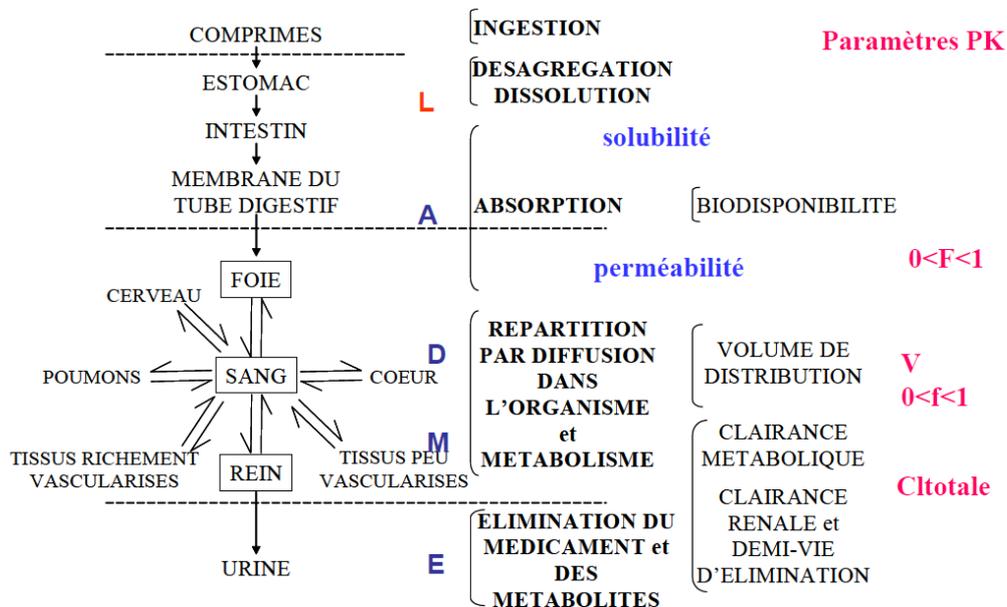


Pharmacocinétique

Définitions de la pharmacocinétique

- Etude du devenir d'un médicament dans l'organisme après administration à un animal ou à l'homme, ceci en fonction du temps
 - ⇒ *Etude in vivo*
- Etude qualitative et quantitative de l'absorption, de la distribution et de l'élimination par différentes voies (métabolique et rénale) de la molécule active (principe actif PA) contenue dans ce médicament
 - ⇒ **Paramètres (L)ADME** : (Libération), Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination

Le trajet du médicament dans l'organisme



- F : facteur de biodisponibilité
- V : volume de dilution
- f : taux de liaison aux protéines plasmatiques

Ces différentes phases se font à des vitesses plus ou moins rapides selon le médicament étudié et selon les individus traités par ce produit. Les vitesses sont d'ordre un, selon la loi de diffusion de Fick.

C'est toujours le phénomène **le plus lent**, celui qui permet au médicament de rester dans l'organisme, qui est le plus important.

- ⇒ On l'appelle le **facteur limitant**

Relations entre Pharmacocinétique et Pharmacodynamie (ou relations PK-PD)

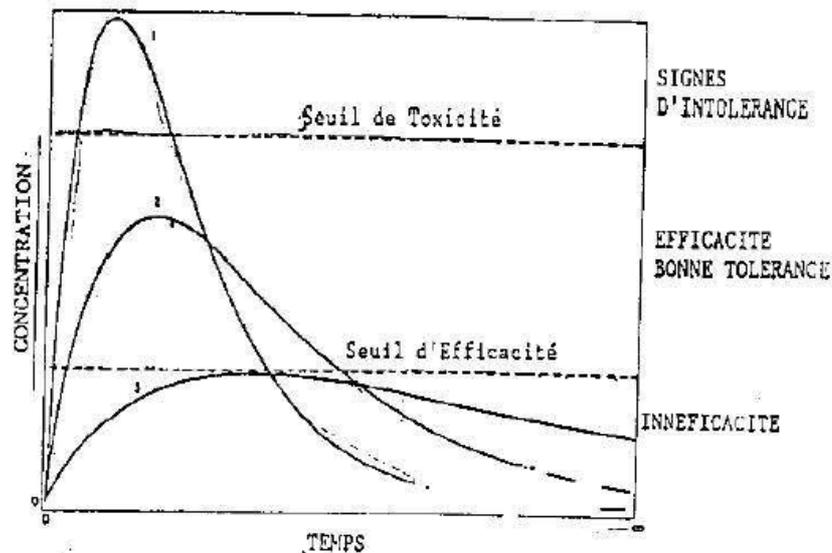
PD : action du médicament sur l'organisme.

PK : action de l'organisme sur le médicament

PK-PD : modélisation de cette relation = modélisation PK-PD

Effet désiré PD : relation PK-PD

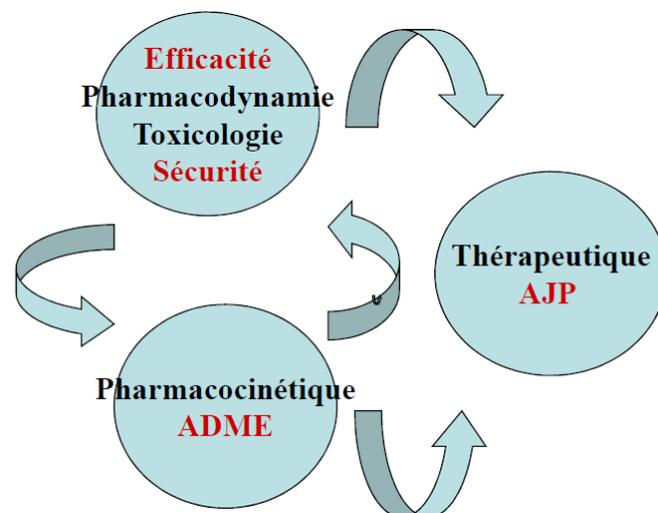
Effet non désiré Tox : ADMET



Notion de marge thérapeutique entre inefficacité et toxicité.

Concentrations circulantes et **effet** dépendent du produit administré, des conditions de l'administration : voie, forme, dose

La connaissance et la prise en compte de la relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie permet une amélioration de la thérapeutique.



Absorption / Biodisponibilité

Trajet du médicament vers la circulation générale : Absorption

- Réactions dans le tube digestif (TD) / Rôle du mucus

Le trajet dans le TD en 7 étapes depuis l'ingestion du médicament jusqu'à son passage dans le sang.

Bonne absorption (intensité) si :

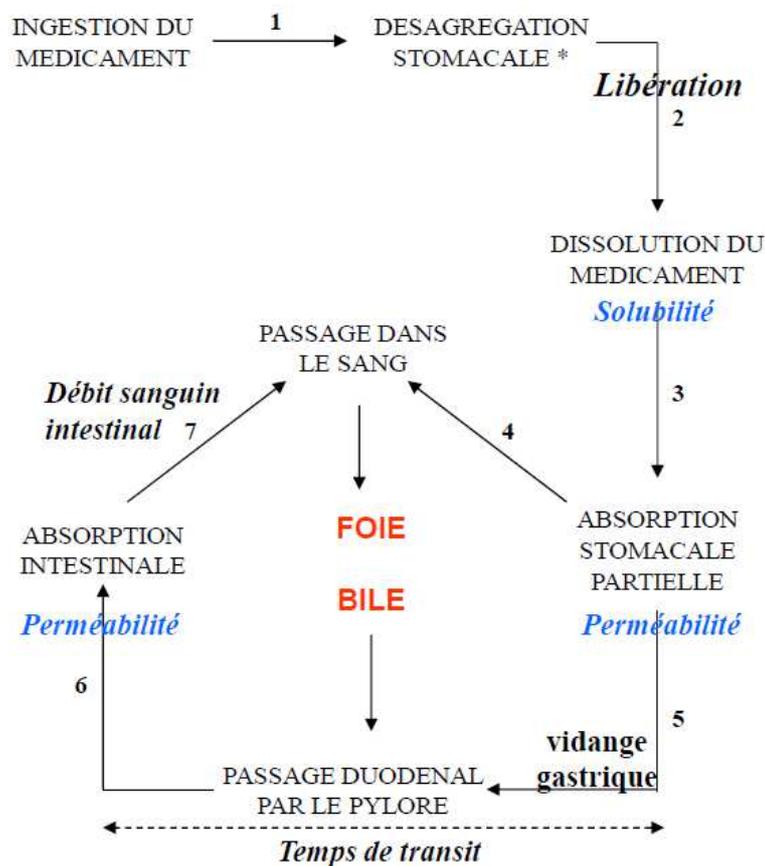
- bonne solubilité
- bonne perméabilité

Facteurs limitants essentiels (vitesse)

- la dissolution
- le moment de la vidange gastrique (le primperan® accélère la vidange gastrique)
- le débit sanguin intestinal (dépend du mode de vie)
- le temps de transit dans le TD

Désagrégation, Libération, Dissolution ont lieu dans l'intestin pour les formes gastro-résistantes et pour certaines formes LP.

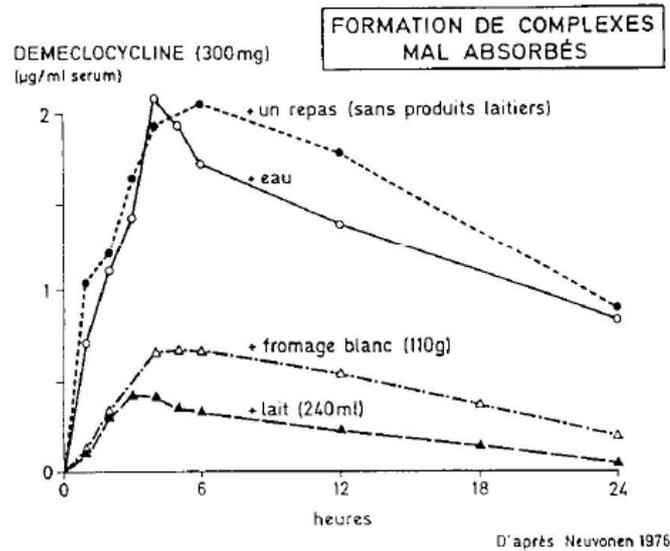
Prolongation de l'absorption intestinale par cycle entero-hépatique (élimination biliaire).



Réactions dans la lumière du tube digestif

- Dégradation chimique : hydrolyse acide
- Dégradation enzymatiques : métabolisme (phase I, phase II)
- Réactions dues à la flore intestinale (dépend de l'alimentation)
- Formation de sels ou de complexes : tétracycline et Ca^{++} = sels insolubles

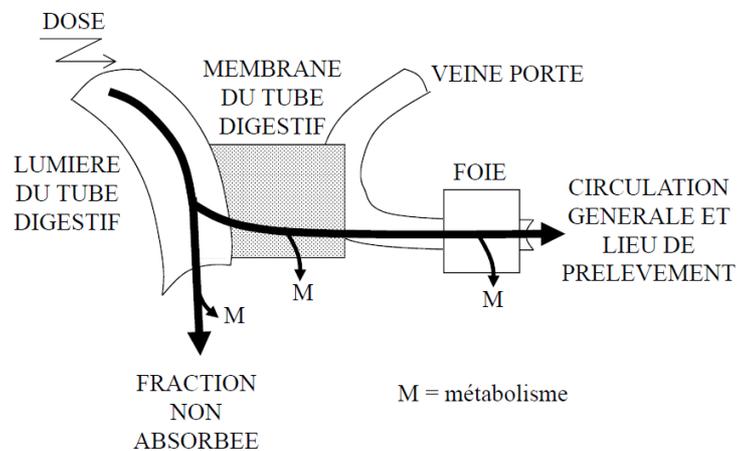
Attention : à prendre en dehors des repas surtout si lait ou fromages



Rôle du mucus

- Gel visco-élastique : eau, sels minéraux, glycoprotéines (mucines, mucopolysaccharides, mucoprotéines)
- Protection des muqueuses contre la pepsine
- Sécrétion bicarbonate : système tampon qui neutralise les H^+
- Absorption retardée par liaison hydrogène avec mucus : tétracyclines, etoposide

Facteurs de réduction de A et de BA



- **FOIE : principale organe du métabolisme des médicaments**

Structure du FOIE : architecture en lobes et lobules

Vascularisation du FOIE

- Veines intestinales → Veine porte 75% du débit sanguin hépatique
 - Aorte → Artère hépatique 25% du débit sanguin hépatique
 - Veines sus-hépatiques → Veine cave inf.
- ⇒ Effet de premier passage hépatique : dégradation avant arrivée dans la circulation générale

Rôle du FOIE

- Formation de la bile
- Métabolisme des glucides, protéines, lipides
- Détoxification (= métabolisme) des xénobiotiques = médicaments ou toxiques

- **Absorption / Perméabilité membranaire**

Absorption : passage a travers une membrane (tube digestif)

⇒ Bonne absorption si bonne solubilité et bonne perméabilité

- Diffusion passive selon la Loi de Fick : la vitesse sera d'ordre un

$$dA/dt = k.S.[C_{ext} - C_{int}]$$

$$dA/dt = k_a.C^n \quad n=1 \text{ ordre un}$$

La vitesse est proportionnelle à la concentration

- Transport actif : la vitesse pourra être d'ordre zéro

$$dA/dt = k_0.C^n \quad n=0 \text{ ordre zéro}$$

$$dA/dt = k_0 \quad \text{La vitesse est constante}$$

dA/dt : quantité de substance au site d'absorption qui passe dans le sang par unité de temps

Classification BCS : Biopharmaceutical Classification System.

- 2 critères : perméabilité / solubilité
- 4 classes : I-FF (sans problèmes); II-ff; III-Ff ; IV-ff (beaucoup de problèmes d'absorption et de solubilité)

- **Et après l'absorption ? : Les transports d'efflux : rôle de la PGP**

Le passage à travers la membrane peut se faire dans les deux sens

- du pôle apical vers partie basolatérale : lumière digestive vers tissus sous jacent et circulation
- des tissus vers la lumière intestinale : mécanismes de sécrétion ou transport d'efflux

PGP et Efflux des molécules absorbées

- P-gp exprimée au pôle apical des entérocytes : refoule PA de la muqueuse intestinale vers la lumière intestinale (efflux). Ceci pour molécules de structure chimique très différentes
- Codée par le gène MDR1
- Expression de P-gp : grande variabilité interindividuelle liée a un polymorphisme génétique
- Molécules susceptibles d'être sécrétées par les P-gp : Taxanes et Cyclosporine

- **Les effets de premier passage**

Effet de premier passage ou « *first pass* » : perte de substance active, par métabolisation avant son arrivée dans la circulation générale, ceci lors de son premier contact avec l'organe, lieu du **métabolisme**.

Métabolisme : transformation de la molécule sous l'effet des enzymes

- ⇒ Réactions de fonctionnalisation ou Phase 1 : Hydrolyse, Oxydation
- ⇒ Réaction de conjugaison ou Phase 2 : Glucuronoconjugaison, sulfoconjugaison

Effet de premier passage intestinal

Exemple : sulfoconjugaison de la terbutaline pour le diabète (mauvaise absorption par voie orale, prise sous forme d'aérosol)

Métabolisme du Foie : principale organe du métabolisme des médicaments

- *Réactions de Phase 0* : Transport du PA du sang vers le foie
- *Réactions de phase 1* : Oxydation, réduction, hydrolyse
- *Réactions de phase 2* : conjugaison
- *Réactions de phase 3* : Transport métabolite vers le sang, Transporteurs ATP dépendants, Elimination par la bile

Effet de premier passage hépatique

Exemples :

- aspirine ; morphine : métabolisme partiel
- aminosides ; anthracyclines ; lidocaïne : métabolisme par *first pass* total si voie orale ; seule la voie IV est commercialisée

Dépend de la dose administrée en raison du caractère **saturable** de ces transformations ; saturation des systèmes enzymatiques : Si Dose ↑, First Pass ↓ et Biodisponibilité ↑

- ⇒ Recherche de nouvelles voies d'administration, alternatives à la voie orale

- **Voies d'administration et formes administrées : Etude de la Libération**

Peut-on éviter le *first pass* hépatique ?

- **Les formes à libérations prolongée**
- **Les alternatives à la voie orale** : Voie rectale, Voie nasale, Voie buccale ou sublinguale, Voie pulmonaire, Voie percutanée, sous cutanée, Voie transdermique, patch

Arrivée dans la circulation générale : Biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament est définie à la fois par la quantité de principe actif qui arrive dans la circulation générale et par la vitesse avec laquelle il y arrive.

- **La biodisponibilité est définie par 2 paramètres**

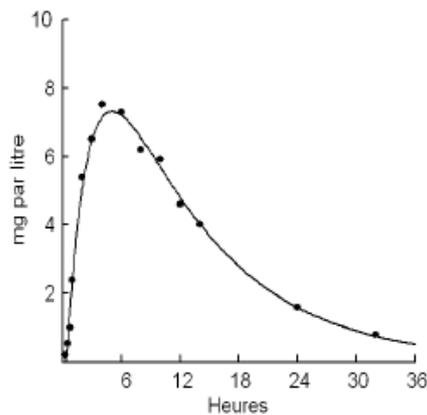
Intensité : Aire sous courbe (ASC) qui permettra d'évaluer le facteur de biodisponibilité F

Vitesse : Temps du pic plasmatique (indépendant de la dose)

ASC et t_{max} : paramètres modèle-indépendants

$$ASC = \frac{F \times dose}{clairance}$$

$$t_{max} = \frac{1}{ka - ke} \cdot \ln \frac{ka}{ke}$$



Aire sous courbe ASC ou AUC

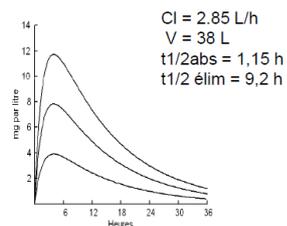
Prélèvements pendant au moins 5 demi-vies

$$ASC\ totale = ASC\ observée + C_n / ke$$

Propriétés du Maximum

Influence de la Dose
sur la courbe $C = f(t)$ et sur le maximum

THEOPHYLLINE 200, 400, 600 mg

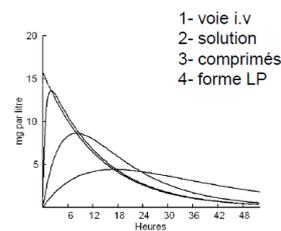


Cl = 2,85 L/h
V = 38 L
t1/2abs = 1,15 h
t1/2 élim = 9,2 h

Dose 200, 400, 600 mg ; F = 1.0
tmax : 4h
Cmax : 4, 8, 12 mg/litre

Influence de la vitesse d'entrée
sur la courbe $C = f(t)$ et sur le maximum

THEOPHYLLINE 600mg



Dose 600mg ; F=1.0
tmax : 2, 8, 17h
Cmax : 13,6 , 8,6 , 4,4 mg/litre

- **Biodisponibilité absolue**

Elle est évaluée par comparaison des ASC obtenues pour un patient en administration orale et intraveineuse.

Le facteur de biodisponibilité F est un rapport forme orale (p.o.) / voie intraveineuse (i.v.)

$$ASC_{p.o.} = \frac{F \times dose_{(p.o.)}}{clairance} \quad ; \quad ASC_{i.v.} = \frac{dose_{(i.v.)}}{clairance}$$

Attention :

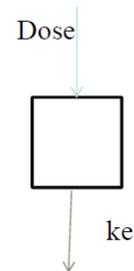
- La vitesse d'élimination doit être d'ordre un
- La clairance totale du sujet doit être la même lors des deux épreuves

$$F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{i.v.}} \times \frac{dose_{i.v.}}{dose_{p.o.}}$$

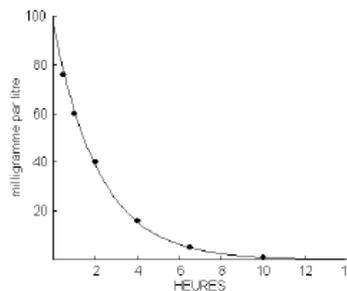
- **Modèle à un compartiment**

Administration par voie IV :

- ⇒ vitesse d'entrée instantanée
- ⇒ vitesse d'élimination d'ordre un (ke)

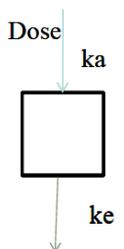


$$C = \frac{dose}{V} \cdot e^{-ke \cdot t}$$

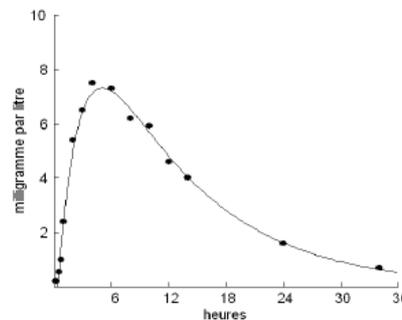


Administration par voie orale :

- ⇒ vitesse d'entrée d'ordre un (ka)
- ⇒ vitesse d'élimination d'ordre un (ke)



$$C = \frac{ka \cdot F \cdot dose}{(ka - ke) \cdot V} \cdot (e^{-ke \cdot t} - e^{-ka \cdot t})$$



La clairance totale du sujet doit être la même lors des deux épreuves

$$\text{Clairance} = ke \cdot V$$

• Biodisponibilité relative

Si l'administration IV est impossible (pour des problèmes de solubilité ou de toxicité) on comparera en administration orale :

- la nouvelle formulation ou le générique (1)
- la forme de référence (2)

$$F = \frac{ASC \text{ p. o. (1)}}{ASC \text{ p. o. (2)}} \times \frac{dose (2)}{dose (1)}$$

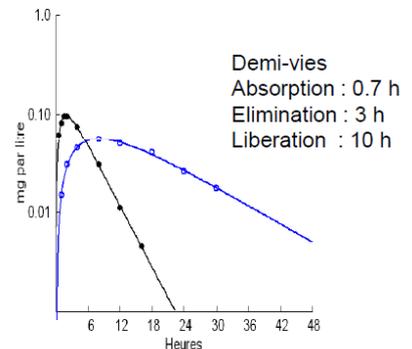
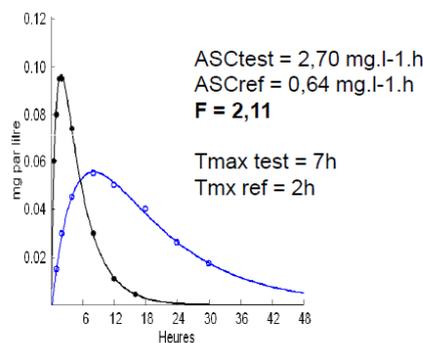
La difficulté réside dans le choix d'une forme de référence appropriée.

On prendra la formulation déjà sur le marché :

- qui a la meilleure biodisponibilité
- qui présente les variations inter-individuelles les plus faibles

Forme LP / forme comprimé

La libération prolongée permet d'augmenter la durée du séjour dans l'organisme.



• Bioéquivalence BE / Génériques

Deux formulations sont bioéquivalentes si elles présentent la **même** biodisponibilité après une administration à la même posologie : ceci en termes d'intensité et en termes de vitesse.

BE doit être démontré de façon statistique : les formes ne sont pas différentes.

BE démontrée (test statistique basé sur intervalles de confiance) si BA relative se situe entre les limites 0,80-1,20 pour :

- le rapport des ASC
- le rapport des paramètres de vitesse (t_{max})

BE moyenne ne garantit pas toujours BE des deux formes, générique et marque déposée, pour un individu donné.

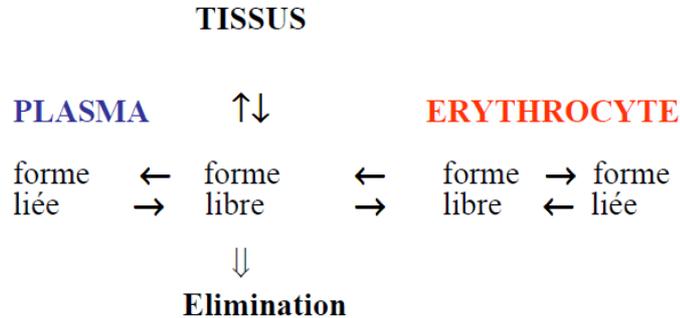
Les Médicaments Génériques

- Un générique est la **copie légale** d'un médicament existant et dont le brevet est tombé dans le domaine public, avec les mêmes indications, et un dossier d'AMM allégé.
- Il est commercialisé sous un nouveau nom
- De plus, un générique est moins cher que la molécule princeps avec parfois des améliorations de galénique, de dissolution,... résultant de l'évolution des technologies

Distribution

Distribution dans le sang

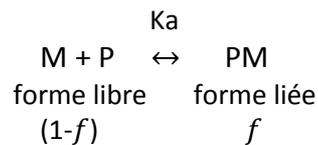
Liaison aux protéines et Transport



- **Liaison aux protéines plasmatiques : « Protein Binding »**

Dans le sang, les protéines circulantes sont susceptibles de fixer la substance médicamenteuse

⇒ **Formation d'un complexe protéine-médicament**



K_a : constante d'association ou d'affinité

n : nombre de molécules liée par mole de protéines

f : taux de liaison aux protéines plasmatiques

- Les substances "acides faibles" se fixent à l'albumine.
- Les substances "bases faibles" se fixent préférentiellement à l'AAG alpha-1-glycoprotéine acide.

Possibilité d'interactions médicamenteuses par déplacement, si compétition pour les mêmes sites de liaison.

- ⇒ La forme libre est seule active et diffuse vers les tissus
- ⇒ La forme liée est une forme de transport ou de stockage

$$C = C_{\text{libre}} + C_{\text{liée}} = C \cdot (1-f) + C \cdot f$$

Fixation forte : $f > 0.95$ 95%

Fixation faible : $f < 0.20$ 20 %

On dose concentration totale (forme libre + forme liée) dans le plasma.

On pourra calculer C_{libre} si on connaît la valeur de f .

Distribution tissulaire : intensité de l'imprégnation tissulaire

Intensité de l'imprégnation des tissus et organes

- **Coefficient de distribution : CT/CP**

Propriétés physico-chimiques et caractère \pm lipophile du principe actif.

Fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires (compétition)

Irrigation des tissus et organes : débit sanguin à travers ces organes.

Exemple : pour un antibiotique de la série des céphalosporines

cœur > rein > poumon > plasma > muscle > peau

CT/CP > 1 CT/CP = 1 CT/CP < 1

- **Méthodes d'étude de la diffusion tissulaire**

Localisations tissulaires spécifiques, petits animaux : autoradiographie, molécules marquées ^{14}C , ^3H .

Concentrations tissulaires : prélèvement des tissus après sacrifice.

Cinétiques des concentrations tissulaires: prélèvement des tissus in vivo, biopsie.

Localisation spécifique dans différents organes après chirurgie.

Passage dans les sécrétions lactées, sécrétions bronchiques, etc...

Chez l'homme, on étudie plus particulièrement :

- la diffusion vers le SNC et le passage de la barrière hémato-méningée
- le passage de la barrière foeto-placentaire

Vitesse de distribution dans les tissus : Cinétiques de la distribution tissulaire

Etude par modélisation / simulation M&S

- **Modèles physiologiques ou PBPK**

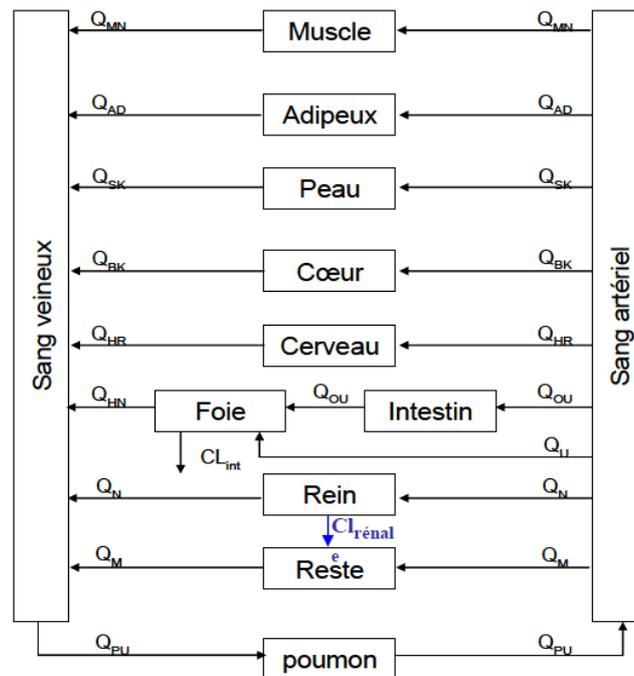
Exemple de modèle PK basé sur la physiologie (PBPK)

Caractéristiques anatomophysiologiques :

- Organes et tissus reliés par des flèches représentant connexions sanguines
- Poids de l'organe (masse, volume)
- Q : débit sanguin à travers l'organe
- Affinité PA pour tissus de cet organe

Le PA (médicament) :

- Solubilité (eau), pKa et ionisation, lipophilie, perméabilité (diffusion à travers les membranes)
- VOIES d'entrée
- FOIE : Clairance métabolique
- REIN : Clairance rénale



Le modèle PBPK :

- Validé par comparaison des valeurs simulées par le modèle avec les observations obtenues *in vivo* chez l'animal : cinétiques plasmatiques et cinétiques tissulaires.
- Image très précise du devenir du médicament chez l'animal.
- Facilite extrapolation animal à homme avec estimation de clairance totale chez l'homme
- Permet d'identifier les variables physiologiques et les variables liées à la pathologie pouvant modifier les cinétiques du PA
- Utilisation : PK fondamentale et PK animale
- Parfois utilisé en PK clinique : extrapolation de l'adulte à l'enfant

- **Modèles compartimentaux**

L'organisme est considéré comme une succession de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre.

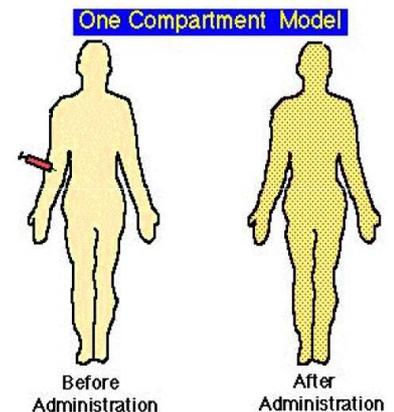
Compartiment : espace dans lequel le médicament est réparti instantanément et de façon homogène.

- ⇒ Les tissus pour lesquels le comportement cinétique du médicament est le même sont regroupés dans un même compartiment
- ⇒ Le plus souvent les vitesses sont d'ordre un
- ⇒ Les volumes sont invariants

Répartition homogène dans les organes et tissus

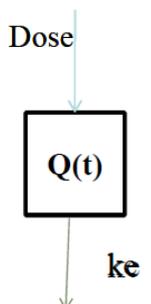
Si la diffusion est homogène dans tout l'organisme : **un seul volume de distribution.**

C'est le volume théorique (fictif) dans lequel le médicament (quantité) devrait se répartir (être dilué) **instantanément** pour être à la même concentration que celle qui est mesurée dans le plasma.



La distribution est homogène : Modèle à un compartiment

- Vitesse d'entrée instantanée (voie IV)
- Organisme représenté par un seul compartiment (espace fictif) dans lequel le médicament se distribue et diffuse (partout) de façon homogène.
- $Q(t)$: quantité ; $C(t)$: concentration ; V : volume
- Vitesse d'élimination d'ordre un
- ke : constante de vitesse d'élimination globale



$$C = C_0 \cdot e^{-ke \cdot t} \quad \text{avec} \quad C_0 = \frac{\text{dose}}{V}$$

Aire sous courbe

$$ASC = \frac{\text{dose}}{\text{clairance}} = \frac{C_0}{ke}$$

Clairances

$$ke \cdot V = ku \cdot V + km \cdot V$$

$$Cl_{\text{totale}} = Cl_{\text{rénale}} + Cl_{\text{métabolique}}$$

Clairance totale

Cl totale permet de calculer la posologie nécessaire pour amener un patient à une concentration thérapeutique : la **concentration cible C_{ss}**

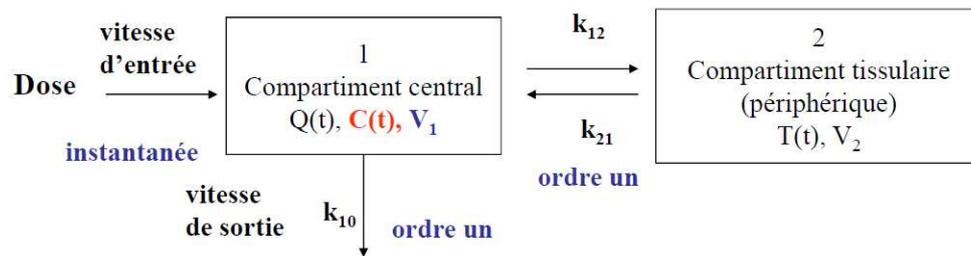
Calcul de la Dose Quotidienne :
$$DQ = C_{ss} \times Cl \times 24$$

Répartition hétérogène dans les organes et tissus

Si la répartition est hétérogène avec des barrières à la libre diffusion entre certains organes et certains tissus :

- ⇒ On aura plusieurs compartiments bien distincts (d'un point de vue cinétique)
- ⇒ Plusieurs volumes de distribution
Ici : $V_{total} = V_1 + V_2$

La distribution est hétérogène : Modèle à deux compartiments



Administration instantanée (voie IV)

Organisme représenté par 2 compartiments (espaces fictifs)

Compartiment central (1) ou PA se distribue instantanément de façon homogène :

- ⇒ $Q(t)$: quantité dans 1 ; V_1 : volume ; **concentration $C(t)$**

Compartiment « tissulaire » (2) dans lequel PA arrive plus lentement :

- ⇒ $T(t)$: quantité dans 2 ; V_2 : volume

k_{12} et k_{21} : constantes de vitesses de transfert

k_{10} : constante de vitesse d'élimination (k_1 out)

$$C = C_1 \cdot e^{-a_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{-a_2 \cdot t}$$

C : concentration dans le compartiment central

C_1 et C_2 : coefficients en mg/l

a_1 et a_2 : constantes de vitesse (h^{-1})

Aire sous courbe

$$ASC = \frac{dose}{clairance} = \frac{C_1}{a_1} + \frac{C_2}{a_2}$$

Paramètres PK

Clairance totale

$$C1 = \frac{dose}{ASC}$$

Volumes

$$V1 = \frac{dose}{C0}$$

$$k_{12} \cdot V1 = k_{21} \cdot V2$$

$$V_{total} = V1 + V2$$

Demi-vies

$t_{1/2} = \ln 2 / a_1$: distribution terminée au bout de 7 demi-vies

$t_{1/2} = \ln 2 / a_2$: élimination terminée au bout de 7 demi-vies

Volume libre

$$V_{libre} = \frac{V}{1 - f}$$

Valeur du volume de distribution à l'équilibre (volume total) : peut donner une idée des espaces corporels dans lesquels le médicament a diffusé.

Valeur du volume dépend du milieu biologique dans lequel on fait les dosages.

En général volume de distribution élevé si :

- f faible
- affinité tissulaire forte
- caractère lipophile marqué fort

A quoi servent les modèles ?

Un bon modèle doit permettre de :

- ⇒ décrire les observations
- ⇒ expliquer les mécanismes de transfert et d'élimination
- ⇒ simuler/prédire concentrations obtenues lors d'un traitement

Modèles compartimentaux, très simples, très utiles en pratique clinique quotidienne.

On verra dans le prochain cours que les modèles (avec équation $C=f(t)$) permettent de calculer les posologies nécessaires pour atteindre les concentrations cibles puis de simuler ces traitements individualisés (ajustés).

Elimination

Clairance totale : les 3 définitions

- **Définition physiologique** : volume de plasma débarrassé (épuré) du médicament qu'il contient par unité de temps

La clairance est représentée par un débit et s'exprime en l/h (ml/mn).

- **Définition pharmacocinétique** :
 $dQ/dt = -k_e \cdot Q$ si ordre un
 $dQ/dt = -k_e \cdot V \cdot C$

$$\frac{dQ/dt}{C} = \text{clairance}$$

- **Troisième définition** : Clairance totale somme des clairances partielles
⇒ Cl totale = Cl rénale + Cl hépatique (métabolique et biliaire)

Clairance d'organe : $Cl = E \cdot D$ $0 < E < 1$

E : coefficient d'extraction du principe actif par cet organe

La clairance d'organe est limitée par la valeur du débit sanguin à travers cet organe.

Evaluation de la Cl totale

A partir de l'aire sous courbe ASC

(AUC = area under curve), administration IV

$$Cl = \frac{\text{dose}}{ASC}$$

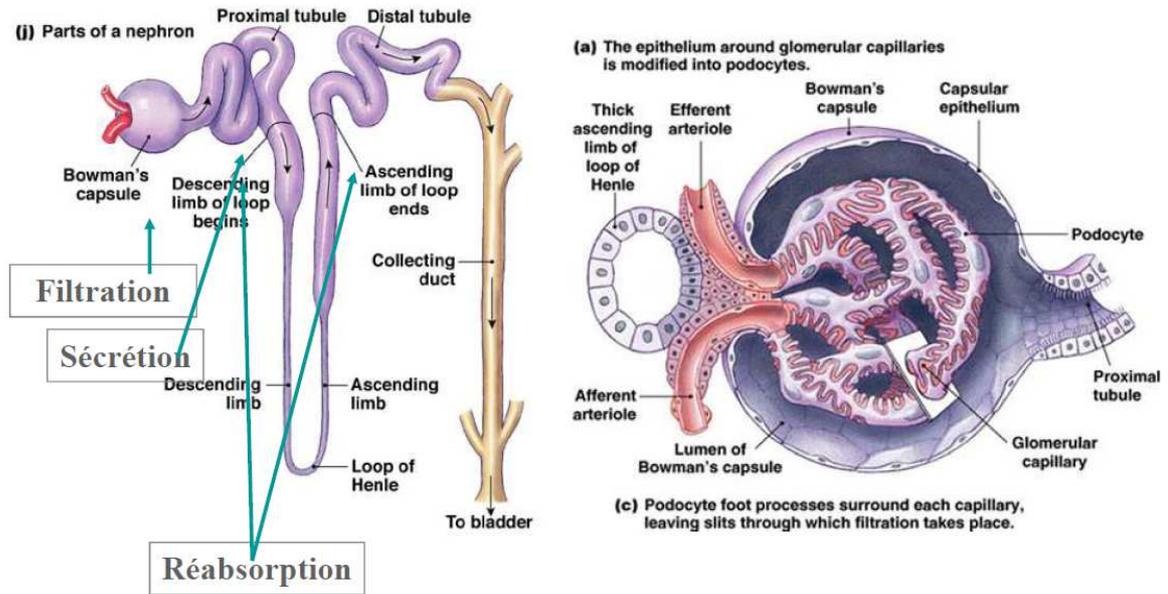
Il faut ensuite extrapoler entre le dernier prélèvement et l'infini

$$\Rightarrow \text{ASC totale} = \text{ASC observée} + C_n/k_e$$

Cl totale permet de calculer la posologie nécessaire pour amener un patient à une concentration thérapeutique : la **concentration cible C_{ss}**

Permet de calculer la **Dose Quotidienne** : $DQ = C_{ss} \times Cl \times 24$

Elimination des Médicaments : le Rein

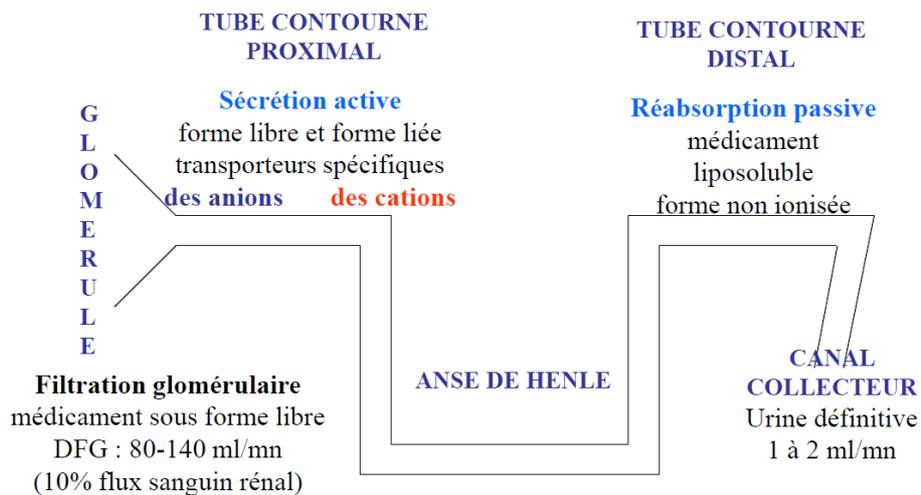


Structure rénale : Néphrons (tissus interstitiel + vaisseaux sanguins)

Le néphron : unité fonctionnelle

Nombre de néphrons par rein 1 000 000 (homme)

Mécanismes de l'élimination rénale



La réabsorption de l'EAU est très importante

Estimer la fonction rénale ?

Tests d'exploration de la fonction rénale

DFG est évalué par la clairance de la **créatinine**

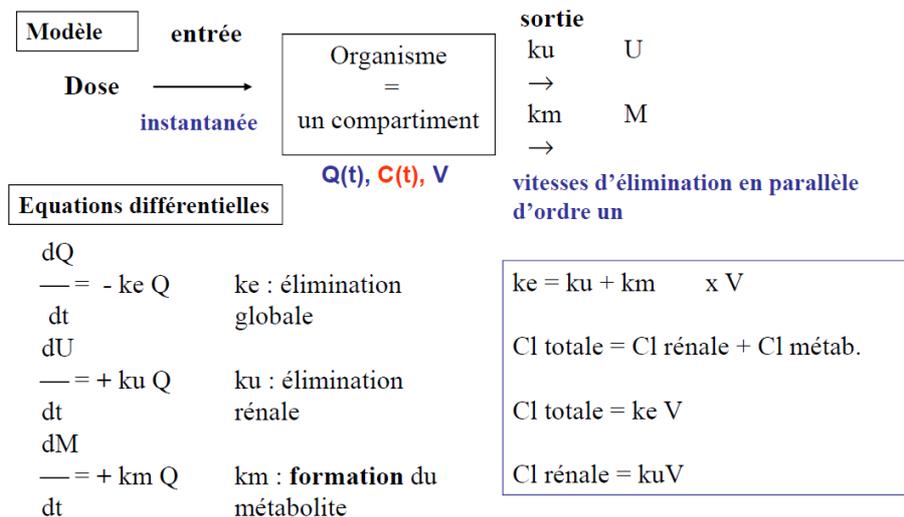
- La créatinine est une substance endogène qui n'est pas métabolisé et qui n'est pas liée aux protéines plasmatique
- Elle s'élimine exclusivement par le rein
- Ceci uniquement par filtration glomérulaire

DFG est de 120 ml/mn (80-140 ml/mn) pour un sujet normal.

La mesure de la clairance de la créatinine est l'un des tests d'exploration de la fonction rénale.

Clairance créatinine peut être évaluée à partir d'un dosage sanguin, la créatininémie par la formule de Cockcroft et Gault, ou par l'équation simplifiée MDRD.

Elimination Médicament dans les urines : clairance rénale



Quantités cumulées éliminées par l'urine sous forme inchangée :

$$U = U_{\infty} \cdot (1 - e^{-k_e \cdot t}) \quad \text{avec} \quad U_{\infty} = \frac{k_u}{k_e} \cdot \text{dose}$$

Evaluation de la clairance réelle :

$$Cl \text{ rénale} = \frac{\Delta U / \Delta t}{C} = \frac{U_{\infty}}{ASC} = k_u \cdot V$$

Recueils urinaires par sondage (animaux) ou par miction volontaire (patients).
Comparaison à concentration plasmatique au milieu de l'intervalle de recueil.

Mécanismes de l'élimination rénale

⇒ Comparer clairance rénale de la forme libre (non liée aux PP) :

$$Cl\ rénale\ libre = \frac{Cl\ rénale}{1 - f}$$

et DFG (débit de filtration glomérulaire) mesuré chez ce patient :

Cl rénale libre < DFG : filtration et réabsorption

Cl rénale libre = DFG : filtration

Cl rénale libre > DFG : filtration et sécrétion tubulaire active

⇒ **DFG évalué par clairance de la créatinine** : Substance endogène, Non métabolisée, Non liée aux protéines plasmatique, Éliminée exclusivement par le rein, par filtration glomérulaire.

DFG est de 120 ml/mn (80-140 ml/mn) pour un sujet normal.

La mesure de la clairance de la créatinine est l'un des tests d'exploration de la fonction rénale.

Facteurs de variations physio-pathologiques de la clairance rénale

- **Etats physiologiques** : Liaison aux PP, Débit urinaire, pH urinaire, Age, Personne âgée et Femme enceinte
- **Etats pathologiques** : Insuffisance rénale chronique et aïgue

Insuffisance rénale chronique (IRC)

Réduction permanente du nombre de néphrons fonctionnels (théorie du néphron intact)

- ⇒ Filtration glomérulaire ↓, Créatininémie ↑, Clairance créatinine ↓
- ⇒ Clairance rénale ↓, Clairance totale ↓, demi-vie ↑
- ⇒ Conséquences plus fortes si le % U_{∞} est plus élevé

Insuffisance rénale aigue (IRA)

Les médicaments peuvent entraîner des IRA médicamenteuses

Métabolisme et Clairance métabolique

Clairance métabolique \neq clairance hépatique

Clairance hépatique = Cl métabolique (FOIE) + Cl biliaire

D'autres tissus peuvent métaboliser les médicaments : sang, peau, poumon, rein, cerveau etc..

En PK on considère que :

$Cl\ totale = Cl\ rénale + Cl\ non\ rénale$

$Cl\ totale = Cl\ rénale + Cl\ métabolique$

On assimile Cl non rénale à Cl métabolique

- Métabolisme

Réaction de phase I : fonctionnalisation

⇒ Oxydation, hydroxylation, déalkylation, réduction

Réaction de phase II : conjugaison

⇒ Synthèse = énergie (*glucuronoconjugaison, sulfoconjugaison, acylation, glycine, glutathion*)

Les métabolites formés peuvent être inactifs, actifs (activité identique/différente de celle du produit inchangé) ou toxiques.

Les Réactions de Phase 1

Réactions d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse, de dé-alkylation apparition d'un groupement fonctionnel polaire.

- Oxydation : addition d'oxygène ou départ d'un hydrogène
- Hydroxylation aliphatique ou aromatique
- N-oxydation
- S-oxydation
- N-déalkylation, O-déalkylation : fixation atome O

Cytochrome P450 : le plus important des enzymes oxydatifs

Les Réactions de Phase 2

Conjugaison

Réactions de conjugaison : médicament + molécule endogène (agent conjuguant)

Enzyme spécifique de cet agent + énergie

Directement sur la molécule (si groupement polaire) ou après réaction de phase 1

Glucuroconjugaison

- Principale réaction de conjugaison dans l'organisme.
- Elle a lieu dans le FOIE
- Les substrats naturels sont la bilirubine et la thyroxine
- Alcools et phénols sont conjugués avec l'acide glucuronique
- Métabolites hydroxylés (phase 1) peuvent être conjugués

Facteurs de variations physio-pathologiques de la clairance métabolique

- Facteurs génétiques, polymorphisme : Pharmacogénétique, pharmacogénomique (PGs)
- Induction enzymatique (interactions)
- Inhibition compétitive (interactions)
- Etat pathologique : Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique

Regroupe différentes pathologies : Hépatite virale, Hépatite alcoolique, Hépatite médicamenteuse, Cirrhose, Cancer

Principales modifications :

- ⇒ Activité hépatocytes ↓ : hypoalbuminémie (anomalies structurales), augmentation de la fraction libre (1-f)
Attention ! Ceci si forte liaison aux protéines plasmatiques (> 90 %)
- ⇒ Flux sanguin hépatique ↓ : clairance métabolique ↓, effet de premier passage ↓, amélioration biodisponibilité
Attention ! Ceci si médicament est fortement métabolisé

Les Interactions liées au métabolisme

Mécanismes

- ⇒ Inhibition (ralentissement) du métabolisme
- ⇒ Induction (accélération) du métabolisme

Conséquences : Pour les médicaments associés, modifications majeures de CI métabolique, CI totale, demi vie d'élimination, concentrations plasmatiques.

Prédictions : Si et seulement si très bonne connaissance relations entre médicament et enzymes du métabolisme

- **Induction enzymatique**

Mécanismes / Chronologie

- ⇒ Apparition effet : lente, administration chronique de inducteur
- ⇒ Disparition effet : Rapide (quelques jours) après arrêt de inducteur

Conséquences / Effet observé

- ⇒ Pour médicament métabolisé par l'enzyme induite
- ⇒ Clairance métabolique ↑, clairance totale ↑,
- ⇒ Demi vie d'élimination ↓, concentrations plasmatiques ↓
- ⇒ Perte d'efficacité

Gestion du risque

- ⇒ Augmentation posologie

Prédictions

- ⇒ Si et seulement si très bonne connaissance relations entre médicament et enzymes du métabolisme

- **Inhibition enzymatique**

Mécanismes / Chronologie

- ⇒ Délai d'apparition de l'effet
- ⇒ Immédiate après administration en dose unique de l'inhibiteur
- ⇒ Disparition de l'effet
- ⇒ Rapide, après élimination de l'inhibiteur

Conséquences / Effet observé

- ⇒ Pour médicaments métabolisés par l'enzyme bloquée : clairance métabolique ↓, clairance totale ↓, demi vie d'élimination ↑, concentrations plasmatiques ↑
- ⇒ Risque de toxicité

Gestion du risque

- ⇒ Réduction des doses rapide
- ⇒ Arrêt du traitement
- ⇒ Variable selon le métabolisme de M et la capacité des autres voies d'élimination

Prédictions

- ⇒ Si et seulement si très bonne connaissance relations entre médicament et enzymes du métabolisme

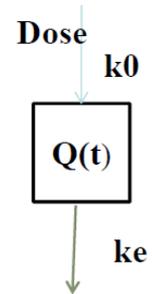
Suivi Thérapeutique / Ajustement de Posologie

Traitement chronique

Perfusion a vitesse constante (vitesse d'ordre zéro)

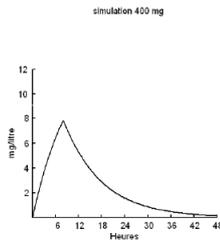
Modèle

- Administration, voie IV, vitesse constante
- Dose D pendant une durée T
- Vitesse entrée ordre zéro ; $k_0 = Dose/T$ (mg/h)
- Modèle un compartiment : $Q(t)$; V ; $C(t)$
- Vitesse élimination ordre un

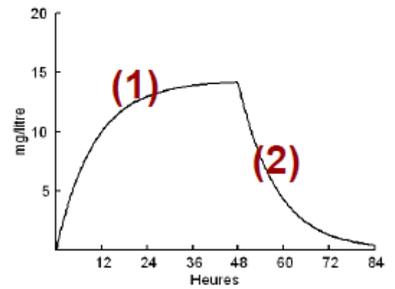
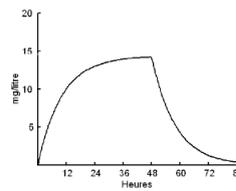


$$C = \frac{k_0}{ke \cdot V} \cdot (1 - e^{-ke \cdot t}) \quad 0 < t < T \quad (1)$$

Perfusion courte



Perfusion continue

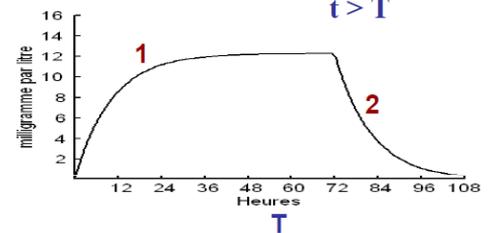


Accumulation / Niveau d'équilibre

$$C = C_{SS} \cdot e^{-ke \cdot (t-T)} \quad (2)$$

$$C_{SS} = \frac{k_0}{Cl}$$

Phase d'accumulation $0 < t < T$ Plateau d'équilibre Phase de décroissance $t > T$



A l'équilibre, la quantité dans l'organisme est constante.

La clairance permet de calculer la dose pour atteindre C_{SS} .

Le Temps mis pour atteindre le niveau d'équilibre :

⇒ 1 demi-vie pour atteindre ce niveau à 50% : $C_{SS}/2$

La Dose de charge : permet d'atteindre directement le niveau d'équilibre

Calcul de posologie individualisée (personnalisée)

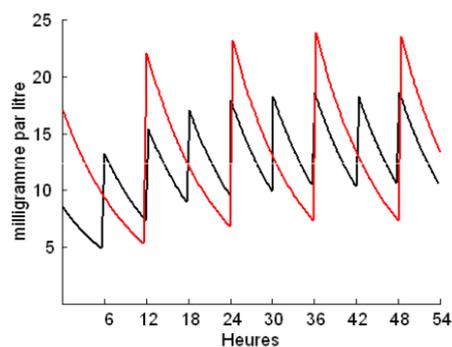
Calcul de la posologie nécessaire pour amener un patient à une concentration thérapeutique : la concentration cible C_{ss}

Calcul de la Dose Quotidienne : $DQ = C_{ss} \times Cl \times 24$

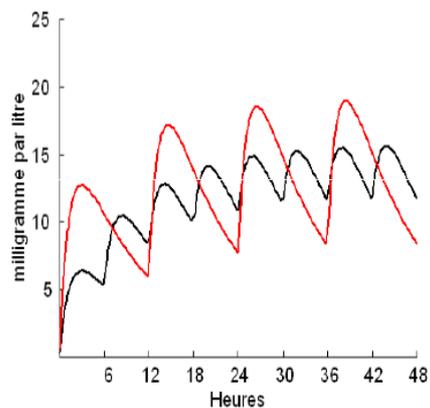
DQ peut être administrée en perfusion continue avec ou sans dose de charge.

DQ peut être fractionnée en plusieurs prises : Administration réitérée en IV ou en orale
Ceci en fonction de la $t_{1/2}$ du produit.

⇒ **Administration réitérée par voie IV : Courbes en dents de scie**



⇒ **Voie orale : Courbes en festons**



Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique (TDM = Therapeutic Drug Monitoring) est l'utilisation en routine des concentrations plasmatiques afin d'individualiser les posologies.

Le suivi thérapeutique est assuré en routine pour les médicaments à problèmes et pour les sujets à risques.

- ⇒ Marge thérapeutique étroite
- ⇒ Variabilité inter- et intra-individuelle élevée
- ⇒ Administration en polythérapie (risque d'interaction)

L'adaptation (ajustement ; individualisation) de posologie est réalisée en routine après une PK individuelle complète.

Ajustement de posologie (AGP) réalisée en routine après une PK individuelle complète

- Dose test en prise unique
- Prélèvements
- Dosage
- Analyse PK cas par cas
- Calcul des paramètres PK
- $Cl, V, demi - vie, F, t_{max}$
- Proposition de posologie pour une « cible »
- Traitement : DQ ; rythme (intervalle) ; dose unitaire
- Simulation
- Contrôles/concentrations observées versus prédites
- Réajustements de posologie

Ajustement de Posologies en insuffisance rénale (IR)

Le sujet à fonction rénale normale est traité par 100mg d'antibiotique toutes les 6h ; la demi est de 6h. Pour le patient IR la demi-vie de cet antibiotique est de 24h.

Première méthode

- On garde la même dose D et on change l'intervalle τ entre les prises
- $\tau_N = 6h$
- $\tau_{IR} = 24h$
- On aura les mêmes C_{max}^∞ et les mêmes C_{min}^∞ que pour le sujet normal N

Deuxième méthode

- On garde le même intervalle entre les prises et on change la dose

$$\frac{dose\ IR}{Cl\ IR} = \frac{dose\ N}{Cl\ N} \qquad \qquad \qquad dose\ IR = \frac{dose\ N}{4}$$