



Principes de Pharmacocinétique

Notions indispensables et utiles à tout médecin praticien

Atelier Pharmacologie - DESC PCET
Joachim Alexandre
Lundi 18 mai 2015

Plan

Introduction : **buts et méthodes de la PK**

I-Pharmacocinétique descriptive non-compartmentales :

1. Absorption
2. Distribution
3. Métabolisation
4. Élimination

Processus ADME

II-Pharmacocinétique analytique : concepts et modèles

1. Influence de la dose
2. Influence de la fréquence d'administration
3. Modélisations mathématiques compartimentales

III-Influences physiologiques et physiopathologiques sur
la PK des médicaments => **STP pour qui ?**

Introduction

Médicaments

Poison potentiel => dose juste pour avoir effets bénéfiques

Relation effet dose



Pharmacocinétique

Etude du devenir d'un médicament dans l'organisme (ou influence de l'organisme sur le médicament)

Buts : -modéliser le devenir d'un PA depuis son administration jusqu'à son élimination finale

- variabilités inter-individu : adaptation posologique et STP
- choix forme galénique et voie d'administration

4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament

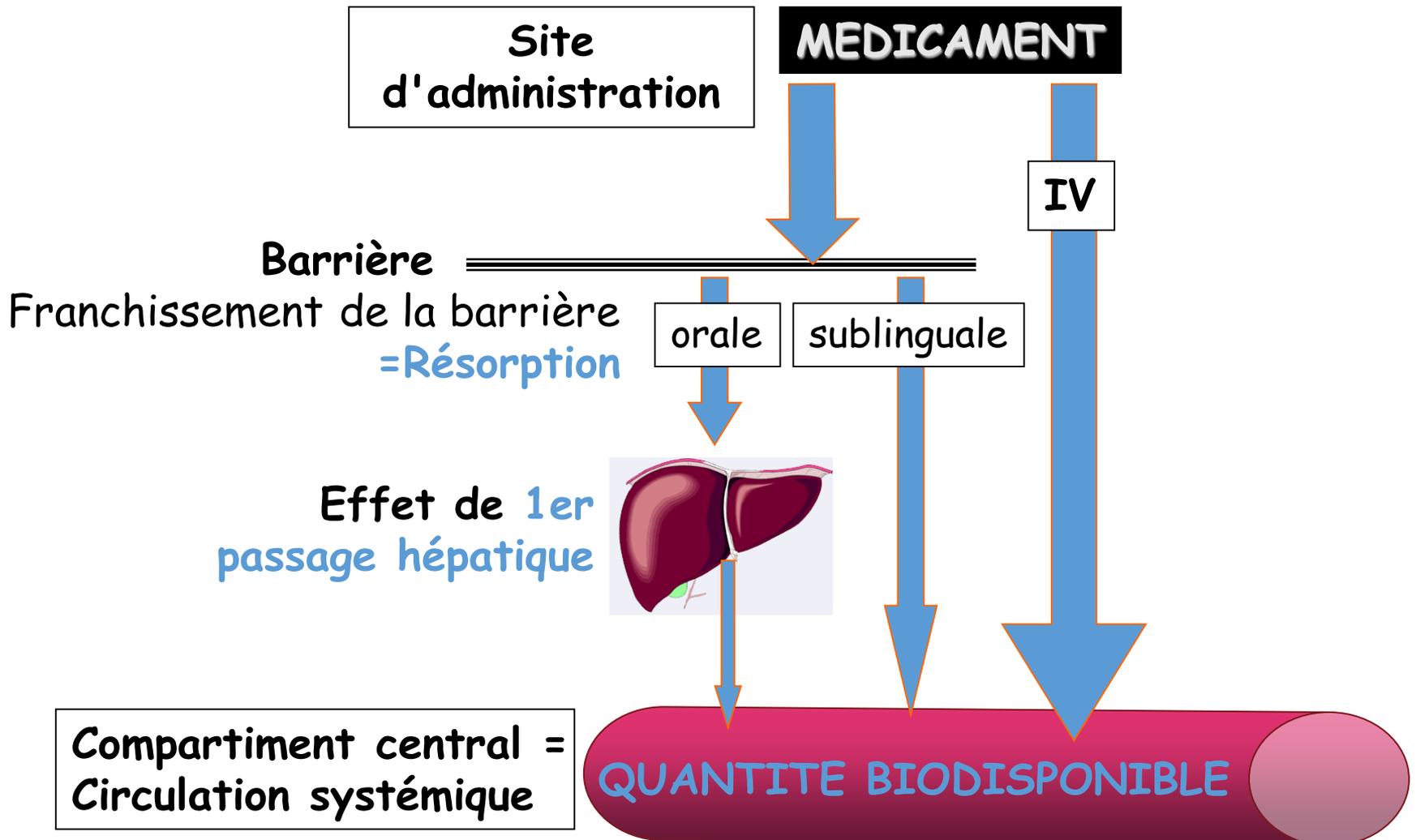
ADME

Absorption - Distribution - Métabolisme - Elimination ³

Pharmacocinétique descriptive les processus ADME

Absorption / Résorption

C'est le passage d'un médicament de son site d'administration vers la circulation générale



Résorption

Franchissement des membranes cellulaires = lipidiques (fn voie d'administration) => médicament liposoluble

(log P = log [octanol]/[eau]) ; paracétamol 0,2 ; morphine 3 ; THC 7,8)

* Diffusion passive => Forme non-ionisée (car lipophile)

Médicament libre, non lié aux protéines

Equation de Henderson-Hasselbalch : état d'ionisation

$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right)$$

Résorption principalement au niveau intestinal car le « range » de pH fait que la plupart des médicaments y seront sous forme de bases faibles ou acides faibles et donc sous forme non-ionisée

Le temps nécessaire au passage « temps que met le médicament pour agir » est d'autant plus grand que le pK_a est important

* Contre-transport : Protéines de transport (P-pg) +++ :
extrusion des médicaments

Effets de premier passage

Le médicament subit un métabolisme (et/ou une extrusion) avant d'atteindre la circulation générale

Effet de premier passage hépatique (métabolisme) +++

Effet de premier passage gastrique (hydrolyse)

Effet de premier passage intestinal (dégradation enzymatique ou bactérienne)

Effet de premier passage pulmonaire

1^{er} passage hépatique évité par administration :

-rectale (1/3 du sang circulant dans les veines rectales passe par le foie avant la circulation générale)

-sub-linguale (veines sub-linguales => jugulaires)

-trans-dermique et inhalée *

(*) les doses à résorber sont faibles : qq mg /j => médicaments puissants)

Mais contre-transports...

Notion de biodisponibilité

2 notions, complémentaires :

1) Définition pharmacologique globale « **BD = quantité de PA qui atteint sa cible et vitesse à laquelle celle-ci est atteinte** ».

2) Définition PK : « **BD = quantité de PA qui atteint le compartiment central et vitesse à laquelle celui-ci est atteint** »

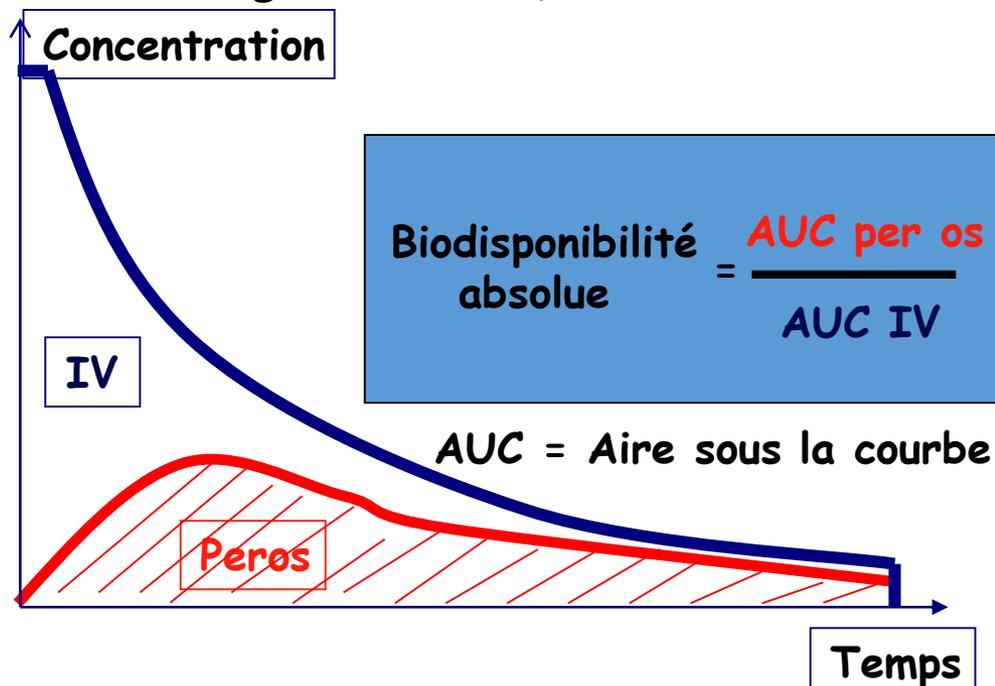
⇒ la PK suppose que tout ce qui est en aval de la C circulante est identique pour tous (on néglige toutes les variations et régulations PD)

BD absolue et relative

- si toute la dose administrée PO est absorbée => BD absolue = 100% (= IV)

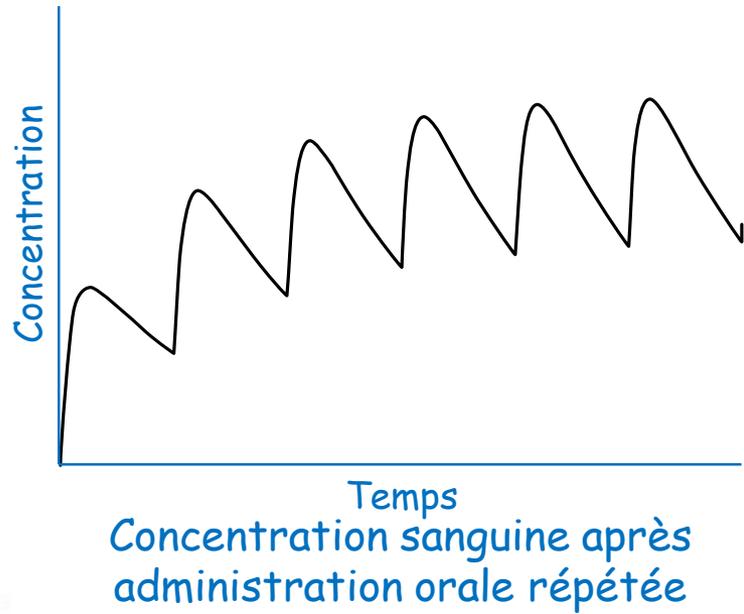
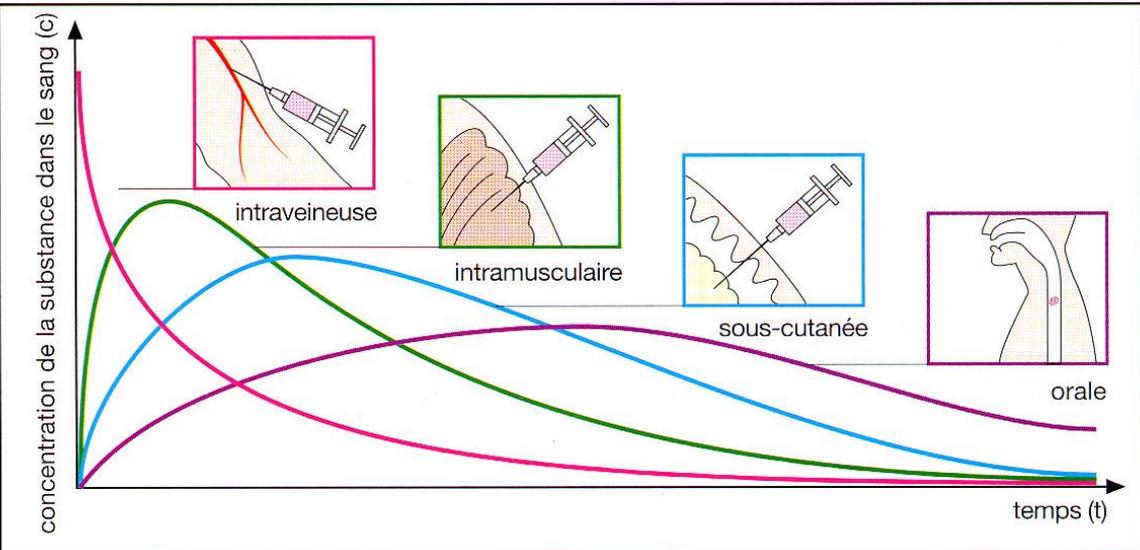
- une BD absolue de 50% signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans la circulation générale

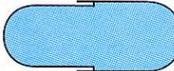
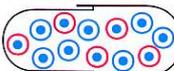
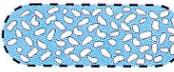
- La BD relative est la comparaison de 2 galéniques pour une même voie

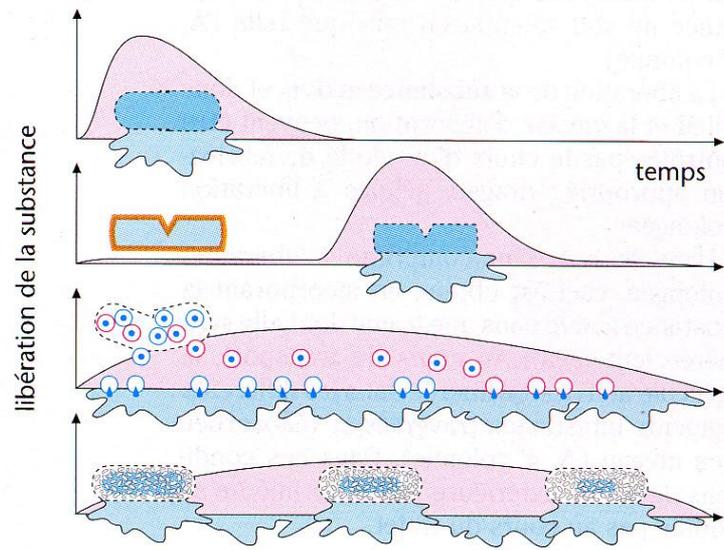


Dépend de : la quantité absorbée, de la distribution du médicament dans l'organisme, des altérations métaboliques, des effets de premier passage et de l'élimination. 8

Facteurs influençant l'absorption



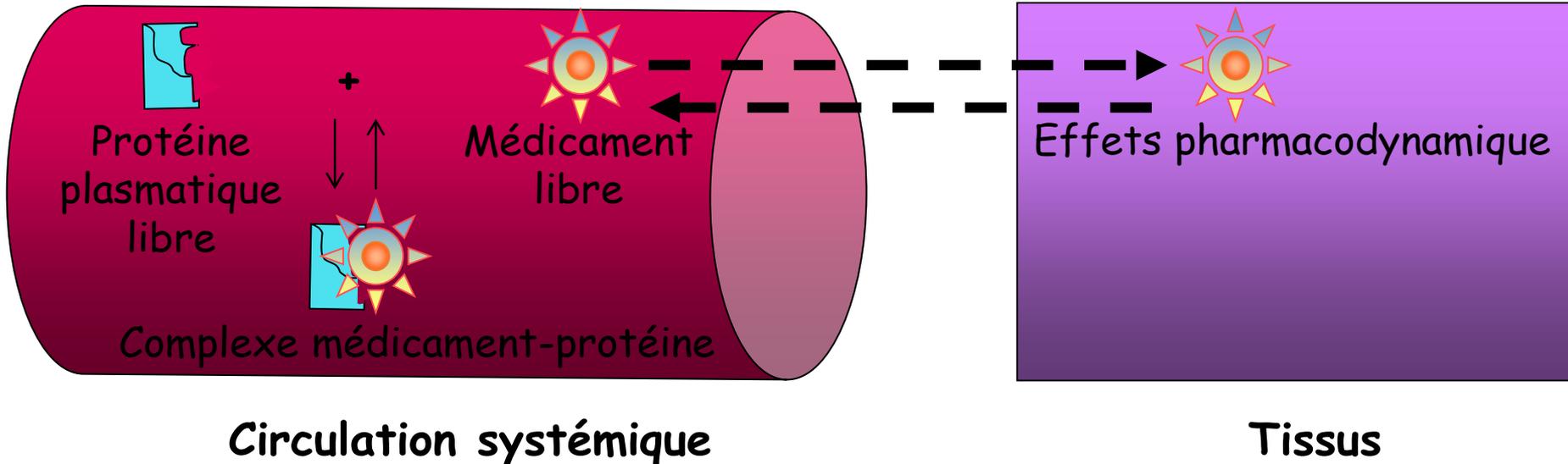
-  gélule
-  comprimé enrobé
-  gélule avec des granulés enrobés
-  gélule à libération prolongée



Formulation galénique, vidange gastrique, débit sanguin intestinal.

Distribution

Médicament arrivé dans la circulation systémique
=> Fixation réversible aux protéines plasmatiques



Forme liée >>> forme libre

Protéines plasmatiques:

Albumine+++,
Alpha1 glycoprotéine acide
Lipoprotéines

Le taux de fixation aux protéines d'un médicament dépend de trois facteurs :

- Concentration libre du médicament (fraction directement active)
- Son affinité par rapport aux sites de fixation sur les protéines (interactions)
- La concentration protéique (risque de majorer l'effet si hypoalbuminémie) ¹⁰

Distribution

Notion de volume de distribution

- Volume de distribution (V_D) : volume apparent (c'est-à-dire théorique, fictif...) dans lequel semble se répartir la totalité de la quantité du médicament, pour que sa concentration soit celle qui est mesurée dans le sang.
- Facteurs influençant : **fixation protéique**, caractéristiques physico-chimiques du médicament, vascularisation des organes, affinité particulière des tissus, âge, obésité...

Volume apparent de distribution

$$V = \frac{D}{C}$$

D: dose administrée

C_0 : concentration plasmatique

$$V = \frac{Cl}{Ke} \frac{D}{AUC \times Ke}$$

Cl: Clairance du médicament

Ke: Constante d'élimination

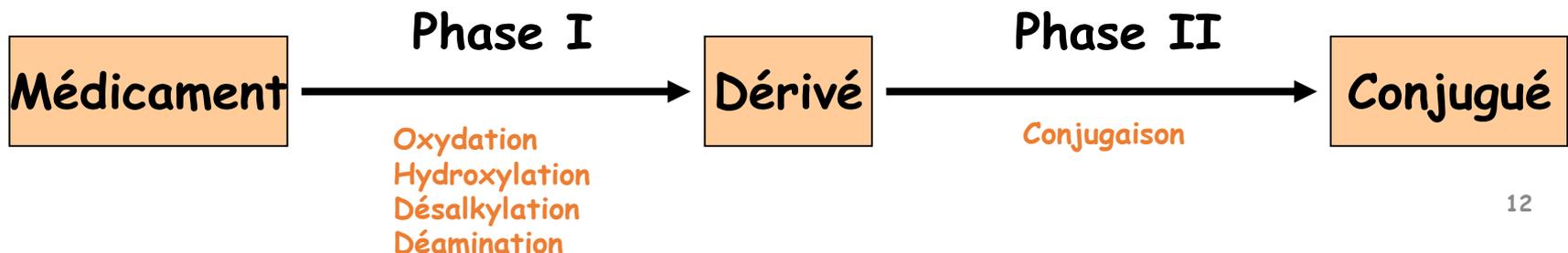
Métabolisation

But = rendre hydrosoluble les molécules afin de favoriser leur élimination +++

L'altération métabolique des médicaments implique deux types de réactions biochimiques qui se déroulent de manière séquentielle :

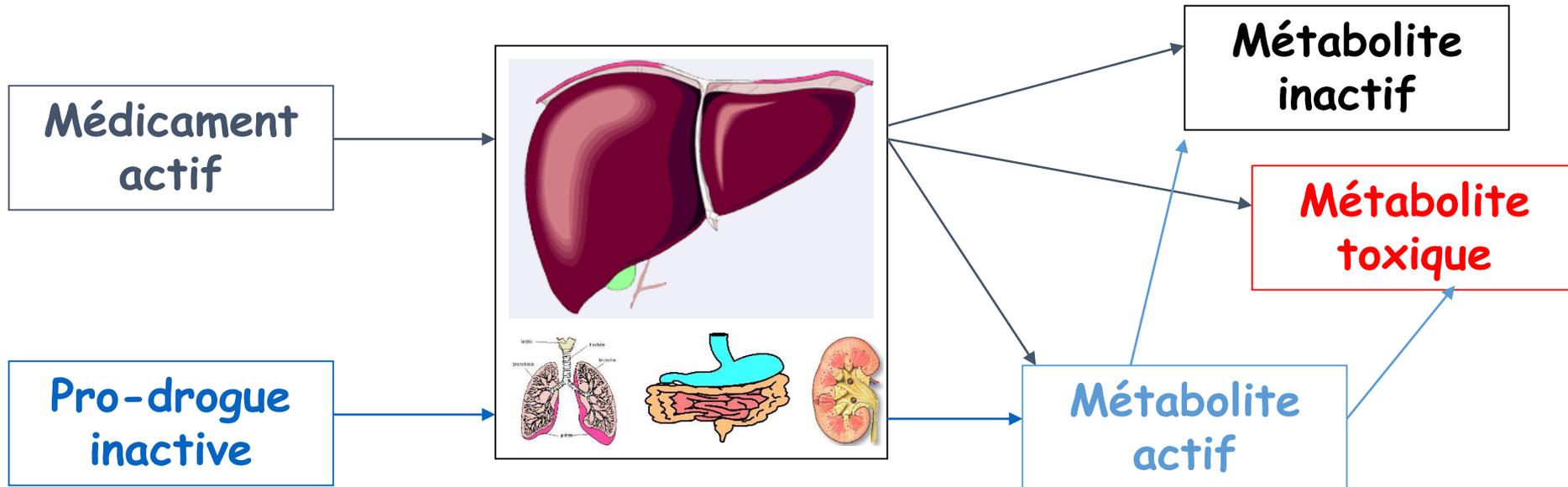
➤ Réactions de phase I « conversion métabolique »: Ce sont souvent des oxydations, des réductions ou des hydrolyses et leurs produits sont fréquemment plus réactifs et parfois plus toxiques que les médicaments d'origine.

➤ Réactions de phase II « conjugaison » : Ce sont des réactions de conjugaison qui, normalement, donnent des composés inactifs.



Métabolisation

Biotransformations



Les réactions I et II ont lieu principalement au niveau du foie. Elles font intervenir des enzymes intracellulaires (CYP +++). Interactions médicamenteuses +++.

Facteurs influençant :

- Génétique: métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides +++
- Âge
- Pathologique

Elimination

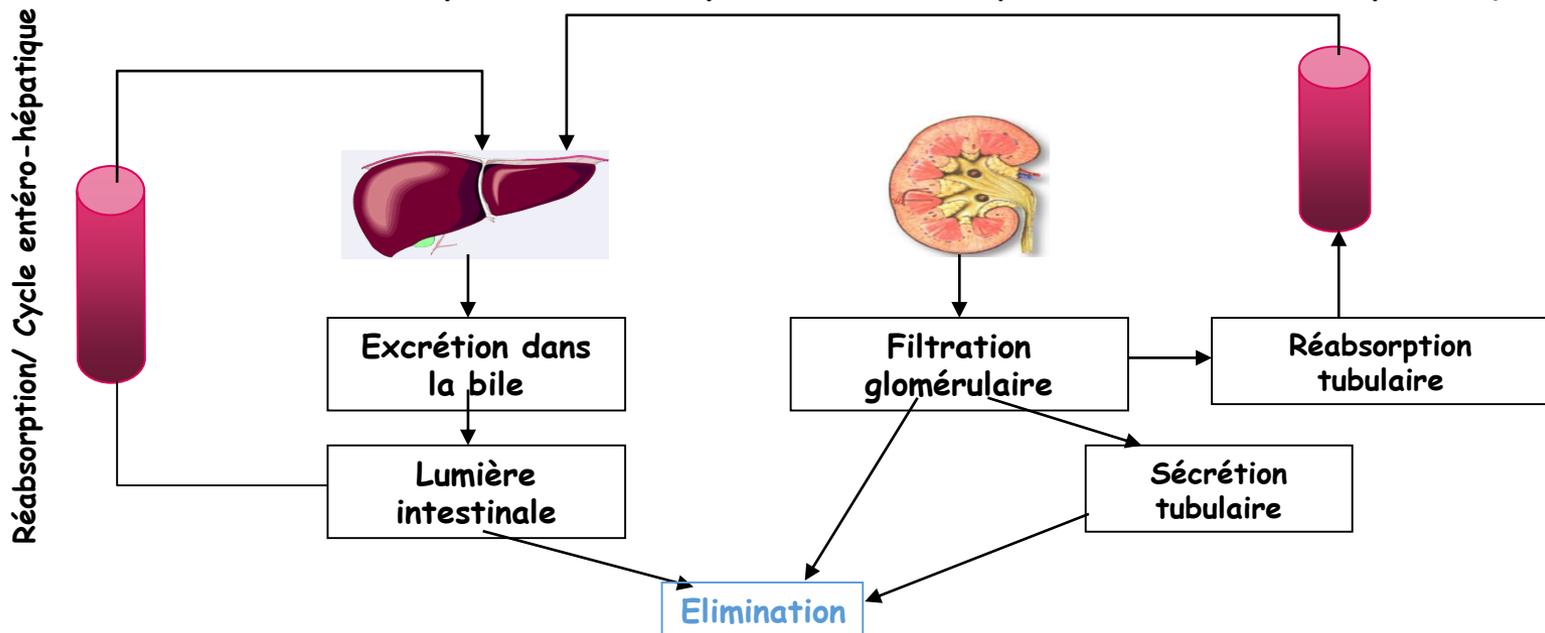
Elimination par excrétion et/ou métabolisation

Sous forme inchangée et/ou métabolites le plus souvent inactifs

Clairance : volume sanguin totalement débarrassé d'une substance par unité de temps (débit en mL/min)

Les principales voies d'élimination des médicaments sont :

- **excrétion urinaire** +++ avec mécanismes de filtration glomérulaire, de réabsorption et sécrétions tubulaires
- excrétion biliaire : élimination par la bile dans le duodénum où une nouvelle résorption est possible (cycle entérohépatique)



Pharmacocinétique analytique

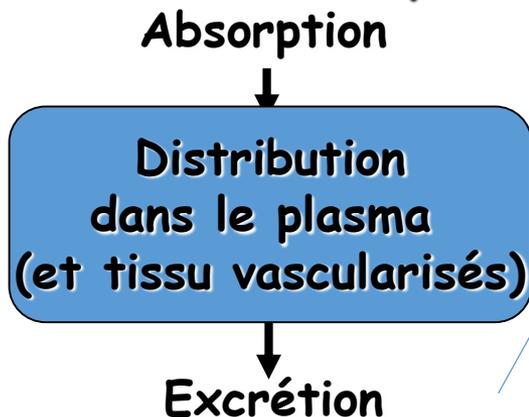
Modélisation mathématique

Analyse ou prédiction des propriétés PK (STP +++) à l'aide de modèles mathématiques

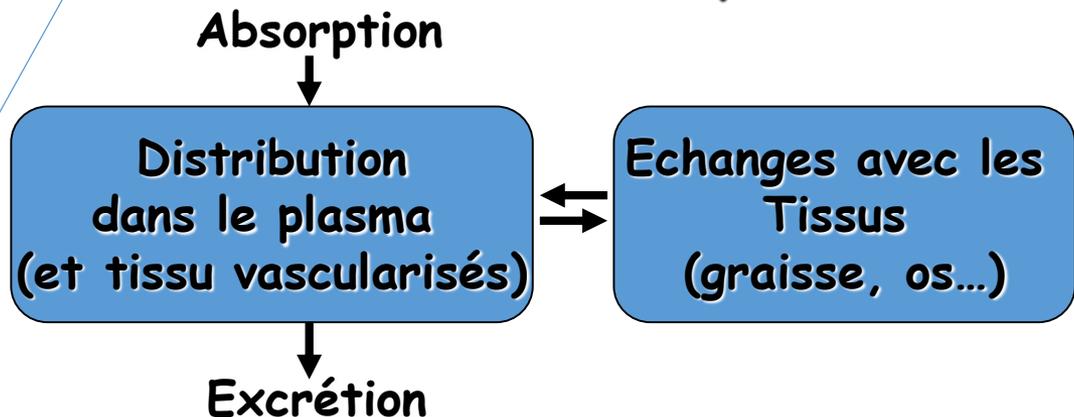
Notion de compartiment : espace virtuel de distribution dans lequel le médicament est instantanément réparti de manière homogène, puis s'élimine ou s'échange avec d'autres compartiments, suivant une cinétique identique en tous les points du compartiment.

Corps : ensemble de compartiments (nombre variable) dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre et où la concentration est homogène

Modèle à 1 compartiment



Modèle à 2 compartiments



Le plus souvent modèle mono, bi ou tri-compartimental

Equations de base

- Le principe général : un PA répandu dans un compartiment de volume V_d va être éliminé en un temps T selon une (ou des) équations qui permettent de prédire la C résiduelle au temps t $C(t)$
- **Modèle le + simple : compartiment unique avec administration IV**
- L'évolution de la concentration du PA est assimilable à un « comportement de fuite » du PA (modèle hydraulique)

$$dC/dt = -C \cdot k_e$$

C est la concentration à l'instant t ; dC/dt la variation dans le temps .

k_e est la constante d'élimination (équivalent d'une 'fuite')

=> Equation différentielle de 1er ordre

⇔ $dC/C = -k_e \cdot dt$ => en intégrant sur le temps

(rappel $\int (1/X) \rightarrow \ln X$)

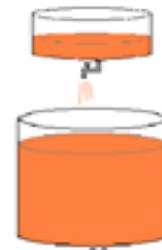
- $\ln C = \ln C_0 - k_e \cdot t$

($\ln C_0$ est la C_{te} à ajouter à $-k_e \cdot t$)

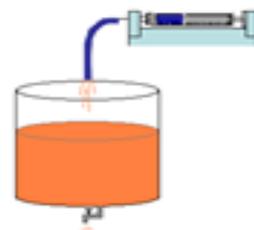
- Par équivalence : $C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$



IV



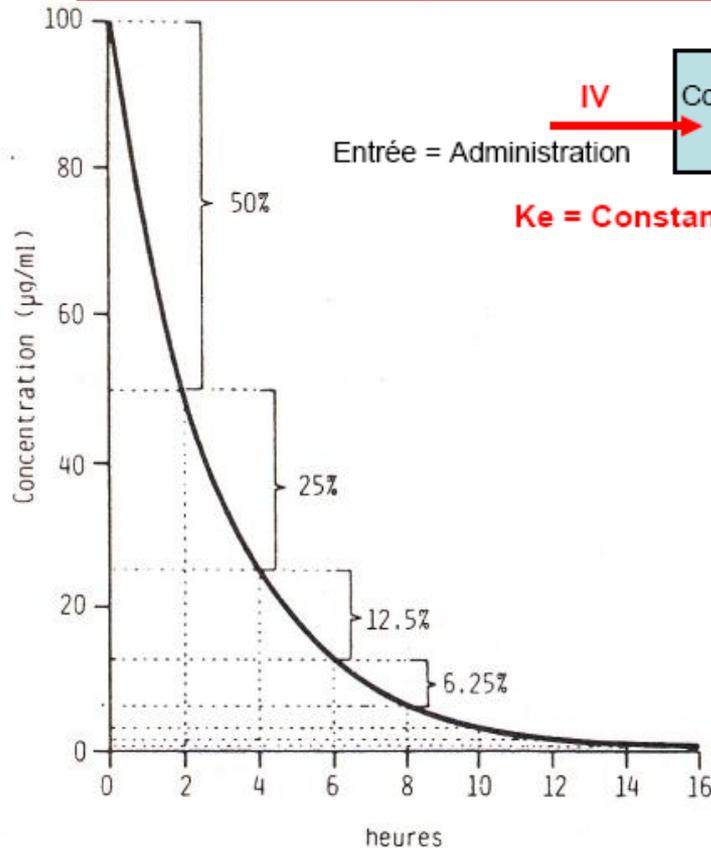
PO, IM, SC



perfusion

Modèle monocompartimental

Administration IV unique



Décroissance mono exponentielle,
selon une constante d'élimination K_e
- $C(t) = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$

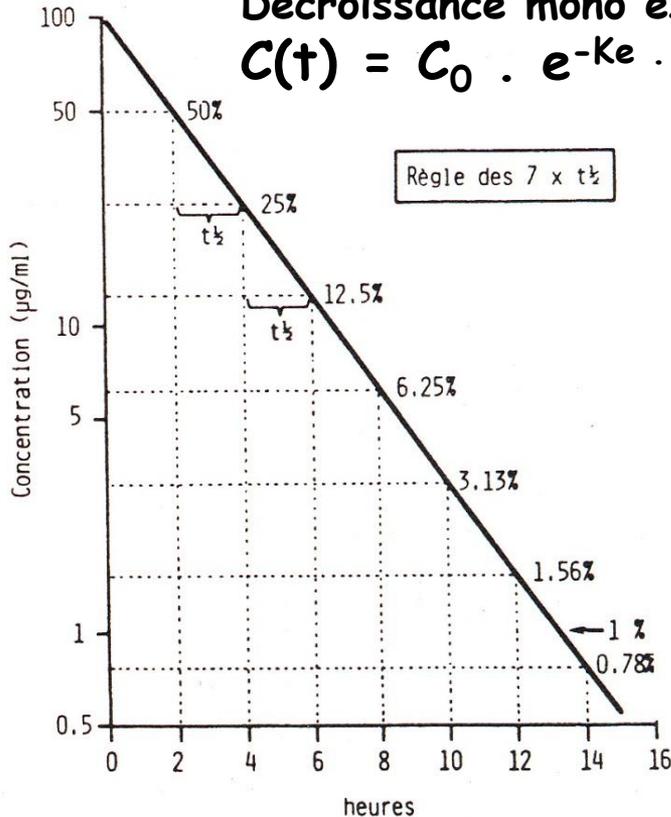
La nature exponentielle de la décroissance
des concentrations signifie que la vitesse
d'élimination V_t du médicament à un instant t
est proportionnelle à la C au temps t

*La décroissance des concentrations au cours du temps reflète
les phases de distribution et d'élimination du médicament
La phase de distribution étant quasi instantanée, seule la
phase d'élimination, plus lente, peut être observée*

Modèle monocompartimental

Administration IV unique

Décroissance mono exponentielle
 $C(t) = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t}$



Les propriétés de la courbe mono exponentielle permettent une transformation en coordonnées semi-logarithmiques : **droite +++**

(équation différentielle du 1^{er} ordre)

$$\ln C(t) = \ln C_0 - K_e \cdot t$$

$$\text{Log } C(t) = \text{Log } C_0 - (K_e/2.303)t$$

$$y = b - ax$$

$$2.303 \text{ Log } C = \ln C$$

But : estimation rapide des paramètres :

K_e ou $K_e/2.303$:- pente de la droite

$$T_{1/2} = \ln 2 / K_e \text{ ou } t_2 - t_1$$

$$V_d = \text{Dose} / C_0$$

$$AUC^{0-\text{inf}} = C_0 / K_e \text{ ou méthode des trapèzes}$$

$$Cl = K_e \cdot V_d = \text{Dose} / AUC^{0-\text{inf}}$$

Quelques équations

- k_e (inverse d'un temps) est une constante peu parlante à l'esprit, aussi lui préfère-t-on T (période physique) ou $T_{1/2}$ (demi-vie) qui lui est inversement proportionnel. Elle peut être exprimé en heures, minutes, jours, etc.

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_e \approx 0,693 / k_e \quad (\ln 2 \approx 0,693 \approx 0,7)$$

- La clairance est estimée par l'AUC (*Area Under Curve*) :

$$\text{Clairance} = k_e \cdot V_D = Q_0 / \text{AUC}$$

- Administration extravasculaire (*per os*, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) $\Rightarrow C(t) = F \cdot C_0 (k_a / (k_a - k_e)) \times (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$,

Avec F = fraction biodisponible : entre 0 & 1)

où : k_a : constante de vitesse de résorption ; k_e : constante de vitesse d'élimination (cas illustré : $k_a \gg k_e$, cas général).

On peut aussi calculer T_{max} et C_{max} (où $dC/dt = 0$)

Applications de $T_{1/2}$

T Médicament éliminé

Demi-vie courte: < 4h

Demi-vie moyenne: entre 4 et 12h

Demi-vie longue: > 12h

$t = T_{1/2}$	50%
$t = 2T_{1/2}$	75%
$t = 3T_{1/2}$	87%
$t = 4T_{1/2}$	94%
$t = 5T_{1/2}$	97%
$t = 6T_{1/2}$	98%
$t = 7T_{1/2}$	99%
$t = 8T_{1/2}$	99,6%
$t = 9T_{1/2}$	99,8%
$t = 10T_{1/2}$	99,9% *
$t = \infty$	100%

*NB résiduel après $10T$
= $1/1024 = 2^{-10}$*

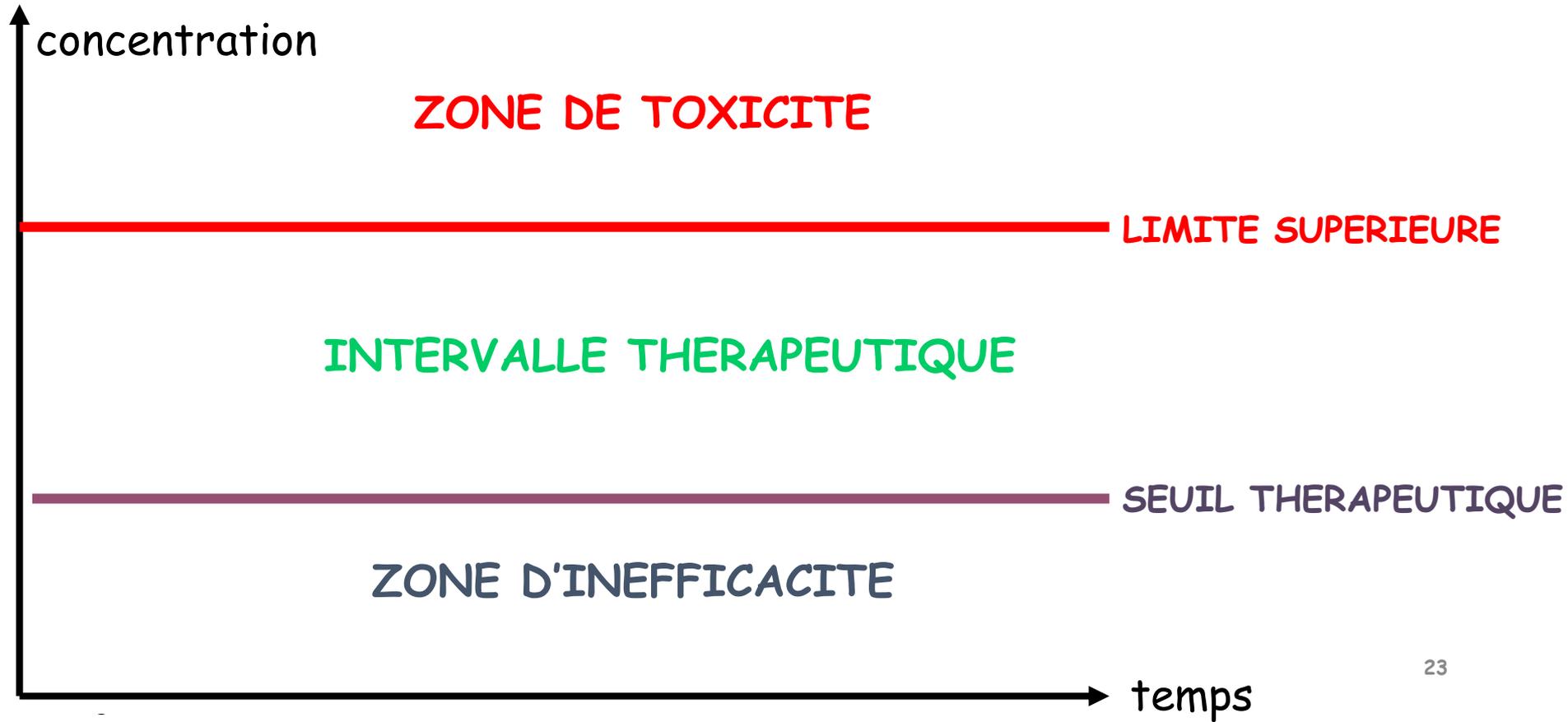
- Caractéristique d'un médicament
- Indépendante de la voie d'administration
- Indépendante de la dose
- Permet de prévoir l'état d'équilibre
- Permet le calcul de l'intervalle thérapeutique
- Intervalle rationnel entre 2 doses = $1 T_{1/2}$

Influence de la dose administrée

Effet pharmaco d'un médicament lié à l'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps

Notion d'index thérapeutique

Relation PK/PD

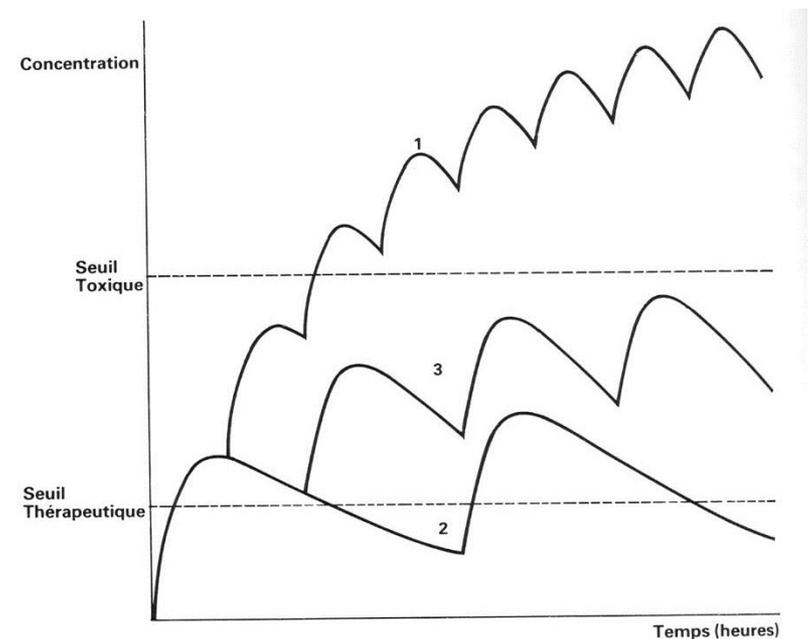
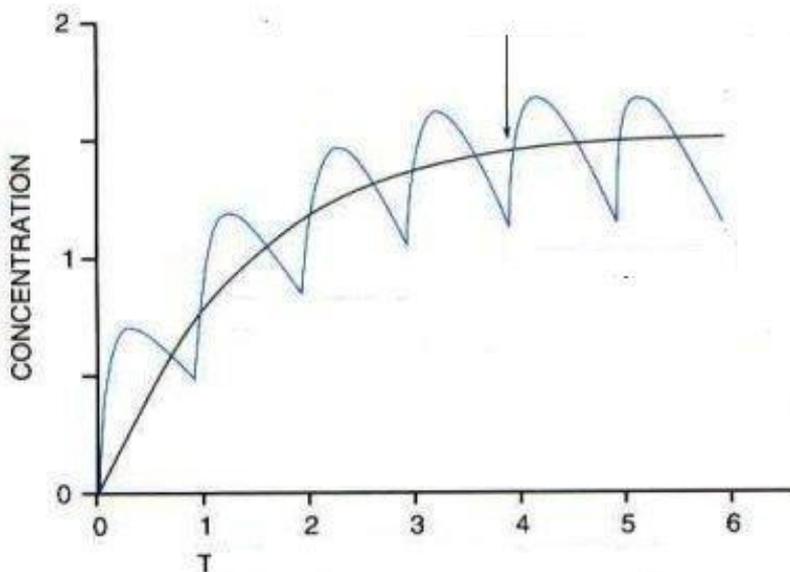


Fréquence d'administration

Souvent administrations répétées

Objectifs : meilleure efficacité, concentration plasmatique en permanence dans l'intervalle thérapeutique, éviter les accumulations (effets toxiques)

$C_{\infty} = (Q_i/V_d) \cdot 1/(1-2^{-t/T}) \Rightarrow C_{ss}$ proportionnel à Fq d'adm



Modèle bicompartimental

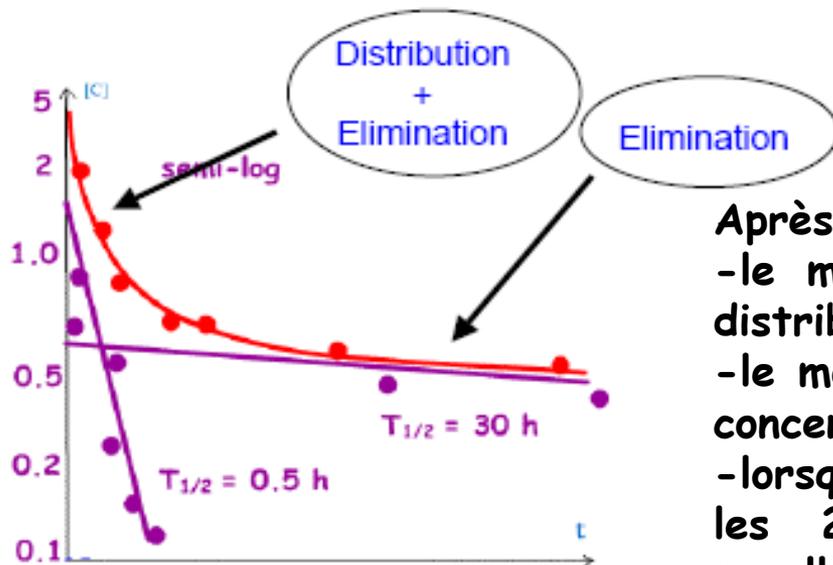
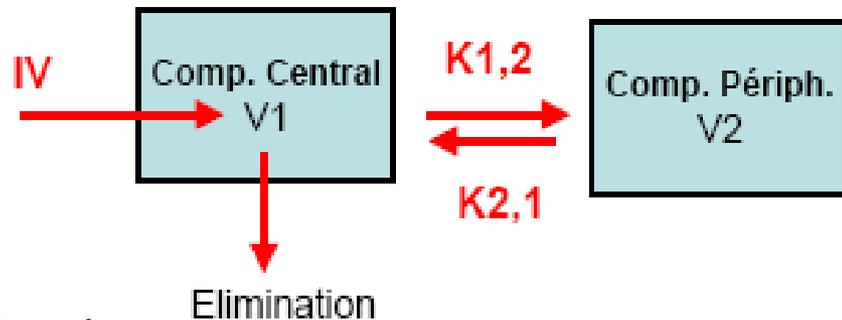
Administration IV unique

Le modèle mono compartimental est finalement rarement applicable !

Le plus souvent, la transformation en coordonnées semi-Log aboutit à une courbe bi-exponentielle

Notion de décroissance bi-exponentielle

Modèle bi compartimental +++



Après administration :

- le médicament va commencer à s'éliminer et à se distribuer dans V2
- le médicament diffuse vers V2 jusqu'à l'équilibre des concentrations dans les 2 compartiments
- lorsque l'équilibre est atteint, les concentrations dans les 2 compartiments vont diminuer de manière parallèle

Influences physiologiques et physiopathologiques sur la pharmacocinétique des médicaments

Influences physiologiques

Source de variabilité pharmacocinétique

- Âge :
- modifications des fonction digestives
 - réduction du débit de perfusion des organes
 - baisse du DFG (+++ cf. Cockcroft)
 - baisse des activités enzymatiques hépatiques
 - baisse de l'albuminémie

Polymorphismes génétiques (CYP et transporteurs +++)

Grossesse +++ penser risques tératogènes (QS) le passage placentaire souvent mal connu.

Enfants : préma: immature (F&R) ; Nné : F. libre ++, & enzymes immatures (Déméthylases, Glucuroconjugaison)

Influences physiopathologiques

Interactions médicamenteuses +++ :

- déplacement des F. Liées => **pics toxiques temporaires**

Paradoxe : les dosages => [C] plus basse si très lié (Ropi/Bupivacaïne,...)

- **Inductions/inhibitions enzymatiques Cyp 3A4 :**

- Induction : PB, rifampicine, anti-épileptiques (sauf VPA), => inefficacité, échappement (INR, grossesse/COP)

- **Inhibitions : macrolides, antifongiques azolés, ritonavir & IP/VIH**

- Inhibition des transporteurs : Pgp intestinales => **EIG possibles** : ex. Dabigatran + Isoptine ou Amiodarone (AUC x 3-6)

Conclusion

- **PK : moyen essentiel pour le bon usage du médicament :**
⇒ Adaptation de la posologie (mg/kg/j +++ voire $\text{mg/m}^2/\text{j}$)
Fréquence d'administration fonction de $T_{1/2}$
et de la galénique (ex. Morphine LP), \pm PD (AODs 1 ou 2 prises/j)
- **La modélisation peut paraître complexe mais :**
 - À distance de l'administration on peut réduire les équations à 1 compartiment final (ex. pente Bêta) ce qui va permettre les adaptations posologiques
 - $T_{1/2}$ est une notion pratique qui fait appel aux puissances de 2 ++++ \Rightarrow adaptation de la posologie et/ou de la fréquence d'administration
- **Solutions graphiques faciles avec log (10)**
en se rappelant $\log X = \text{Ln } X / \text{Ln } 10$

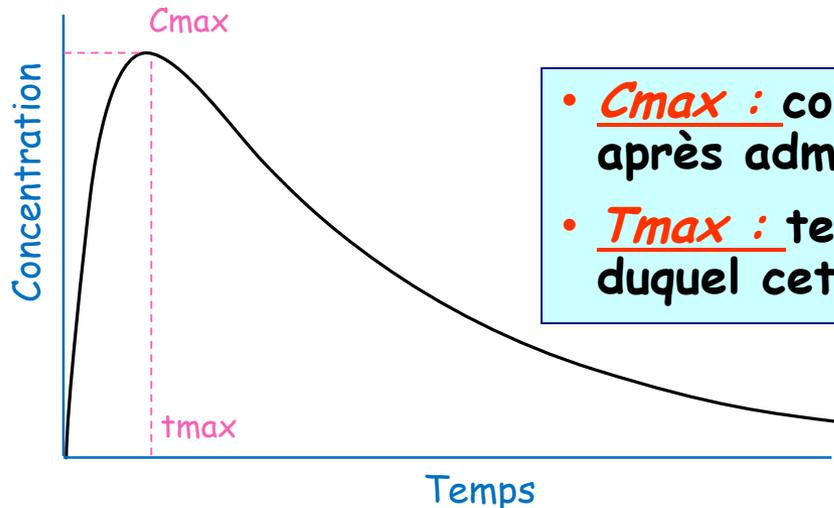
Notion de biodisponibilité

2 notions, complémentaires :

1) Définition pharmacologique globale « BD = quantité de PA qui atteint sa cible et vitesse à laquelle celle-ci est atteinte ».

2) Définition PK : « BD = quantité de PA qui atteint le compartiment central et vitesse à laquelle celui-ci est atteint »

⇒ la PK suppose que tout ce qui est en aval de la C circulante est identique pour tous (on néglige toutes les variations et régulations PD)



- C_{max} : concentration maximale atteinte dans le sang après administration extravasculaire
- T_{max} : temps (par rapport à l'administration) au bout duquel cette concentration maximale est atteinte.

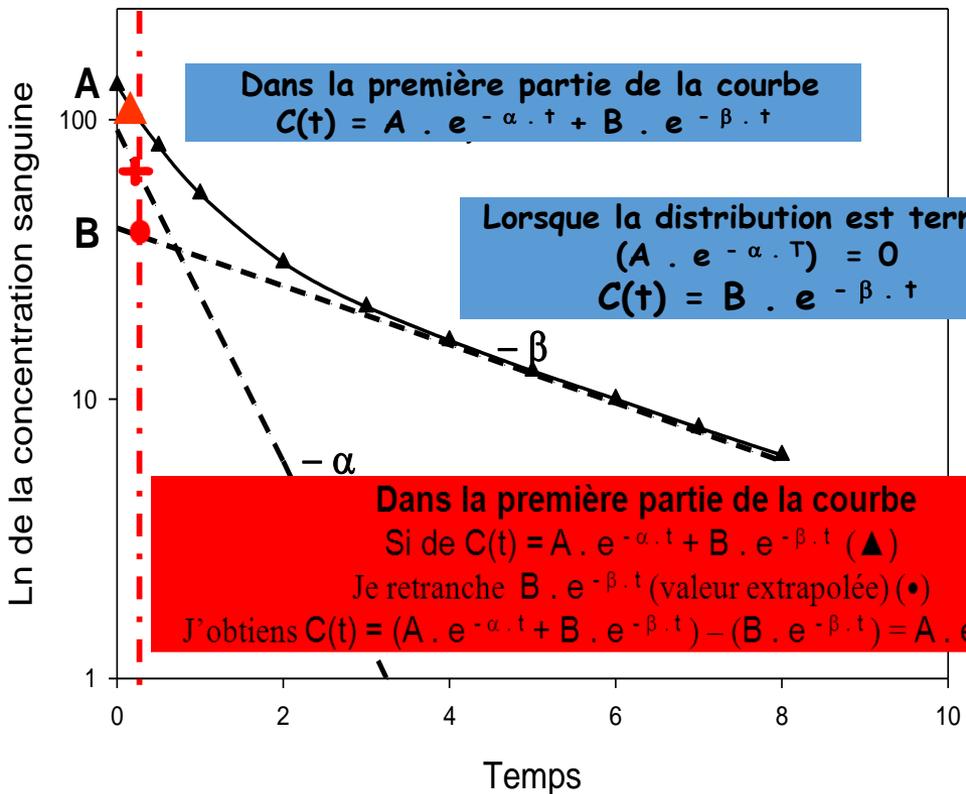
Modèle bicompartmental

Administration IV unique

Décroissance bi-exponentielle

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

Modèle bicompartmental



$$K_e = (A + B) / (A/\alpha + B/\beta)$$

$$K_{12} = \alpha \cdot \beta / K_e$$

$$K_{21} = A \cdot B (\beta - \alpha)^2 / (A + B)^2 \cdot k_{21}$$

$$T_{1/2\alpha} = \text{Ln}2 / \alpha$$

$$T_{1/2\beta} = \text{Ln}2 / \beta$$

$$AUC^{0-\text{inf}} = A/\alpha + B/\beta$$

$$V_1 = \text{Dose} / (A + B)$$

$$V_2 = V_1 \cdot K_{12} / K_{21}$$

$$V_d = V_1 + V_2$$

$$Cl = K_e \cdot V_1 = D / AUC^{0-\text{inf}}$$

Modèle monocompartimental

Administration extravasculaire unique

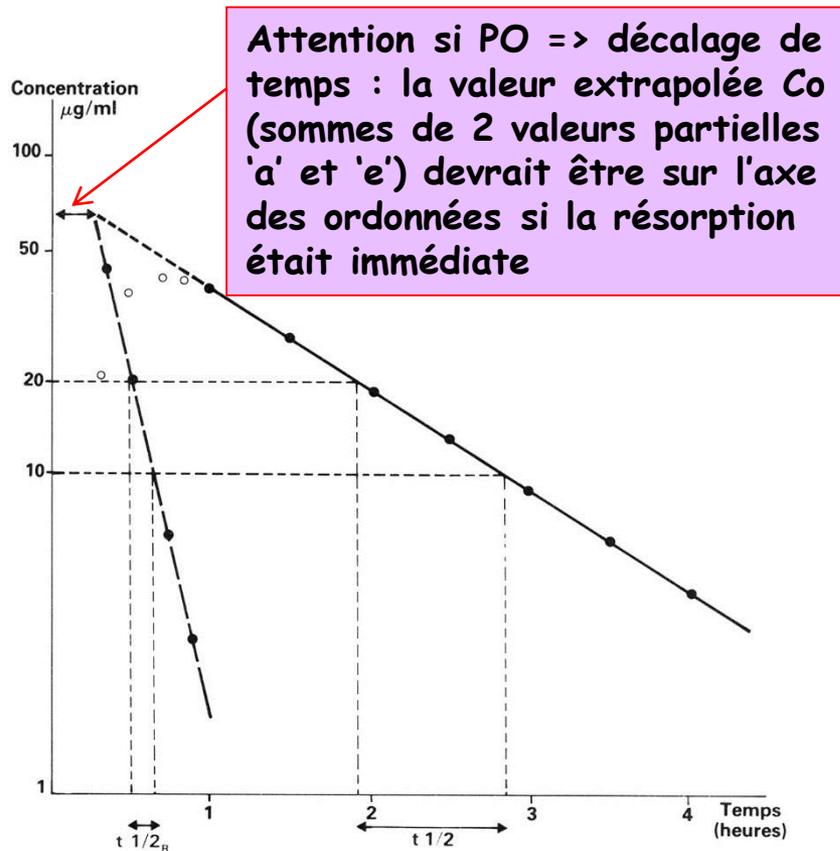


FIG. IV.11. — Analyse graphique d'une cinétique plasmatique après administration orale d'un médicament.

$$C(t) = C_0 (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$T_{\max} = \frac{\ln k_a/k_e}{k_a - k_e}$$

$$C_{\max} = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot T_{\max}} - C_0 \cdot e^{-k_a \cdot T_{\max}}$$

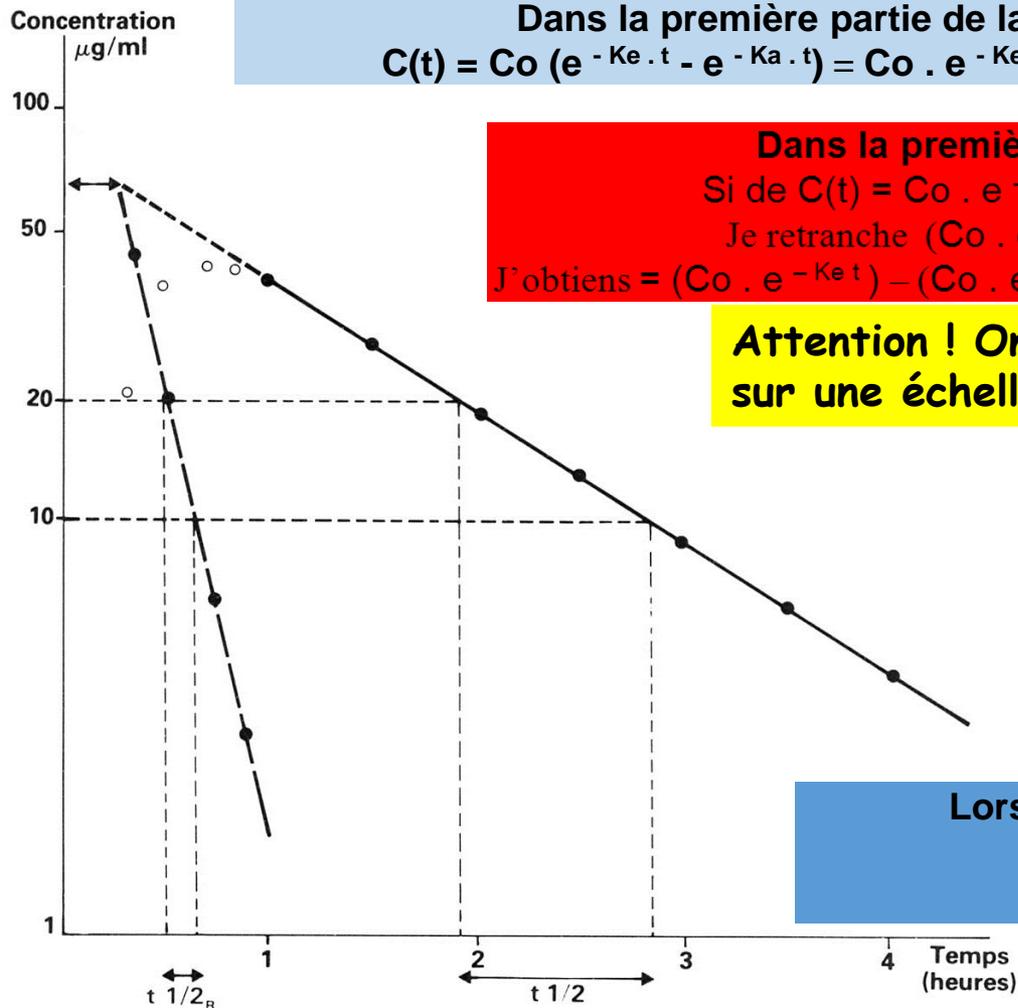
$$V_d = f \cdot D / C_0$$

$$AUC^{0-\infty} = (C_0 / k_e) - (C_0 / k_a)$$

$$Cl = k_e \cdot V_d = f \cdot D / AUC^{0-\infty}$$

Modèle monocompartimental

Administration extravasculaire unique



Dans la première partie de la courbe

$$C(t) = C_0 (e^{-K_e \cdot t} - e^{-K_a \cdot t}) = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t} - C_0 \cdot e^{-K_a \cdot t}$$

Dans la première partie de la courbe

Si de $C(t) = C_0 \cdot e^{-K_e t}$ (valeur extrapolée) (\blacktriangle)

Je retranche $(C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t} - C_0 \cdot e^{-K_a \cdot t})$ (\bullet)

J'obtiens = $(C_0 \cdot e^{-K_e t}) - (C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t} - C_0 \cdot e^{-K_a \cdot t}) = C_0 \cdot e^{-K_a t}$ ($+$)

Attention ! On reporte des valeurs absolues sur une échelle $\frac{1}{2}$ log ... Ici $50 - 42 = 8$

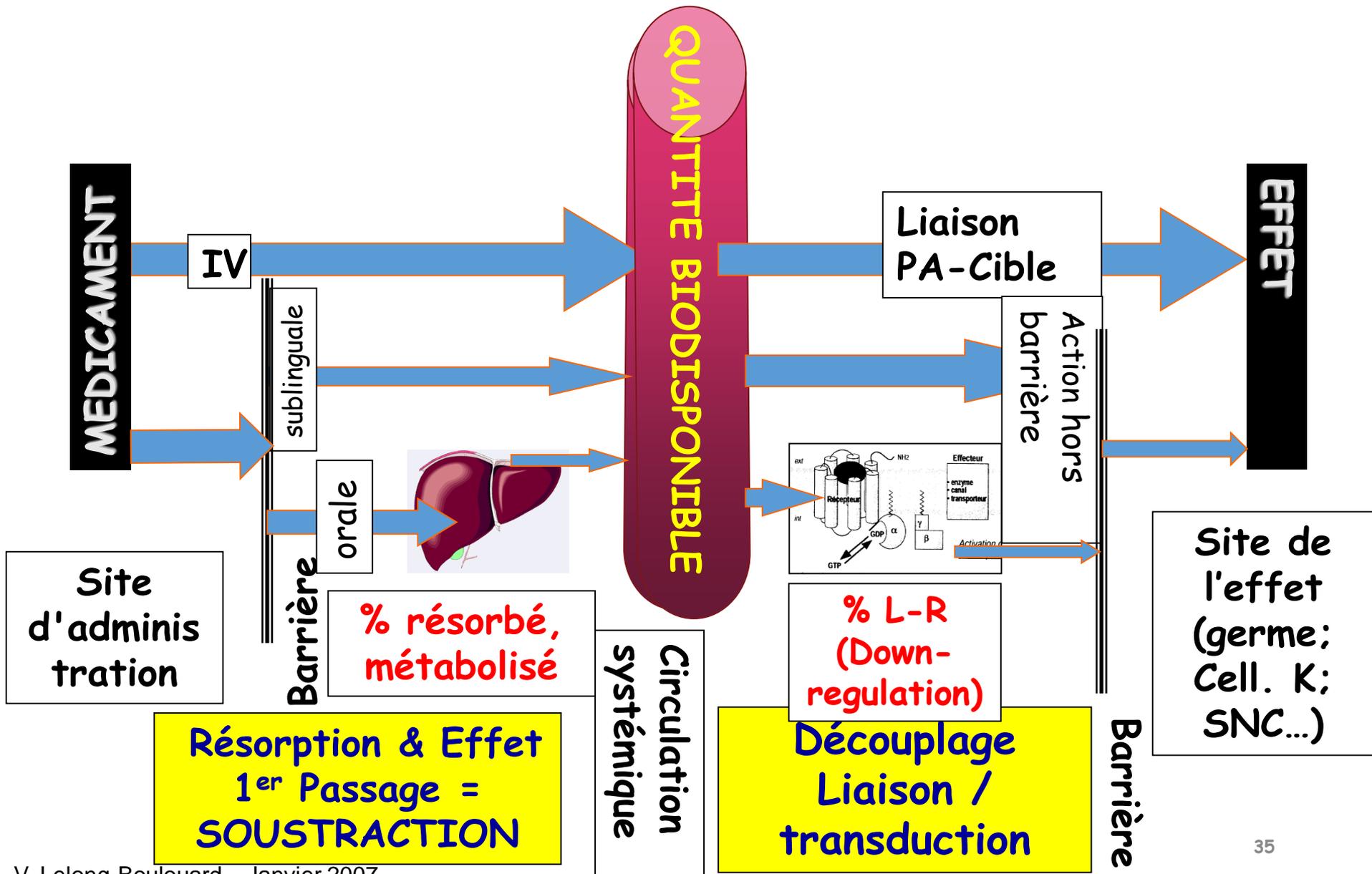
Lorsque la résorption est terminée

$$(A C_0 \cdot e^{-k_a t} = 0$$

$$\Rightarrow C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e t}$$

FIG. IV.11. — Analyse graphique d'une cinétique plasmatique après administration orale d'un médicament.

Comparaison/complémentarité PK/PD



Cinétique IV, per os (ou IM ou SC) et perfusion

