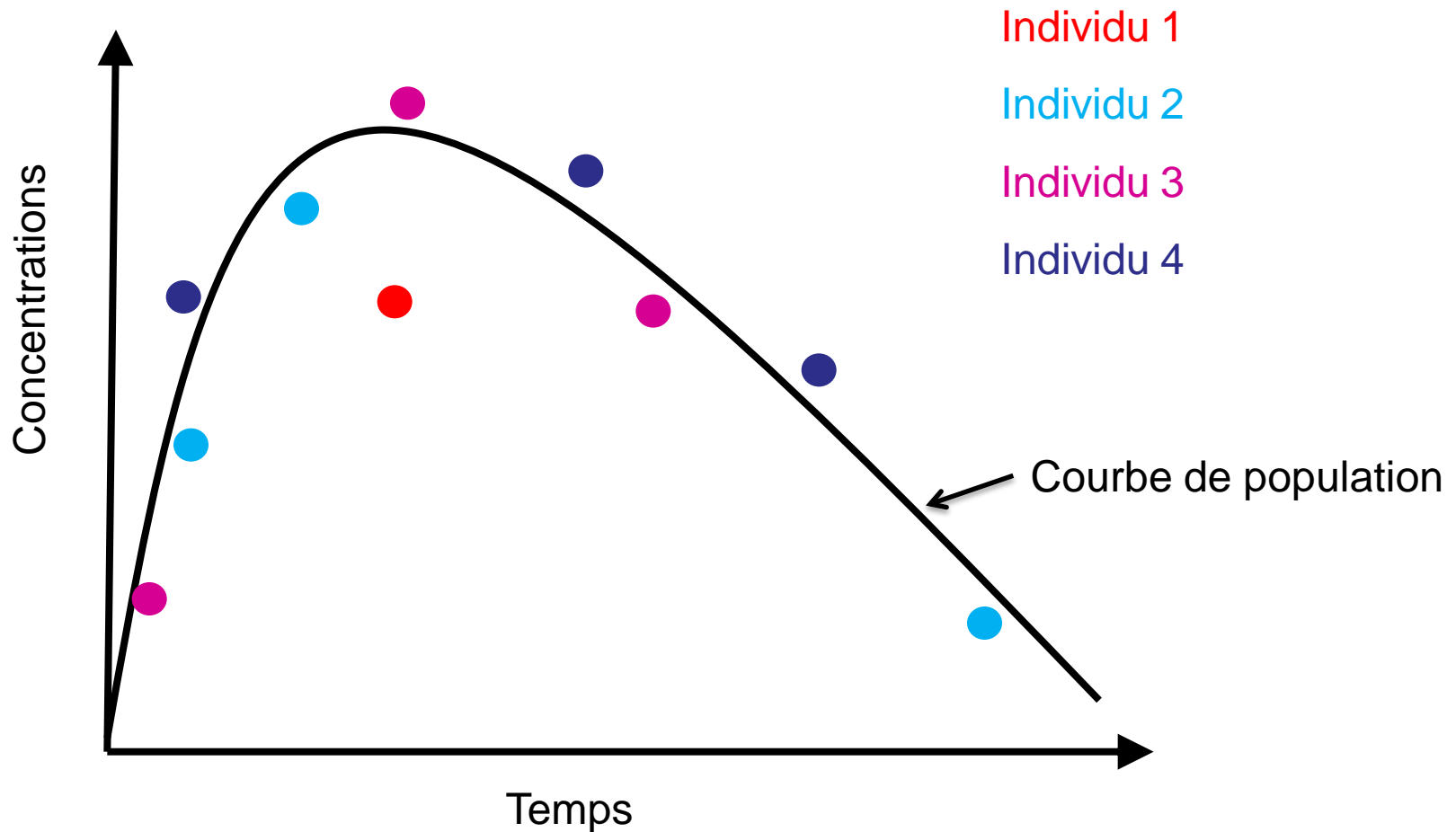
Individu 4

- 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

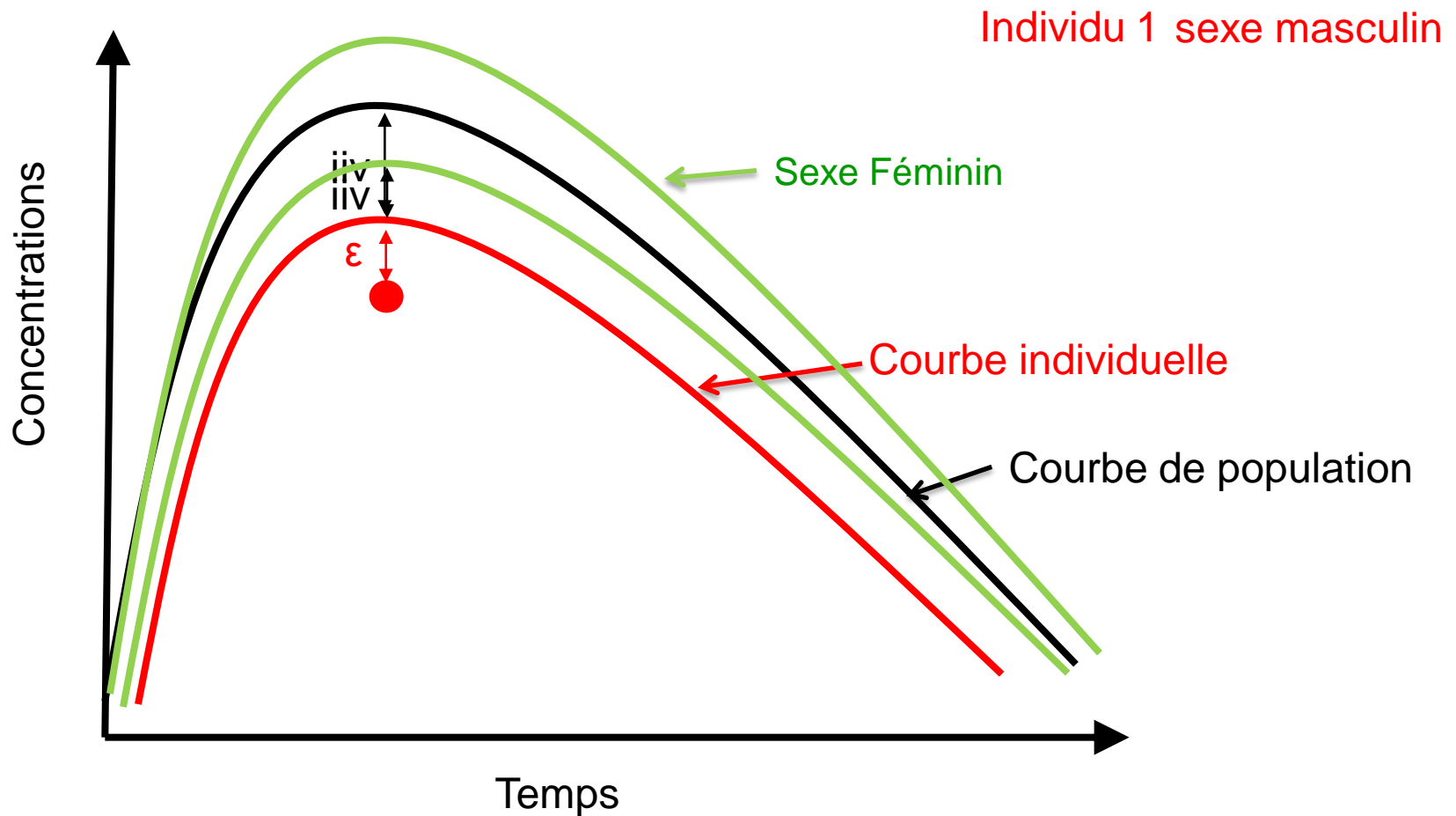
PK de population

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

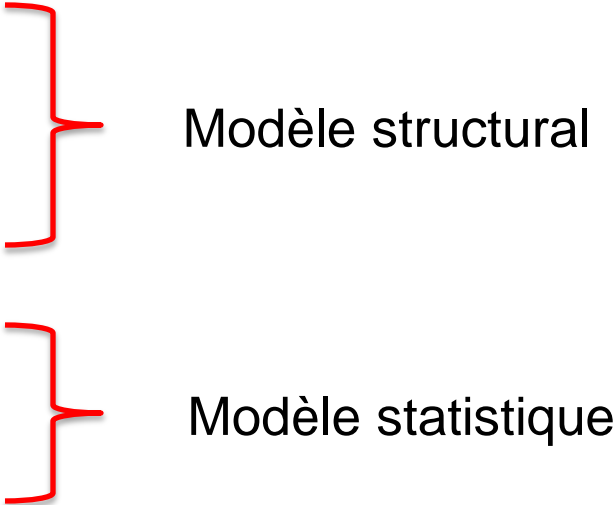


PK de population

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



PK de population

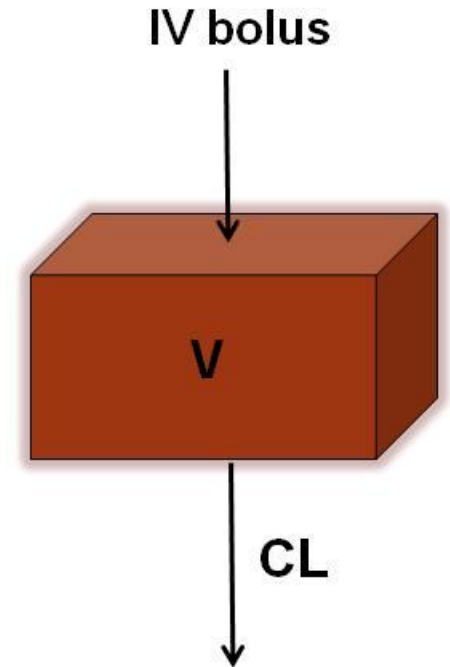
- Modélisation non linéaire à effets mixtes
 - Prise en compte du caractère longitudinal des données (NONMEM / MONOLIX)
 - Modèle pharmaco-statistique
 - Effets fixes
 - Paramètres pharmacocinétiques
 - Dose, temps
 - Covariables
 - Effets aléatoires
 - Variabilité inter-individuelle
 - Variabilité résiduelle
- 
- Modèle structural
- Modèle statistique

Modèle structural

- Distribution
 - Monocompartimentale
 - Bi-compartimentale
 - Tri-compartimentale
- Absorption
 - Pas d'absorption (IV bolus)
 - Ordre 0 (perfusion)
 - Ordre 1 (per os, IM)
- Elimination
 - Ordre 1 (linéaire)
 - Michaelis-Menten (saturable)

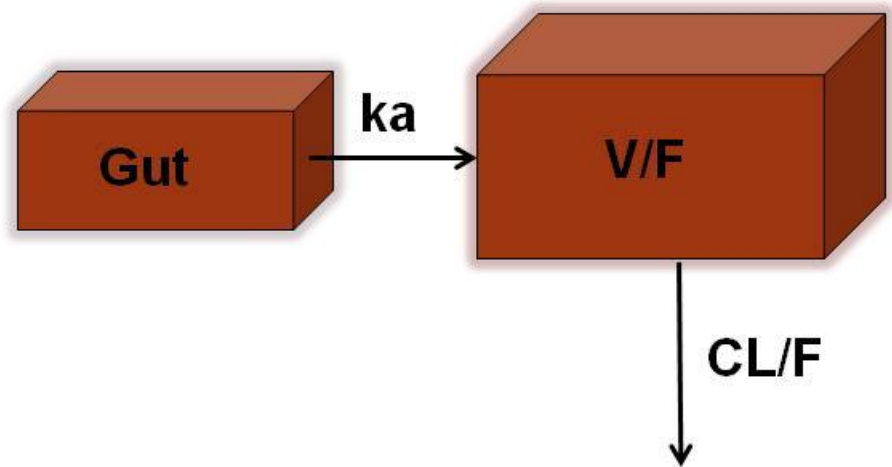
Modèle structural

- Distribution
 - Monocompartimentale
 - Bi-compartimentale
 - Tri-compartimentale
- Absorption
 - Pas d'absorption (IV bolus)
 - Ordre 0
 - Ordre 1
 - Michaelis-Menten
- Elimination
 - Ordre 1
 - Michaelis-Menten



Modèle structural

- Distribution
 - **Monocompartimentale**
 - Bi-compartimentale
 - Tri-compartimentale
- Absorption
 - Pas d'absorption (IV bolus)
 - Ordre 0
 - **Ordre 1**
 - Michaelis-Menten
- Elimination
 - **Ordre 1**
 - Michaelis-Menten



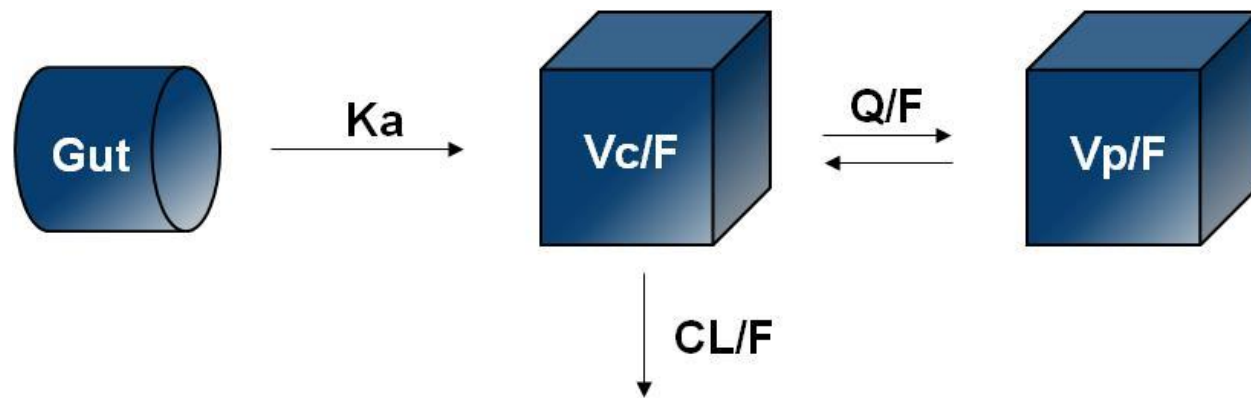
Modèle structural

- Distribution

- Monocompartimentale
- **Bi-compartimentale**
- Tri-compartimentale

- Absorption

- Pas d'absorption
- Ordre 0
- **Ordre 1**
- Michaelis-Menten



- Elimination

- **Ordre 1**
- Michaelis-Menten

Modèle statistique

- Variabilité inter-individuelle
 - Additif
 - Exponentiel

- Variabilité résiduelle
 - Additif
 - Proportionnel
 - Combiné

Covariables / Validation

- Covariables doivent satisfaire plusieurs critères
 - Physiologiquement plausible
 - Critère statistique (maximise la vraisemblance)
 - Expliquer une part de la variabilité inter-individuelle
 - Améliorer les graphiques diagnostiques
- Validation par les Visual Predictive Checks

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