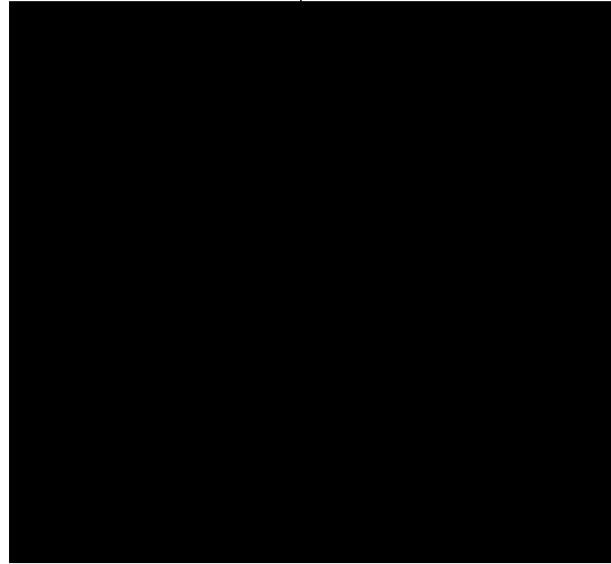


Devenir du médicament dans
l'organisme
Paramètres pharmacocinétiques

Master 1
2023-2024

Pharmacocinétique (PK) =
étude de l'exposition de
l'organisme au médicament



médicament



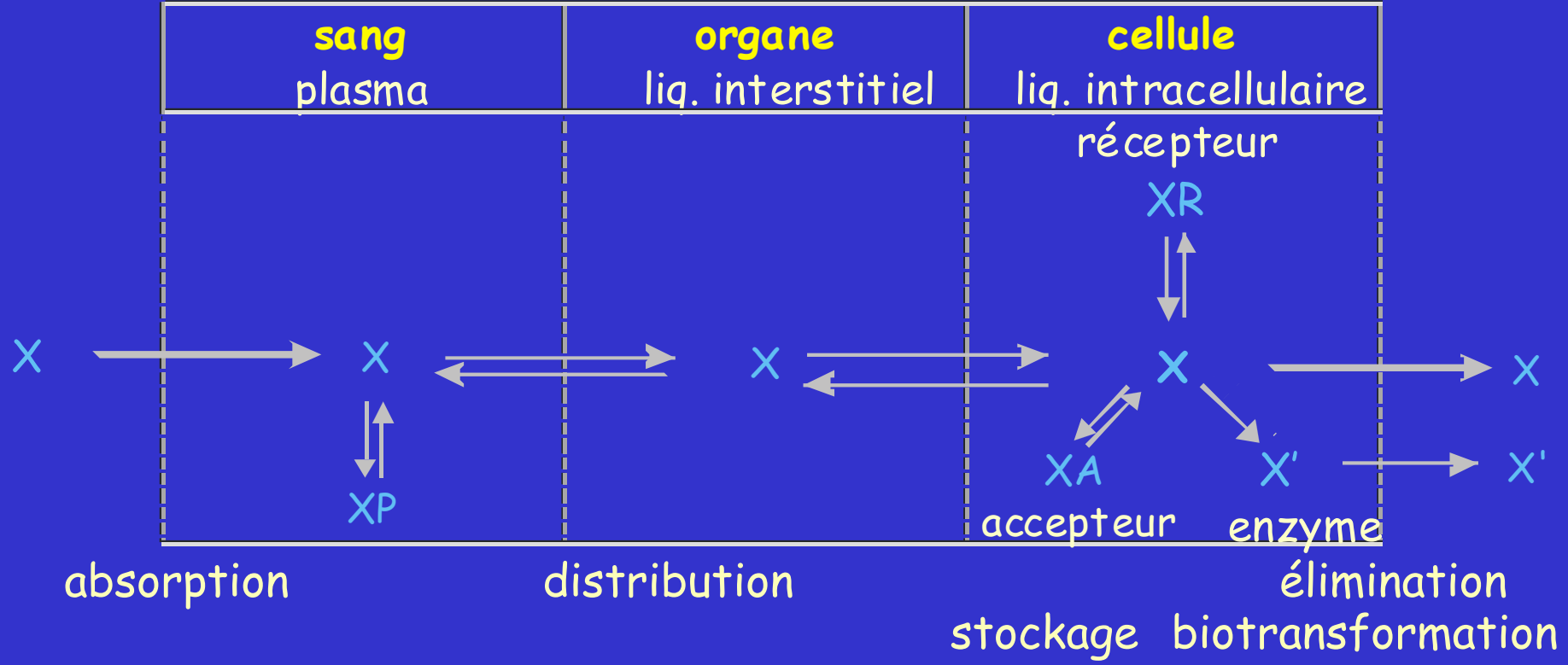
cible(s) du
médicament



Effet(s)



SCHÉMA GÉNÉRAL DE LA CINÉTIQUE D'UN MÉDICAMENT



Absorption

Distribution

+/- Biotransformation

Elimination

DÉFINITIONS

processus par lequel un médicament passe du milieu extérieur vers le sang.

La lumière intestinale est considérée comme faisant partie du milieu extérieur.

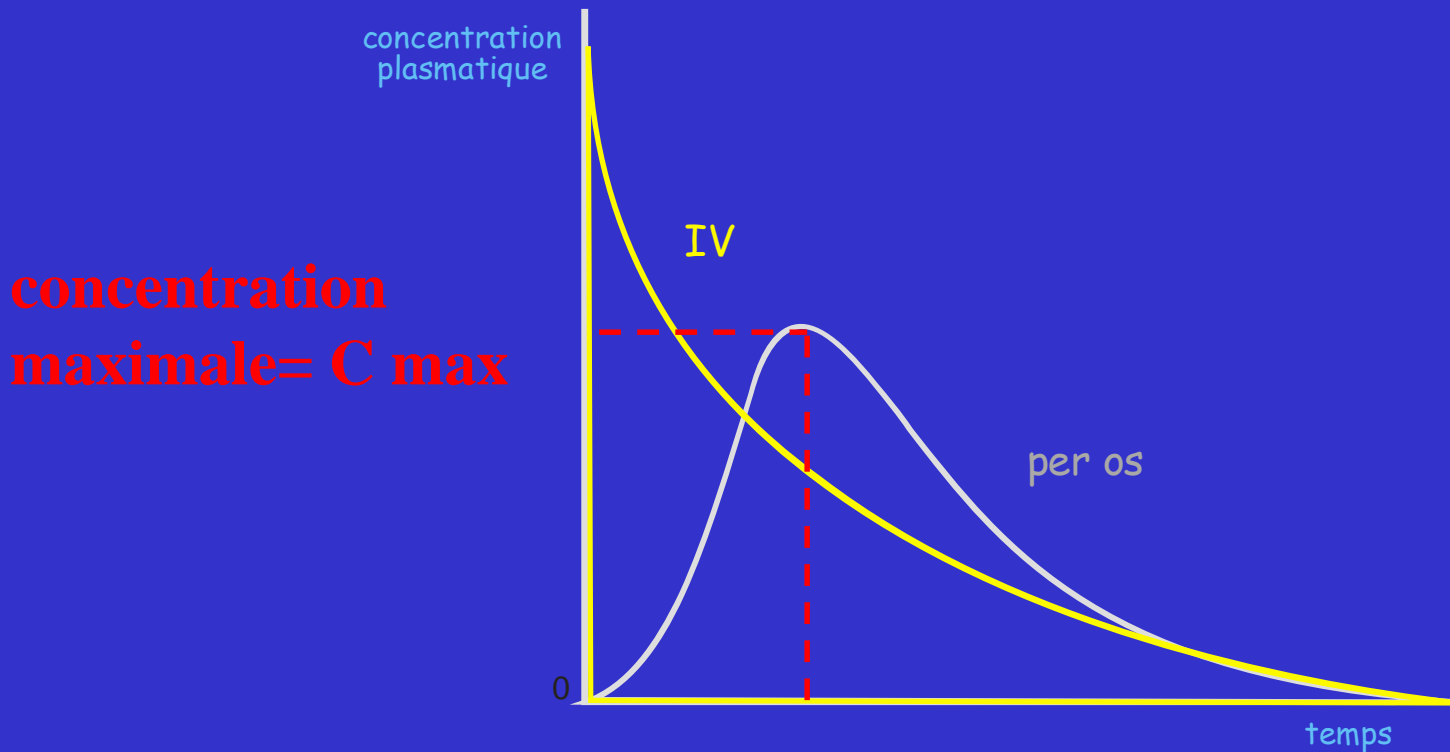
absorption(consacré par l'usage) / **résorption**
(=passage dans la circulation générale)

« un médicament absorbé par voie orale peut ne pas être résorbé »

Absorption

- **Vitesse** mise par le médicament pour atteindre la circulation générale (T max)
- **Quantité** du médicament qui atteint la circulation générale (F)

Absorption

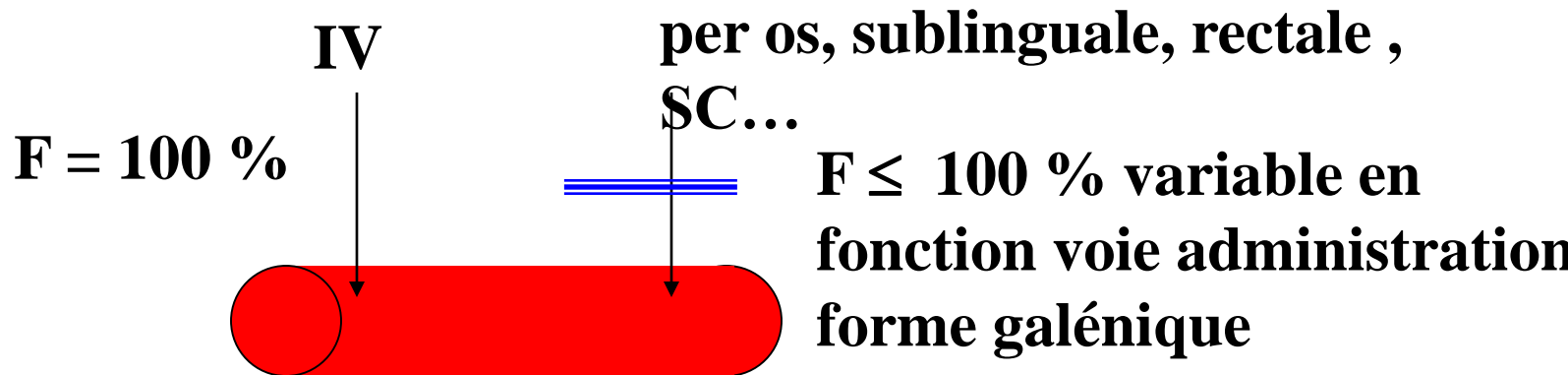


**concentration
maximale= C max**

**T max = délai pour
atteindre Cmax**

Biodisponibilité = F

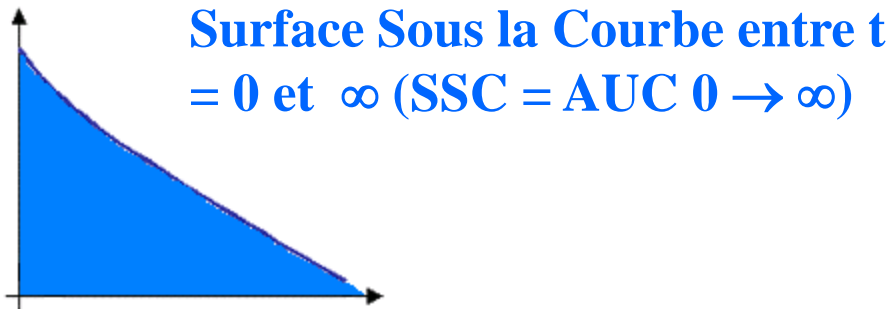
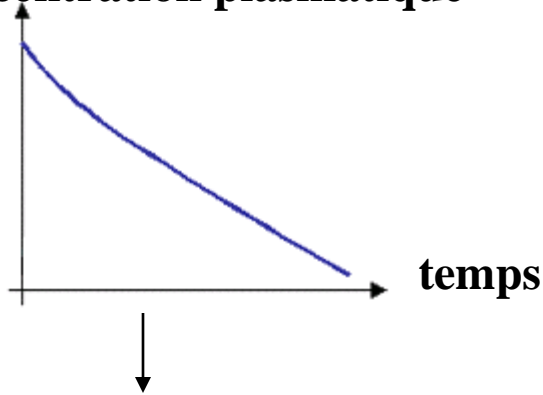
- Après administration, une quantité plus ou moins importante du médicament est **bio**disponible = fraction du médicament qui atteint la circulation générale



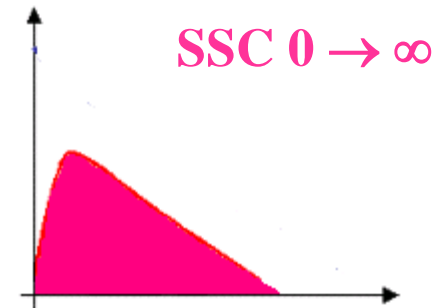
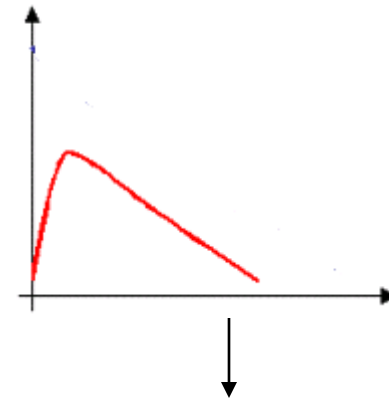
Comment calculer F ?

IV

Concentration plasmatique



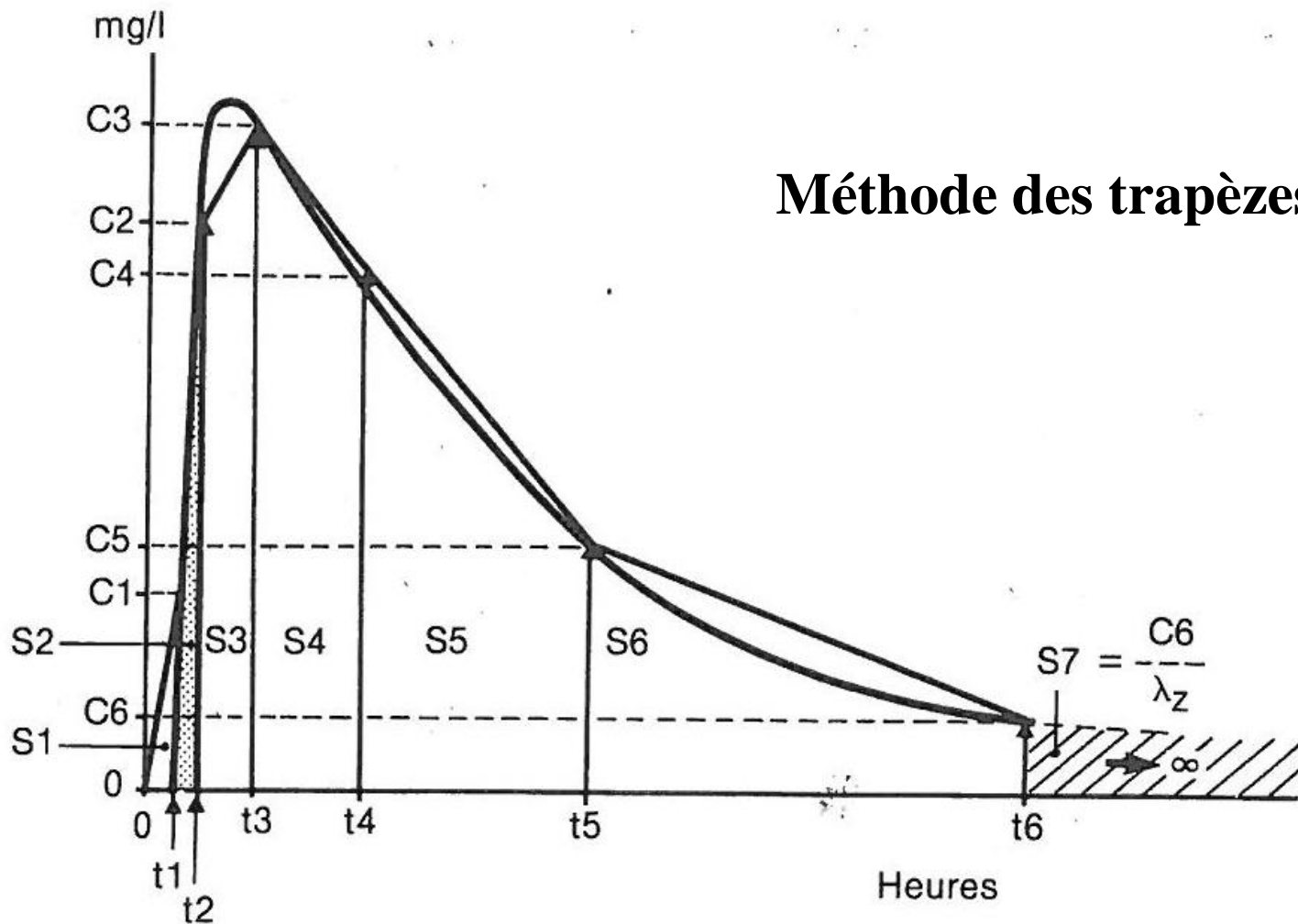
Autre voie Ex: per os



$$F (\%) = (\text{SSC } 0 \rightarrow \infty / \text{SSC } 0 \rightarrow \infty) \times 100$$

$$F (\%) = (\text{dose IV} \times \text{SSC } 0 \rightarrow \infty / \text{SSC } 0 \rightarrow \infty \text{ v} \times \text{Dose autre voie}) \times 100$$

Méthode des trapèzes



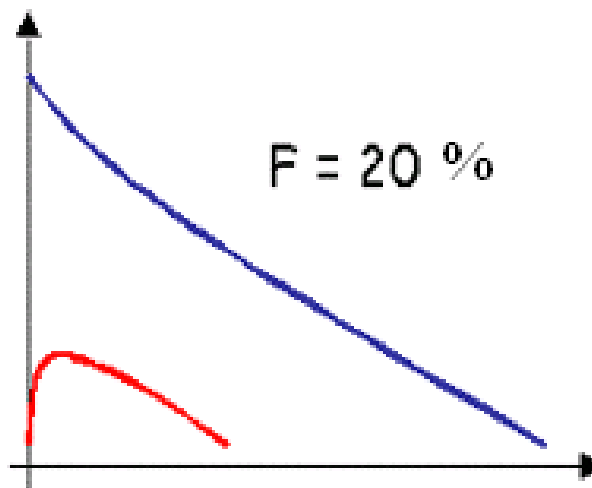
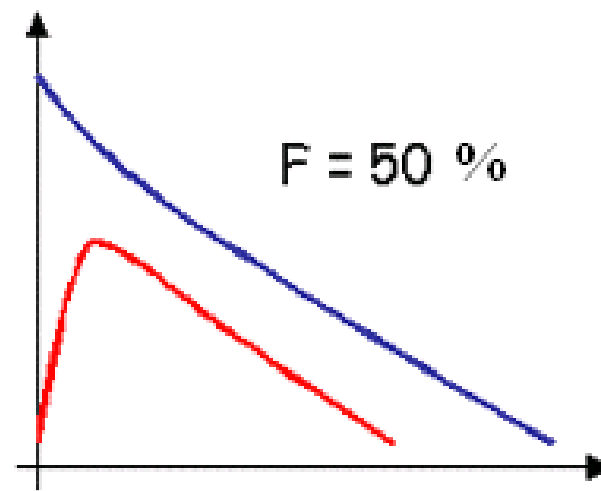
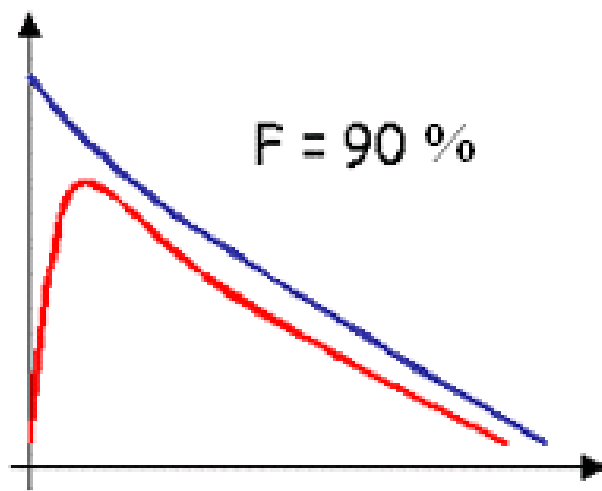
$$SSC = AUC = S1 + S2 + S3 \dots S7 \text{ (h x mg/l)}$$

$$S1 = (T1 - T0) \times (C1 + C0) / 2 = T1 \times C1 / 2$$

$$S2 = (T2 - T1) \times (C2 + C1) / 2$$

S3

Exemples pour une même dose par voie IV et per os



— IV
— per os

A quoi ça sert ?

⇒ Comparaison des voies d'administration ou de formes galéniques administrées par la même voie

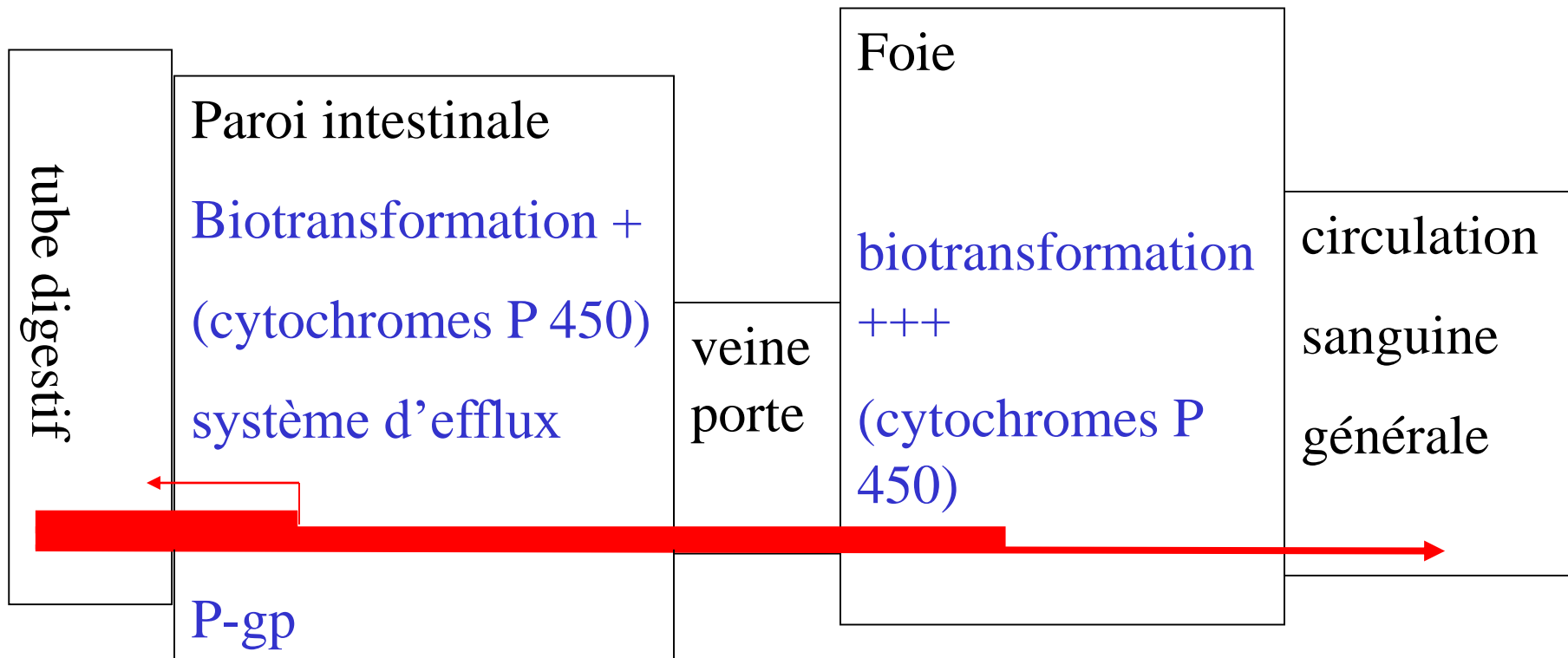
- **Biodisponibilité absolue** : comparaison d'une voie par rapport à la voie IV pour un même médicament

Ex: Per os versus voie IV

- Pourquoi la voie orale n'est pas souvent bioéquivalente par rapport à voie IV ?

.

«Barrière digestive+capture hépatique au 1^{er} passage hépatique (effet de 1^{er} passage hépatique) »



Biotransformation : inactivation

activation des pro-médicaments

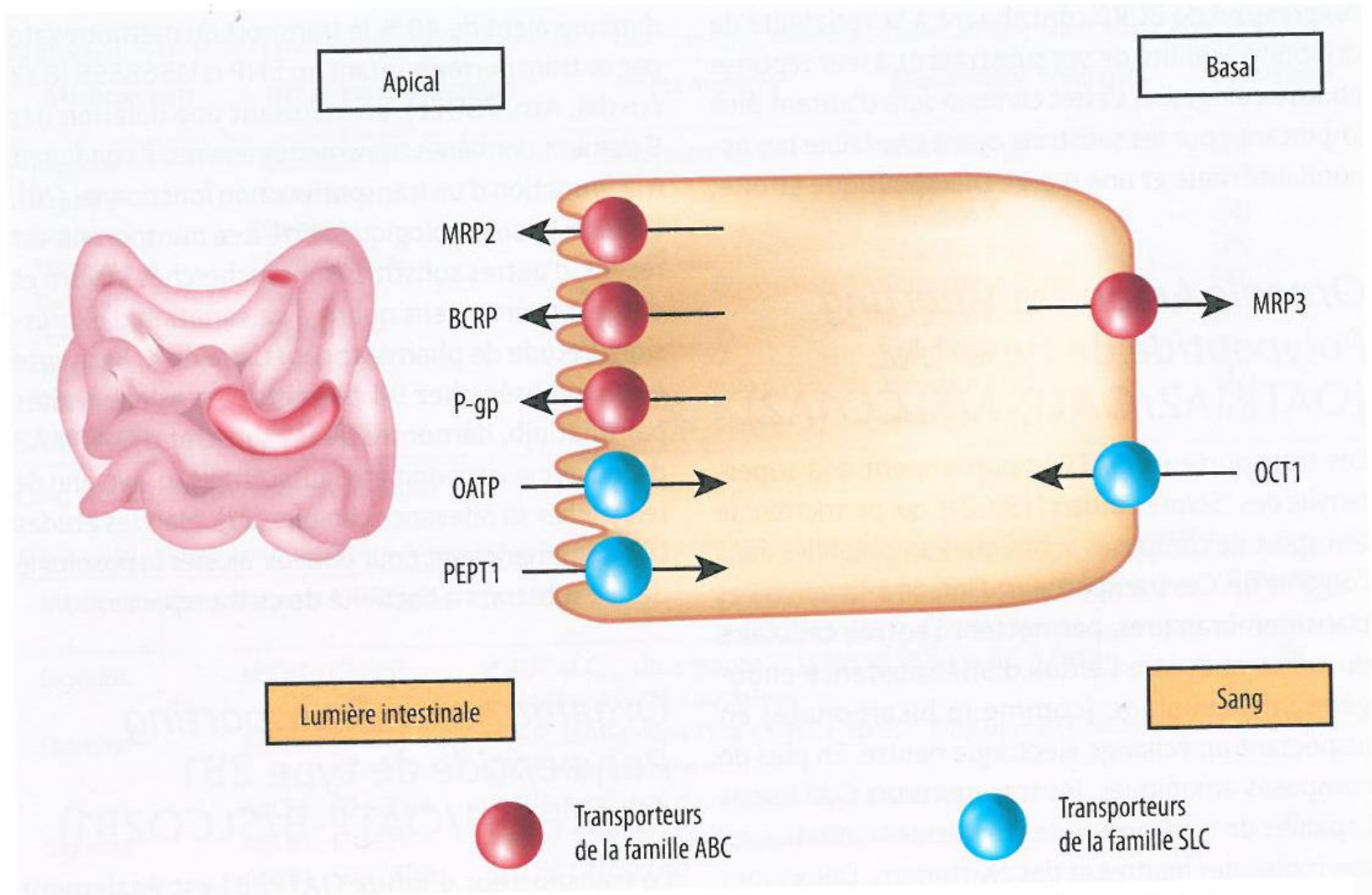
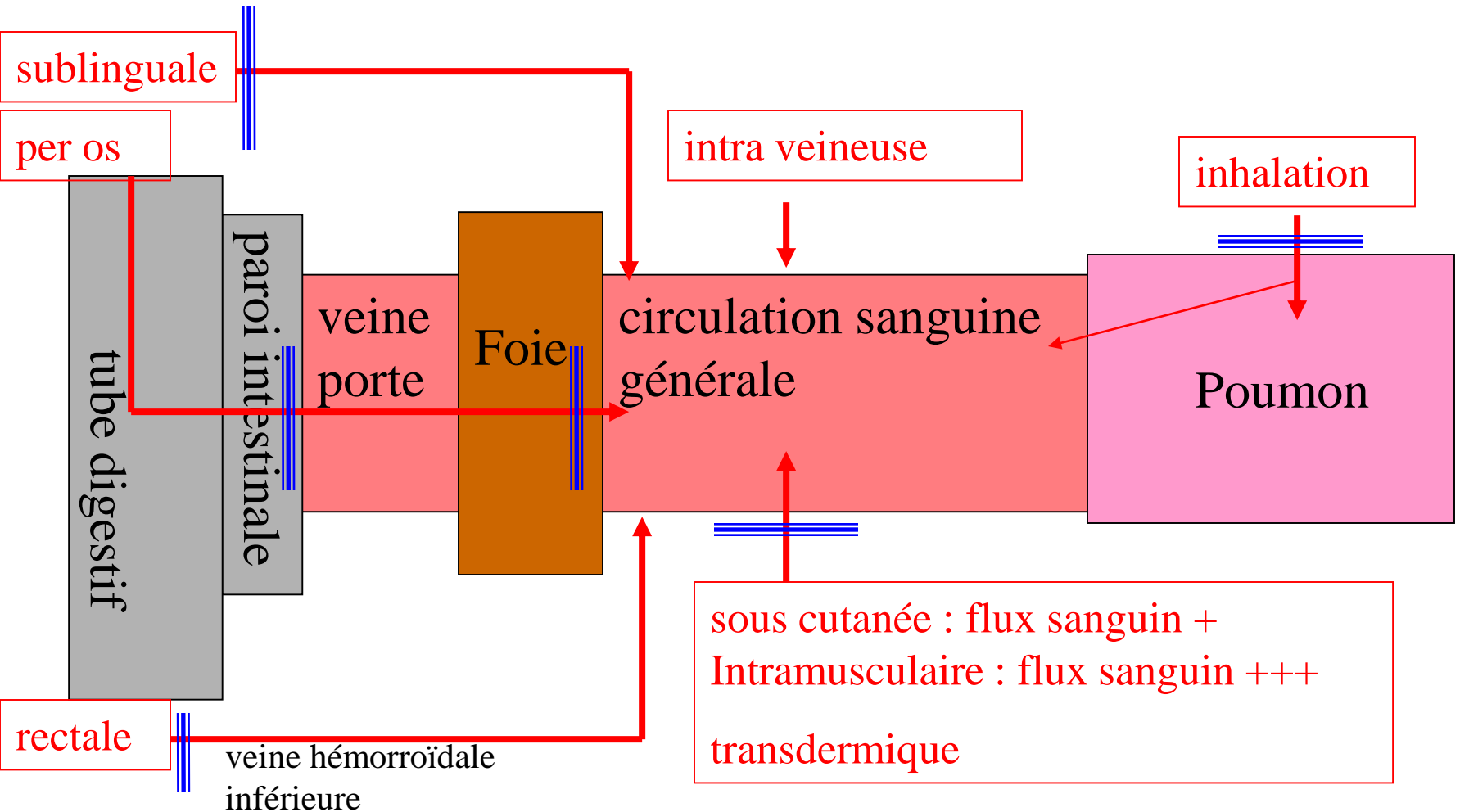


Figure. Représentation des transporteurs de médicaments présents au niveau de l'épithélium intestinal.

OATP : polypeptides transporteurs d'anions organiques

OCT : transporteurs de cations organiques

Voies d'administration des médicaments



- **Biodisponibilité relative** : comparaison entre 2 formes galéniques administrée par la même voie

$$FR(\%) = \left[\frac{\text{Dose forme de référence} \times \text{SSC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{SSC forme de référence}} \right] \times 100$$

Ex: génériques

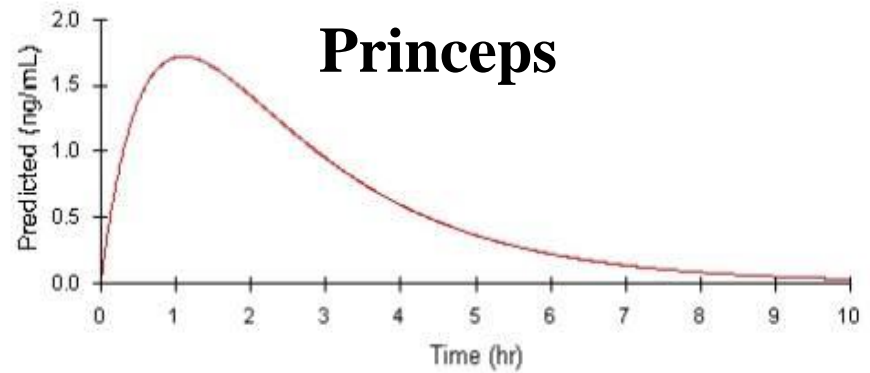
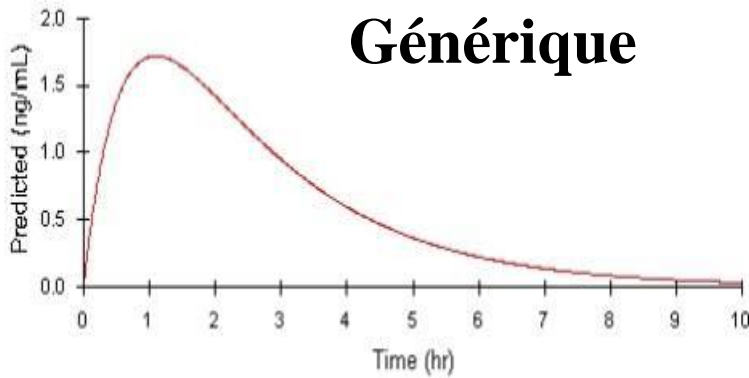
- Schéma général des études de bioéquivalence **moyenne**

-N = minimum 12

-Volontaires sains, 18-55 ans , BMI 18,5-30 Kg/m², 2 sexes (sauf exception) , non fumeur (si fumeur sujet identifié et conséquences discutées), aucun alcool ou stupéfiants

-**Cross over** : 1 dose unique princeps et 1 dose unique générique (beaucoup plus rarement dose réitérée), « wash out » entre chaque période

- Aucun traitement associé, conditions alimentation et d'activité standardisées



Période 1

AUC 1

Cmax 1

Période 2

AUC 2

Cmax 2

**Paramètres
exposition**

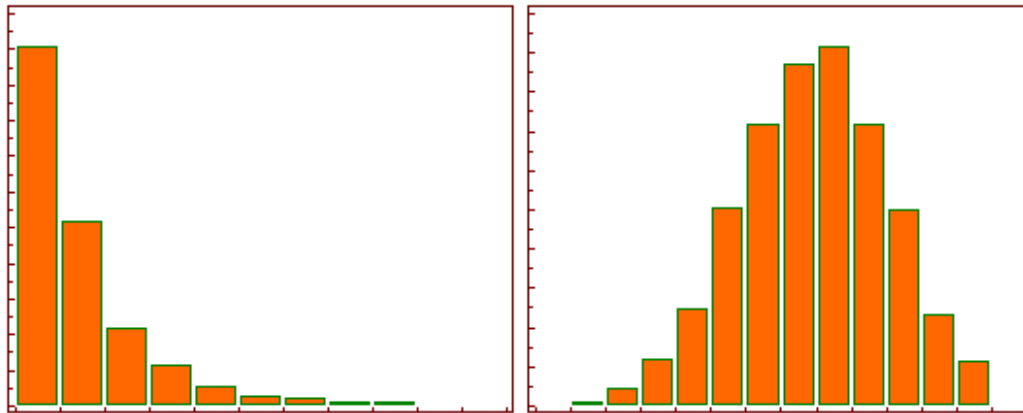
Rapports AUC 1 /AUC2 et Cmax 1 /Cmax 2 pour chaque patient

⇒ Bioéquivalence si intervalle de confiance à 90% du rapport médicament testé / médicament référence (en échelle logarithmique) pour SSC et Cmax entre 0.80 et 1.25

⇒ Médicament faible index thérapeutique : [0.90-1.111]

⇒ Comparaison des AUC et Cmax entre les 2 périodes par Test t de Student sur série appariée après transformation logarithmique

Transformation logarithmique



When you select logarithmic transformation, MedCalc computes the base-10 logarithm of each data value and then analyses the resulting data. For ease of interpretation, the results of calculations and tests are backtransformed to their original scale.

Original number = x

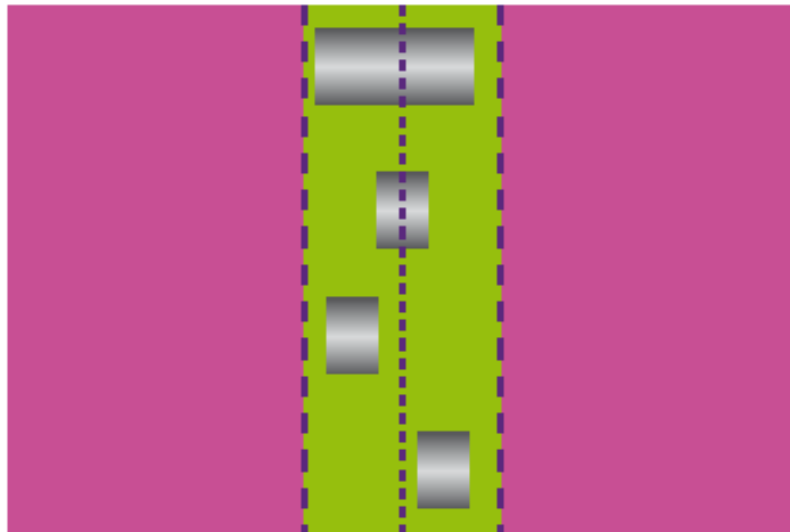
Transformed number $x' = \log_{10}(x)$

Backtransformed number = $10^{x'}$

Note

- The backtransformed mean is named the Geometric mean.

Formulations bioéquivalentes

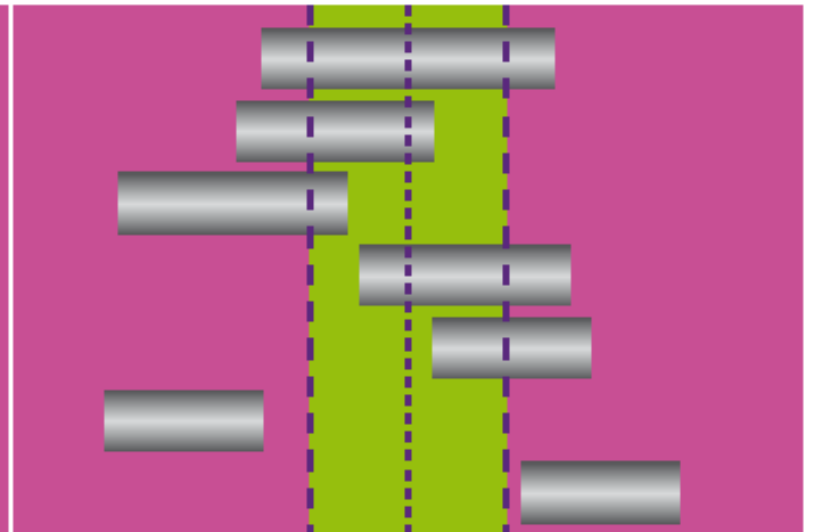


80,00 % 100 % 125,00 %



Intervalle de bioéquivalence

Formulations bio-inéquivalentes



80,00 % 100 % 125,00 %



Intervalle de bioéquivalence

Lévothyrox© ancienne versus nouvelle formulation

Étude de bioéquivalence moyenne

Study Design (EMR200125-001)

Table 8: ANOVA results for study EMR200125-001

Parameter	Treatment	N	Geo-LSMean	Ratio (Test/Ref) (%)	90% CI of Ratio	Intra-CV (%)
AUC _{0-72,adj} (hr*ng/mL)	Test	204	1852.079	99.3	95.6 - 103.2	23.7
	Reference	204	1864.359			
C _{max,adj} (ng/mL)	Test	204	53.5473	101.7	98.8 - 104.6	17.7
	Reference	204	52.6736			

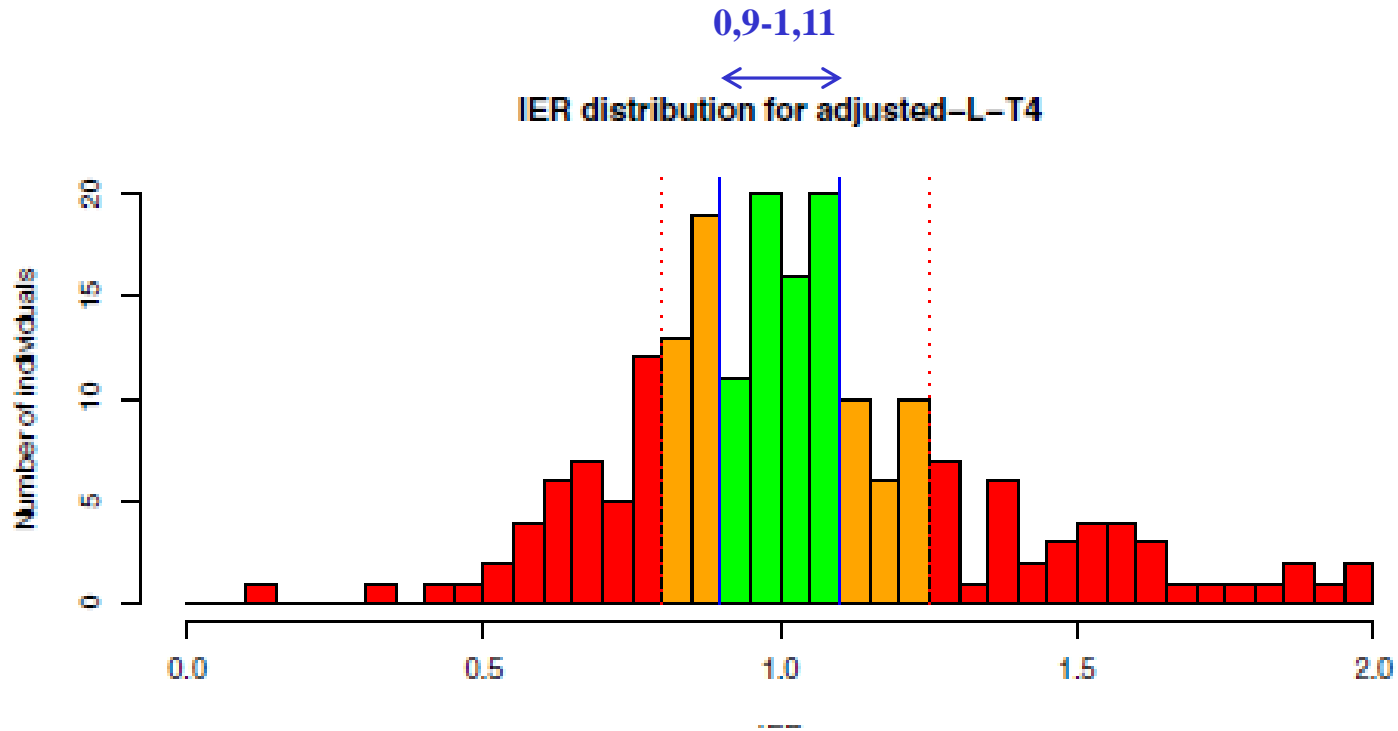
CI = Confidence Interval; CV% = Coefficient of Variation Percentage; Geo-LSMean= Geometric Least Square Mean;

Assessor's comment:

The 90% confidence intervals for Test/Reference ratios observed for AUC_{0-72,adj} and C_{max,adj} are within the pre-specified acceptance limits for bioequivalence 90-111%.

Period or sequence effect discussion could not be found. The applicant should inform if period or sequence effects were observed, and if they were; justify those effects.

Étude de bioéquivalence individuelle



moins de 50% des sujets dans l'intervalle entre 0,9 et 1,11

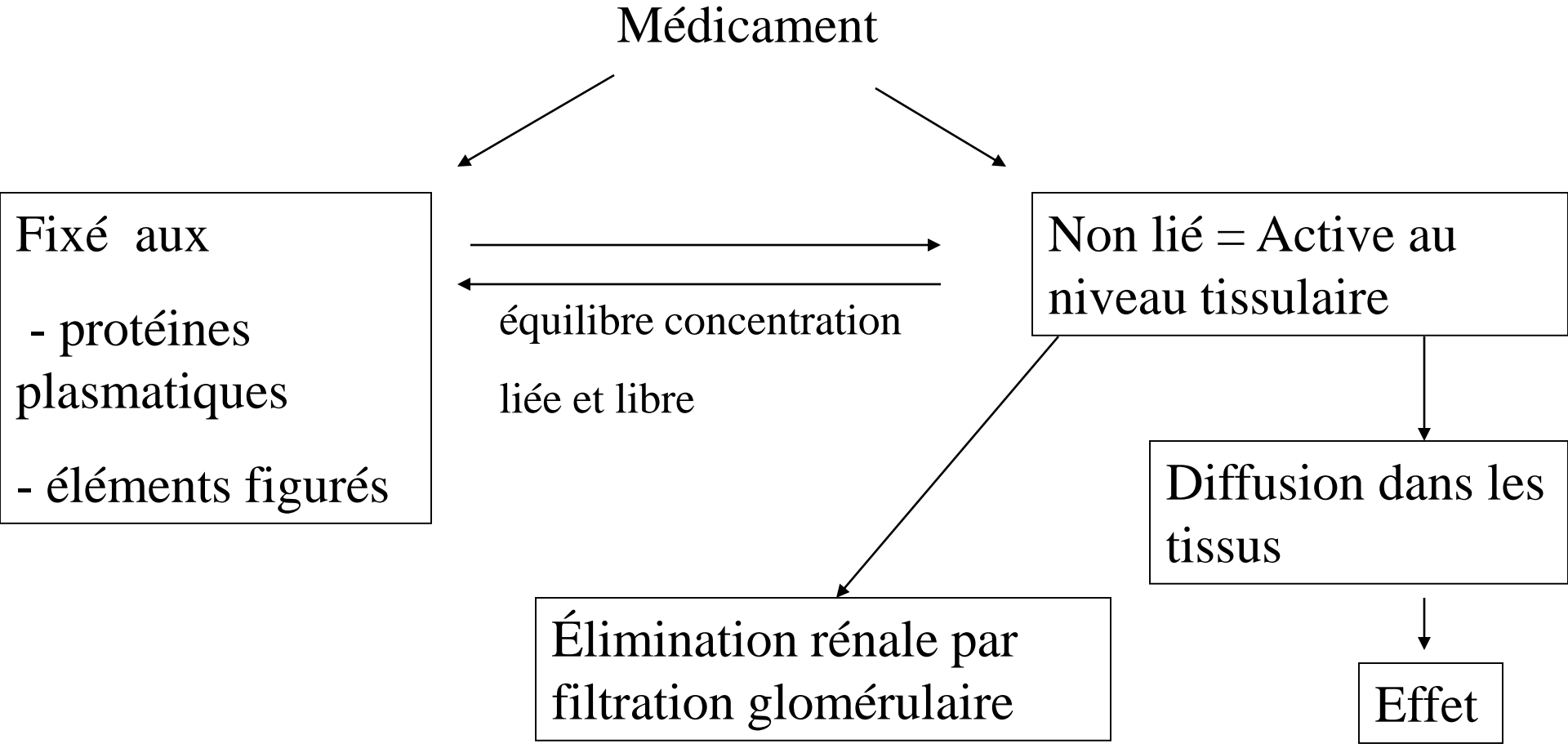
Absorption

Distribution

+/- Biotransformation

Elimination

Etape vasculaire



Liaison sanguine et élimination hépatique

- Si faible extraction hépatique , alors liaison sanguine = facteur limitant élimination hépatique
- Si forte extraction hépatique , alors liaison sanguine n'est pas un facteur limitant élimination hépatique

conséquences de la liaison sanguine des médicaments

- **limite l'action**: seule la fraction libre est active
- **prolonge action** : seule la fraction libre diffuse à travers le glomérule, le tubule rénal.

Pour quel médicament ?

A considérer si :

- Fortement lié si % > 75 %

(Fixation définie par le % de médicament lié)

0 % (paracétamol) → 100 %

- médicament à index thérapeutique étroit

(concentration efficace proche des concentrations toxiques)

Conséquences cliniques si

⇒ Dysprotéïnémie

Ex : malnutrition, grossesse (hypoalbuminémie par dilution)

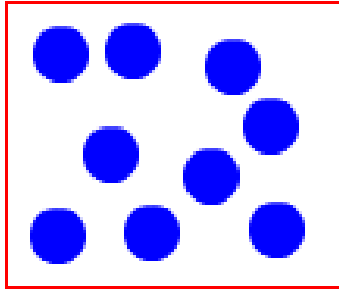
⇒ Interaction médicamenteuse

	Fixation des médicaments « acide faible »	Fixation des médicaments « base faible »
Protéine(s) fixatrices	Presque exclusive : Albumine +++	Albumine Alpha-1 –glycoprotéine acide Lipoprotéines Gamma-globulines
affinité	élevée	faible
Nombre de sites de fixation	faible	élevé
Phénomène de saturation	possible	rare
Phénomène d'interaction médicamenteuse	possible	Peu probable

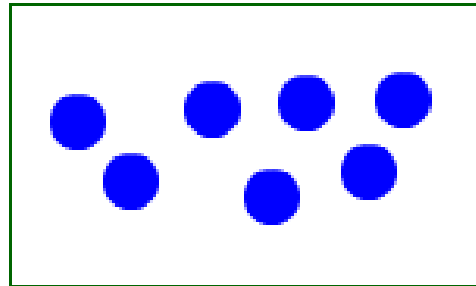
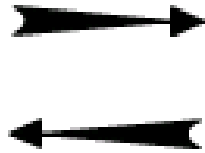
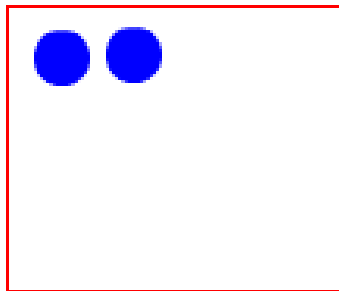
Volume de distribution (V_d)

- Le volume de distribution est un volume **fictif** dans lequel le médicament est à la même concentration que dans le plasma (litre ou litre /kg)
- ⇒ Traduit « l'intensité » de la diffusion du médicament dans l'organisme

médicament hydrosoluble ou de poids moléculaire élevé, confiné au seul volume plasmatique (distribution homogène)



**médicament confiné au volume plasmatique
faible $V_D = 0,06$ l/kg**



**médicament fortement concentré
dans un ou plusieurs tissus**



médicament lipophile ou ayant un tropisme particulier pour un tissu donné, donc très fortement concentré dans les tissus (distribution non homogène)

Vd



6 L/kg soit \approx 400L/ 70kg

digoxine

0.5 à 0.6 L/kg soit \approx 40 L/70kg

Eau totale de l'organisme

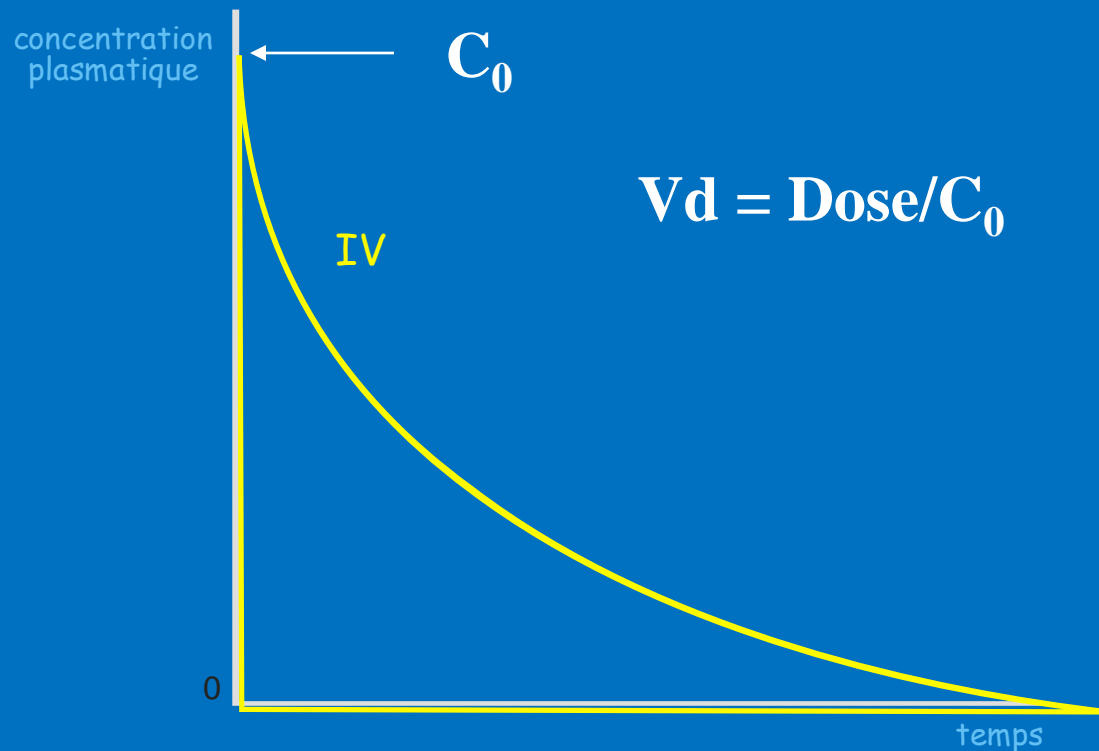
éthanol

0,06 L/kg soit \approx 4 L/ 70kg

volume plasmatique

Voie IV , 1 dose

$$V_d = \frac{\text{Quantité de médicament dans l'organisme à temps } t}{\text{Concentration plasmatique au temps } t}$$



Absorption

Distribution

+/- **Biotransformation**

Elimination

Biotransformation (Métabolisme)

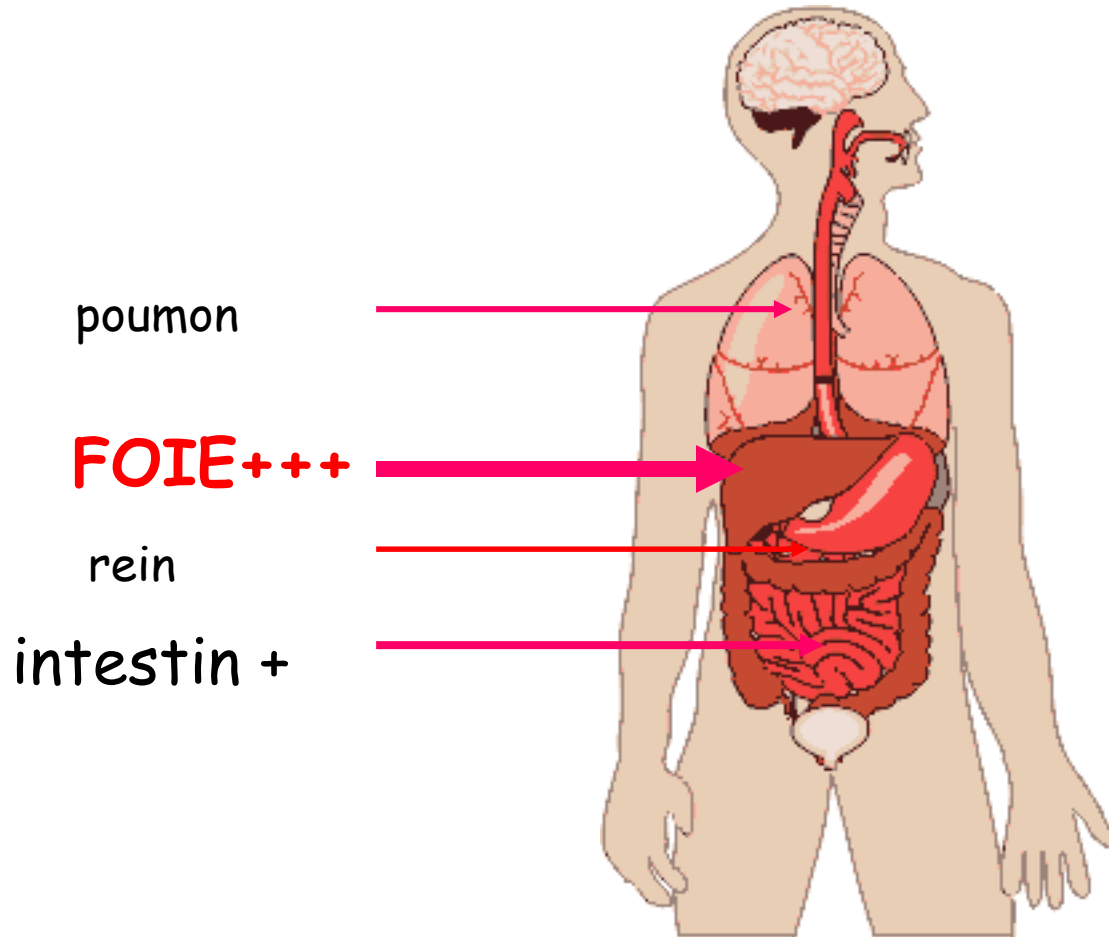
- les "xénobiotiques" dans l'organisme sont biotransformés,
 - pas tous (médicament éliminé sous forme inchangée)
 - partiellement ou totalement

- Biotransformation
 - modification chimique du « xénobiotique » → métabolite(s)
 - enzymatique (+ + +) ou autre (hydrolyse)

Pourquoi ?

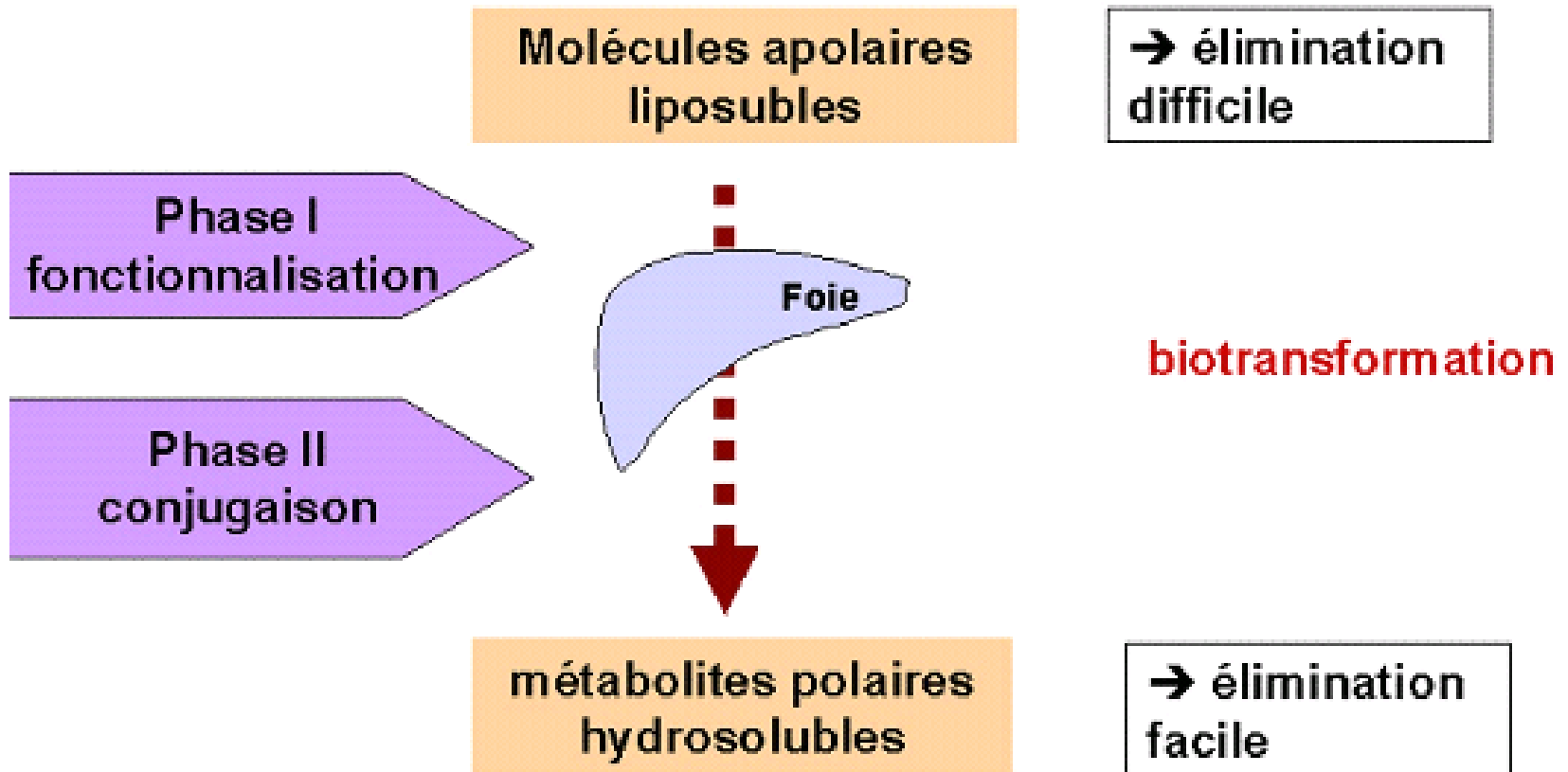
- facilite souvent l'élimination:
liposoluble → hydrosoluble → élimination rénale et/ou biliaire
- peut modifier activité d'un médicament
 - médicament actif → métabolite(s) inactif(s)**
 - médicament actif → métabolite(s) inactif(s) et des métabolites +/- actif(s)**
 - pro médicament : médicament inactif → métabolite actif**
ex : clopidogrel → cytochromes P450 → 2 oxo-clopidogrel

Où ?

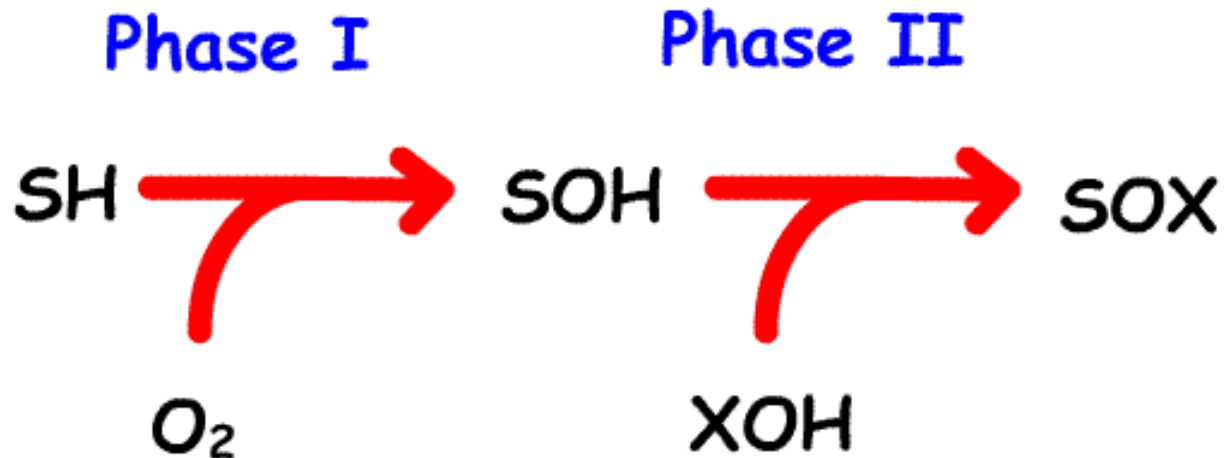


principaux sites de biotransformation

Comment ?



- Phase I, réactions de fonctionnalisation
- Phase II, conjugaisons



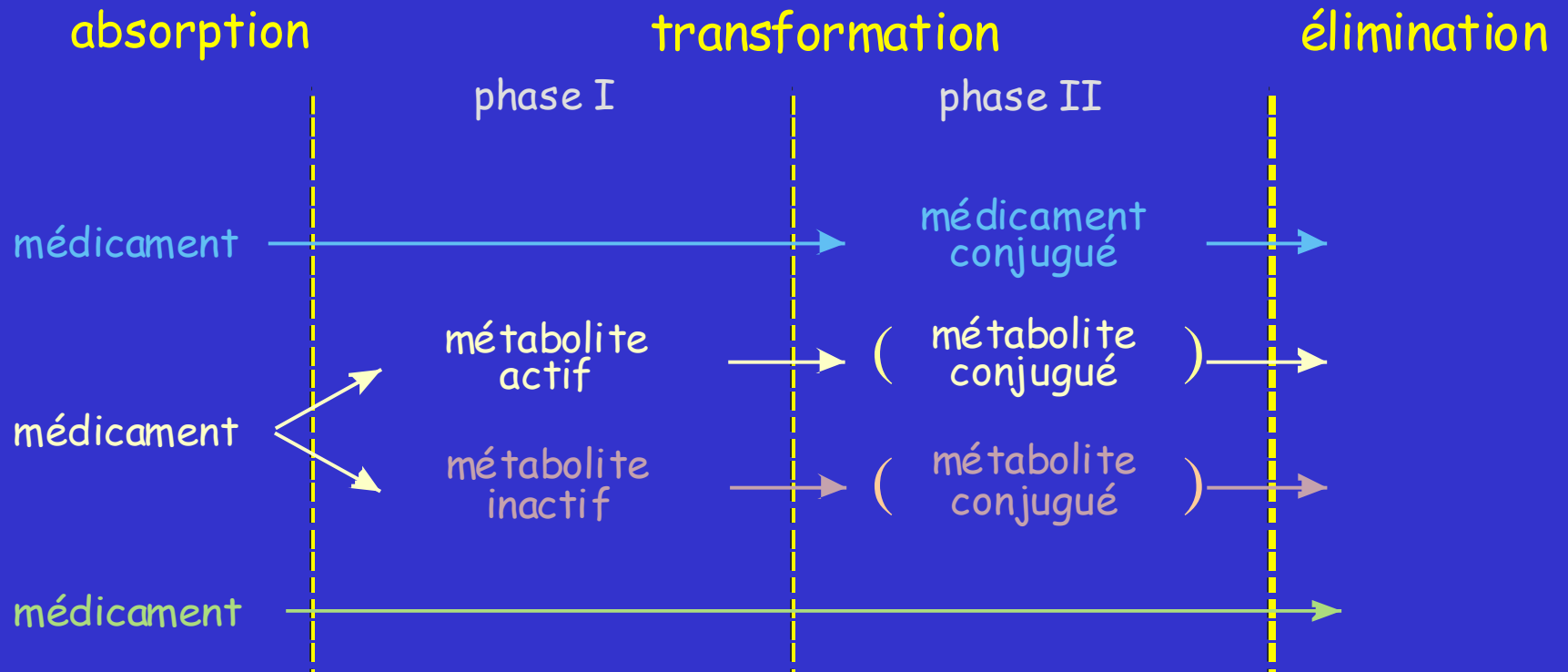
réactions de fonctionnalisation

- **oxydations**
- hydrolyses
- Réductions

conjugaisons

- **Glucuroconjugaisons:** + acide glucuronique
UDP –glucuronosyl transferase (UGT)
- Sulfoconjugaisons : + sulfate
- Acétylations : + acétyl
- Glycogonjugaison : + glycine

(0) , 1 ou 2 étapes

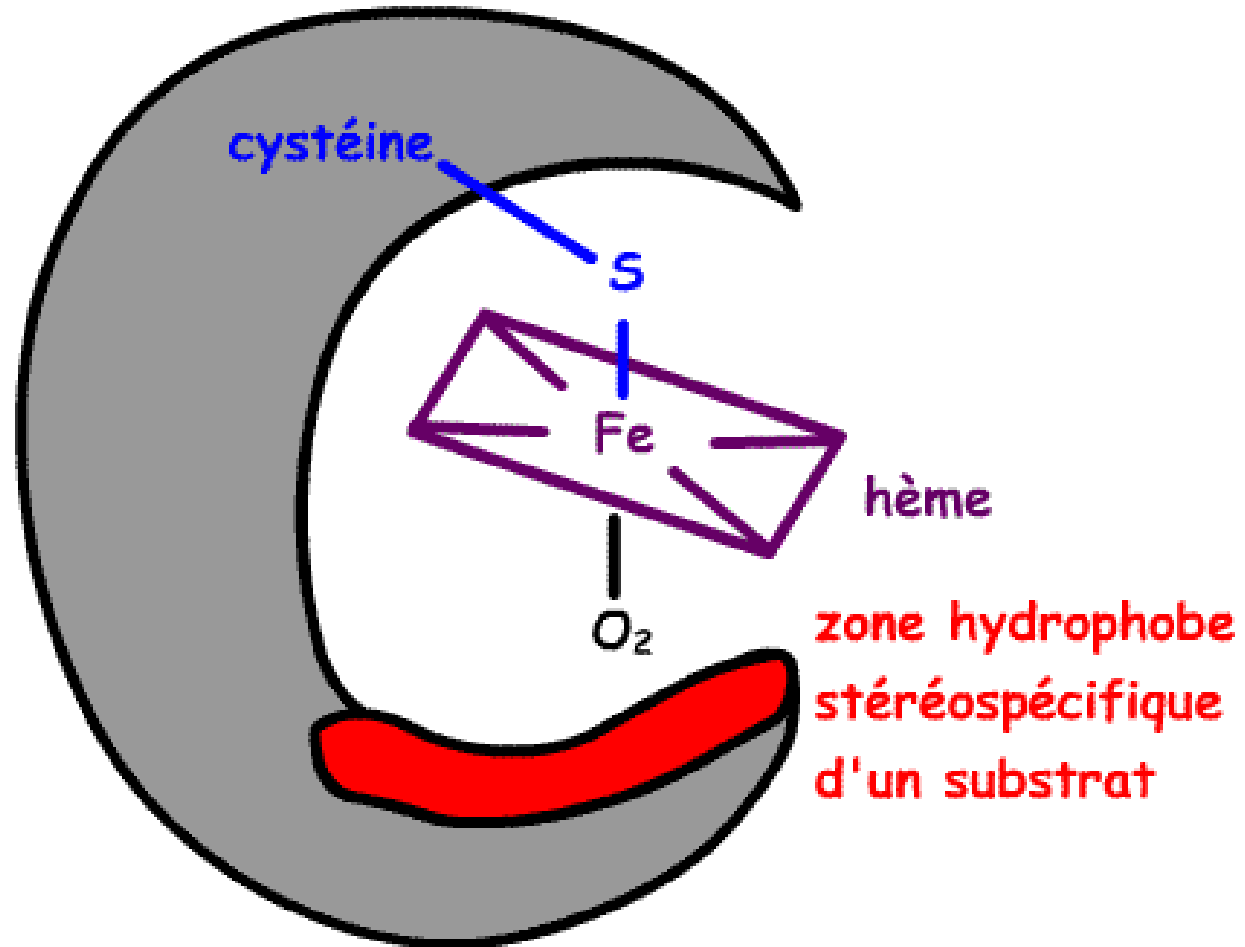


différents systèmes enzymatiques sont impliqués dans la transformation des médicaments,

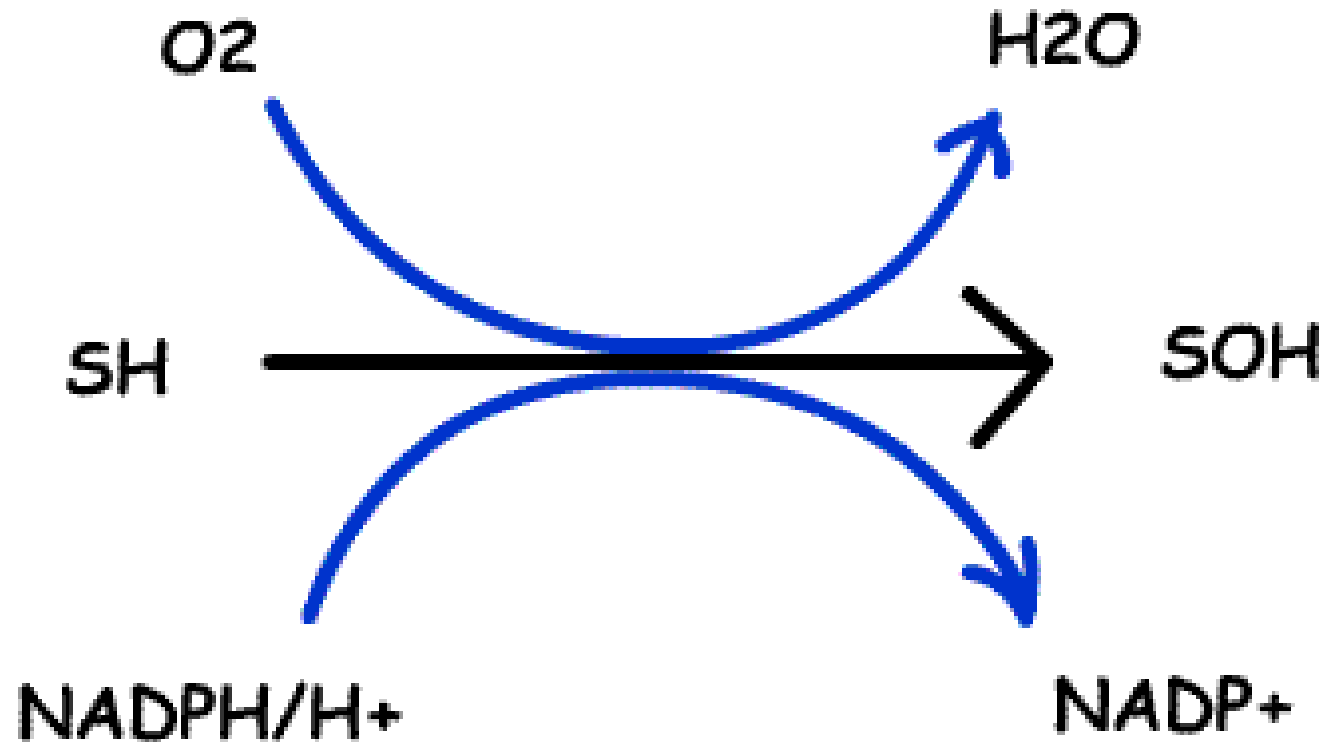
au centre de ce dispositif (> 90 % des réactions d'oxydation) :

cytochrome P 450

Cytochrome P 450



Cytochrome P 450



réaction de mono-oxygénation

- sélectivité de substrat → nombreuses isoformes
- nomenclature:

Plusieurs centaines de protéines

▣ 4 familles

1 à 4

▣ 6 sous-familles

A à F

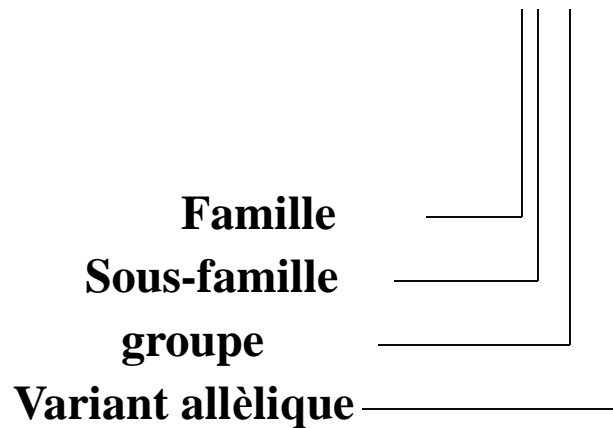
▣ 20 groupes

1 à 20

▣ allèle variant

* un numéro (éventuellement une lettre capitale)

CYP 2D6*17



Allèles	Modification des nucléotides	protéine	Effet biologique
CYP2D6*1A	Aucune (Sauvage)	CYP2D6.1	normale
CYP2D6*17	1023C>T, 1661G>C, 2850C>T, 4180G>C	CYP2D6.17	Baisse activité enzymatique

CYP3A (4+5)	+ de 30 %
CYP2C9	10-20 %
CYP1A2	10-20 %
CYP2E1	10-20 %
CYP2D6	5 %
CYP2A6	5 %
CYP2C8	1-3 %
CYP2C19	1-3 %
CYP2C18	1-3 %
CYP2B6	1 %

Ces chiffres sont très approximatifs compte tenu des méthodes de mesure et de la variabilité d'expression

Figure 5. *Concentration des CYP hépatiques chez l'homme.*

CYP les + impliqués dans le métabolisme des médicaments :
3A4 (plus de 50% des médicaments métabolisés par cette famille)
2D6
2C9, 2C19
1A2
2B6

CYP450 -Facteurs de variabilité

- Certains médicaments **induisent** la synthèse de CYP450 (lent, ex: rifampicine)
- Certains médicaments **inhibent** les CYP450 (rapide, ex ritonavir)
- Polymorphisme génétique

CYP 2D6 : métaboliseurs lents (5%) intermédiaires (93%), ultrarapides (2%)

- Physiologique : âge (nouveau né)
- Pathologique : insuffisance hépatique, inflammation

UGT (UDP–glucuronosyl transferase)

- induction enzymatique
- inhibition enzymatique
- polymorphisme génétique

Ex: UGT 1A1

Absorption

Distribution

+/- Biotransformation

Elimination

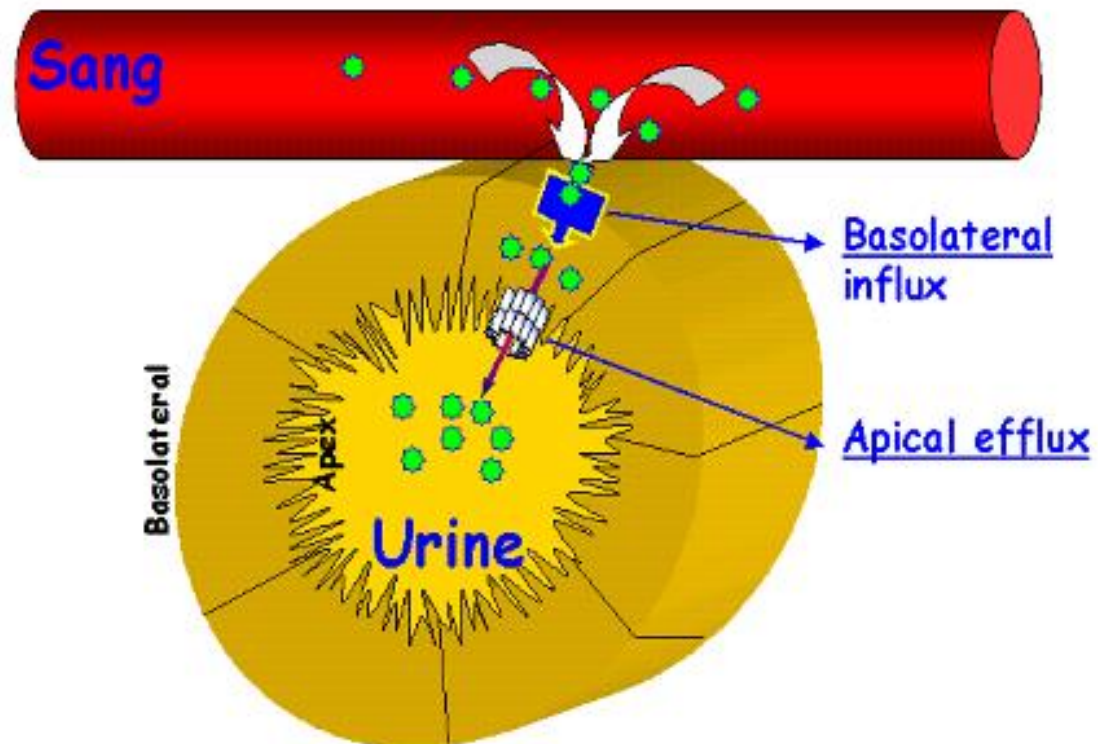
- Disparition du médicament de l'organisme
 - (Métabolisme)
 - Élimination proprement dite = sortie de l'organisme
- Voies d'élimination:
 - Rein : élimination urinaire +++
 - Foie : excrétion biliaire ++
 - Autres (Ac monoclonaux) ...

Élimination rénale

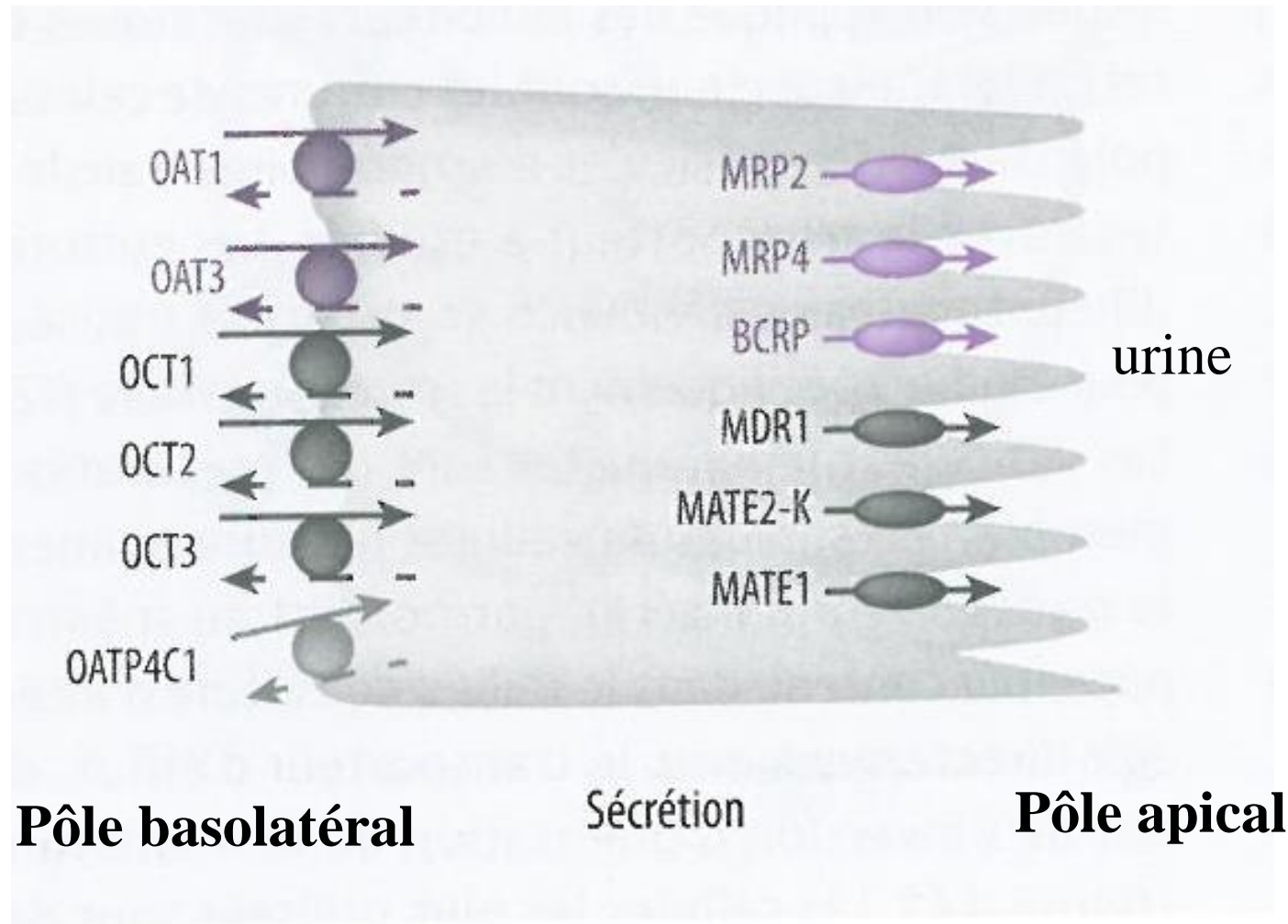
- Filtration glomérulaire
- Réabsorption tubulaire
- Sécrétion tubulaire

Cl rénale (Cl FG + Cl sécrétion – Cl réabsorption)

Sécrétion tubulaire



sang



OAT : transporteurs anions organiques

OATP : polypeptides transporteurs d'anions organiques

OCT : transporteurs de cations organiques

Elimination biliaire

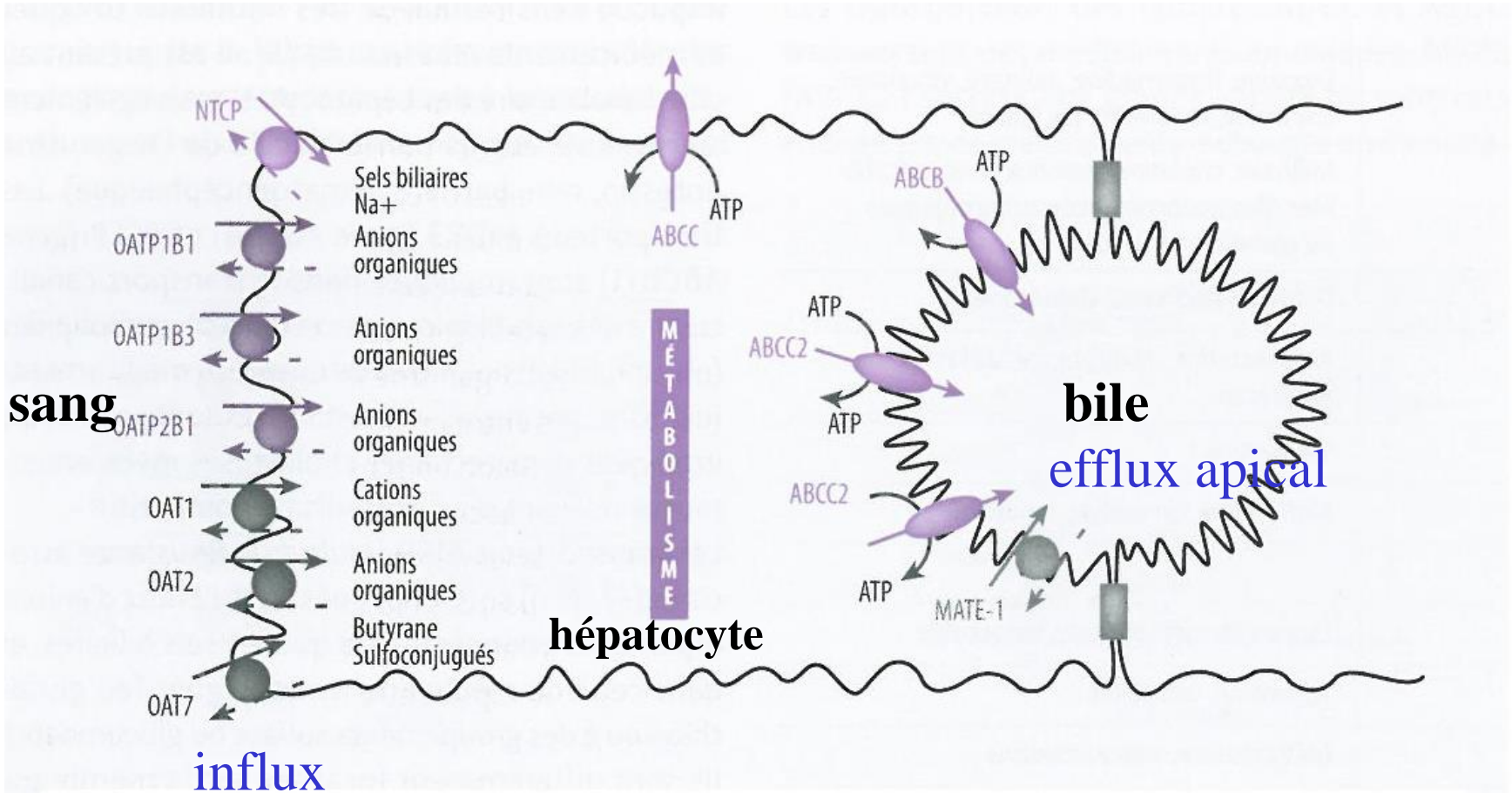
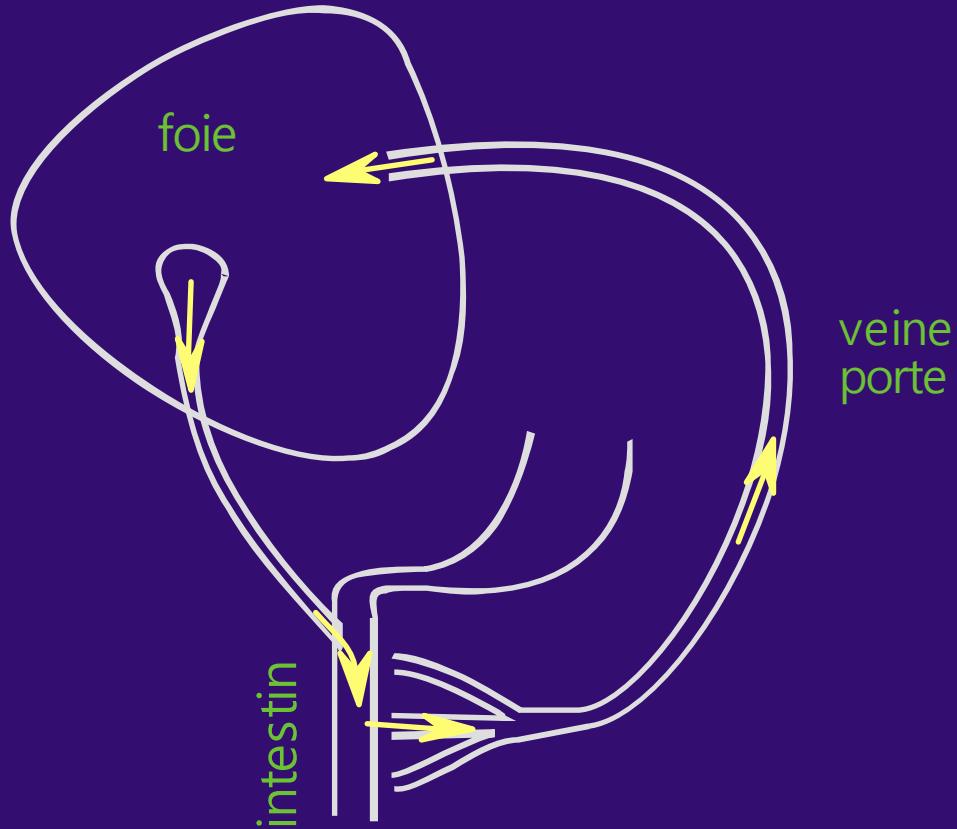
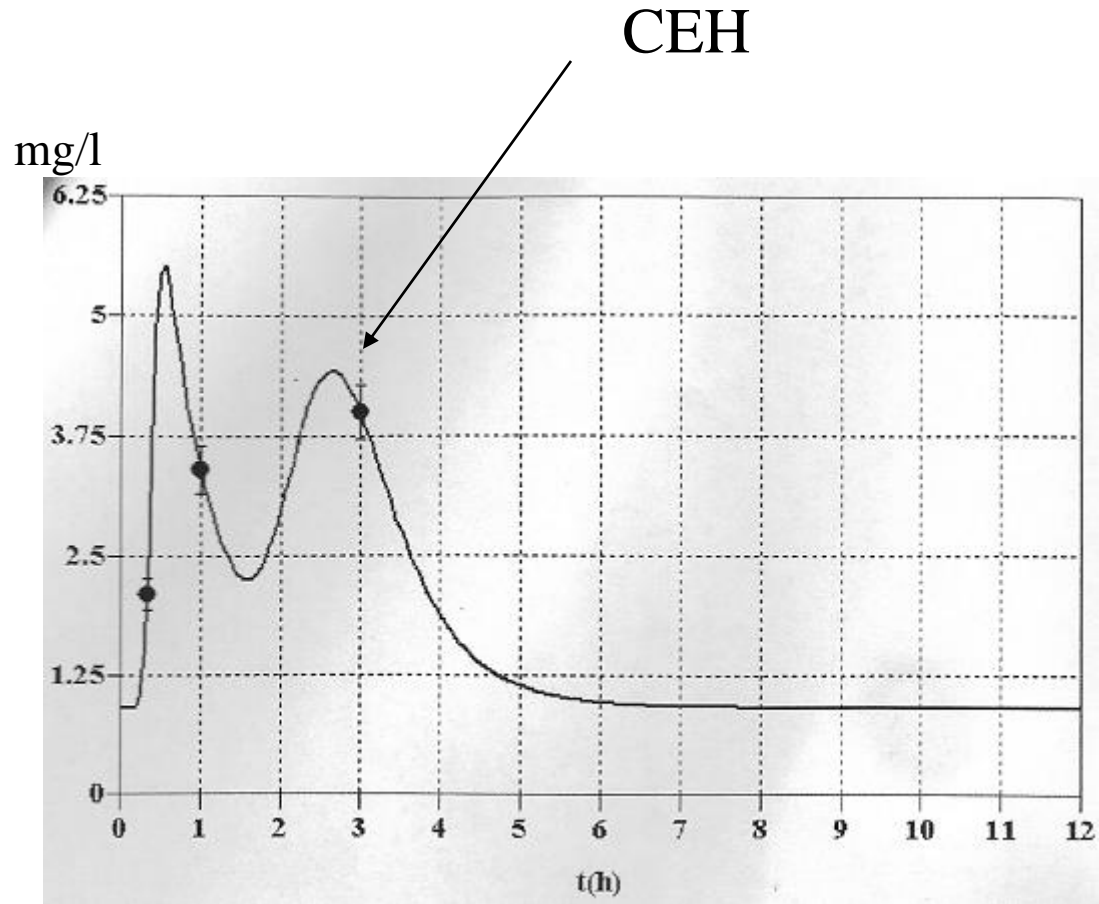


Figure 2. Transporteurs exprimés par les hépatocytes.

- le médicament suit le transit intestinal et est éliminé avec les selles
- certains médicaments repassent dans la veine porte : la molécule repart vers le foie → cycle entéro-hépatique.

Le cycle entérohépatique





Concentration plasmatique de l'acide mycophénolique
(immunosuppresseur)

Clairance (Cl)

- Définition: c'est le volume de plasma épuré du médicament par unité de temps (Unités: ml/min ou L/h)
- $Cl \text{ totale} = Cl \text{ hépatique} + Cl \text{ rénale} (Cl \text{ FG} + Cl \text{ sécrétion} - Cl \text{ réabsorption}) + \dots$

Demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$)

- temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié (min , heure...)
- La demi-vie dépend de la clairance et du volume de distribution

$$T_{1/2} = 0,693 \times Vd / Cl$$

$$V = 10 \text{ L}$$



$$CL = 2 \text{ L/h}$$

$$t_{1/2} = 3.5 \text{ h}$$

$$V = 20 \text{ L}$$



$$CL = 4 \text{ L/h}$$

$$t_{1/2} = 3.5 \text{ h}$$



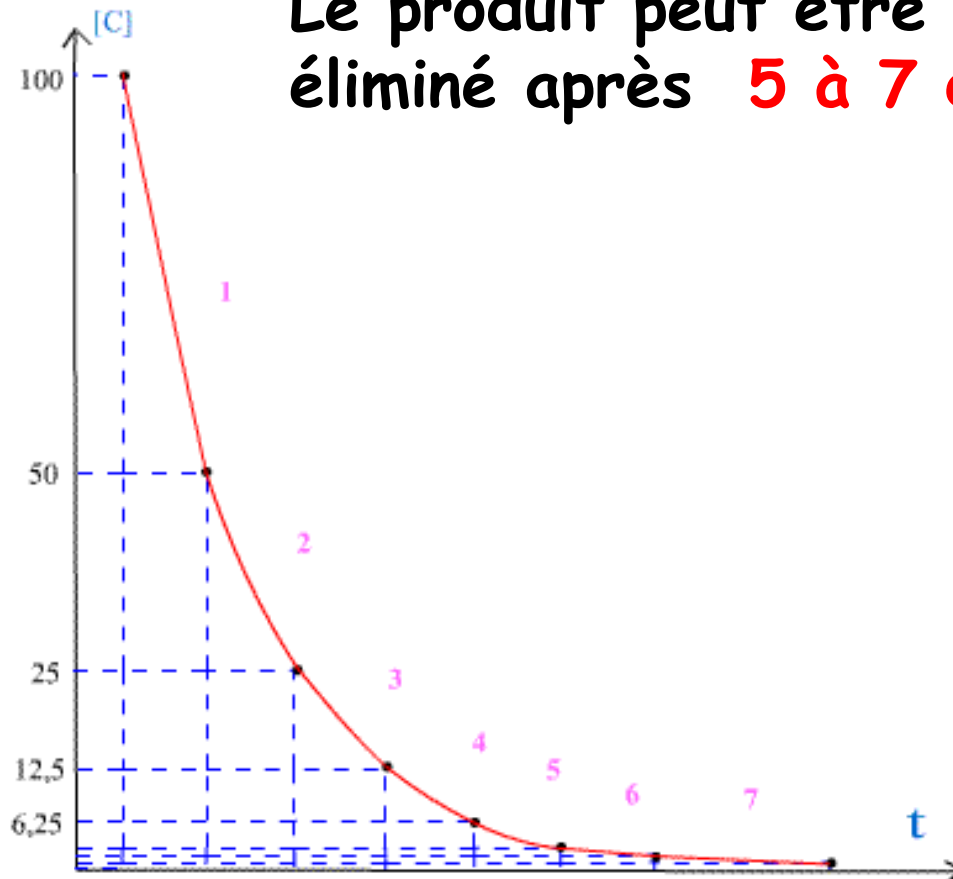
Même temps de demi-vie mais la capacité d'élimination du système (clairance) est 2 fois plus grande

A quoi ça sert ?

- $T_{1/2}$ reflète la durée d'action et donc:
 - la durée pour éliminer un médicament de l'organisme
 - l'obtention du « plateau » = équilibre

Durée pour éliminer

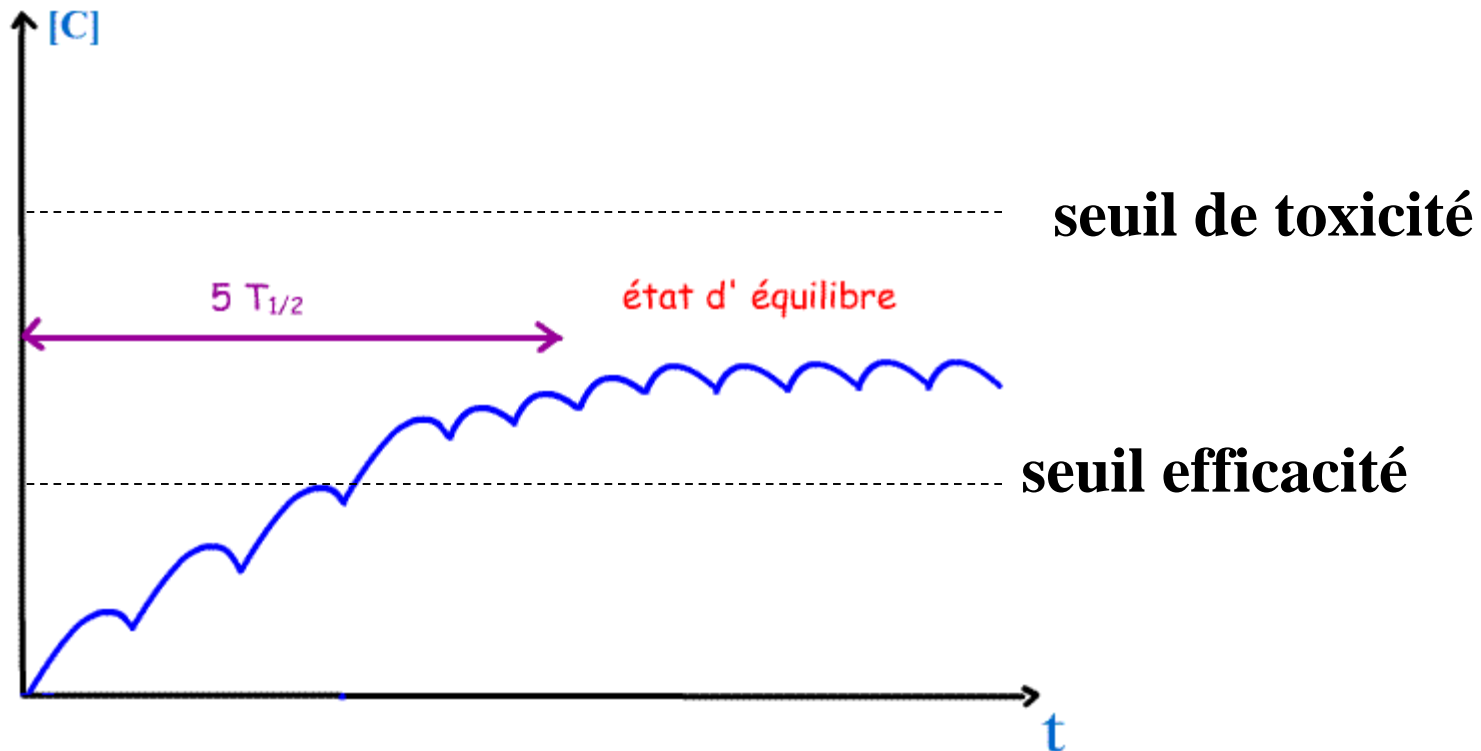
Le produit peut être considéré comme éliminé après **5 à 7 demi-vies**



t éliminée	fraction
$t = t_{1/2}$	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

Administration de doses répétées

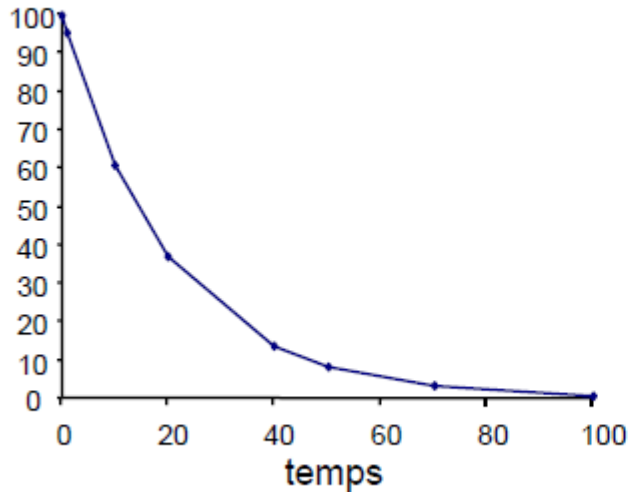
- État d'équilibre au bout de 5 demi-vies
- Attendre ce délai pour mesure à l'état d'équilibre



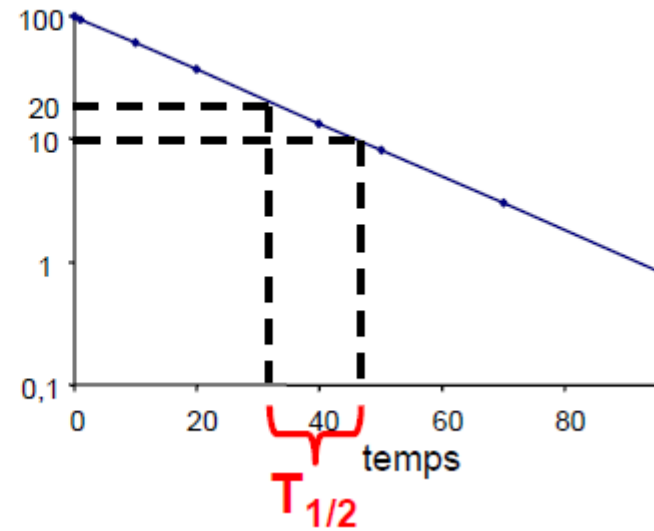
Comment calculer T 1/2

élimination monoexponentielle = 1 compartiment

concentrations



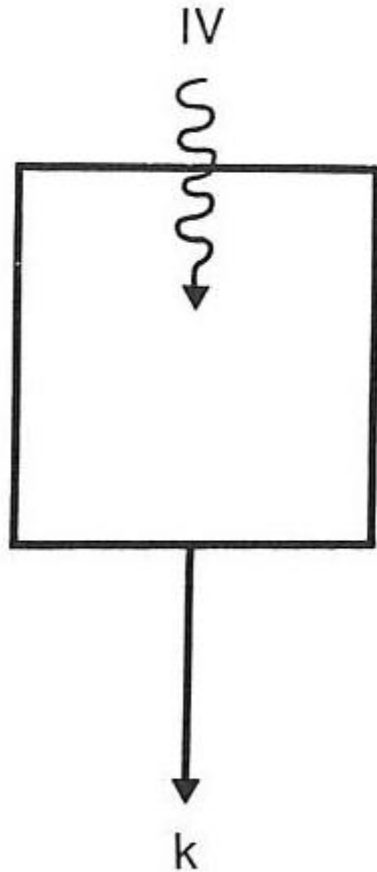
Log (concentrations)



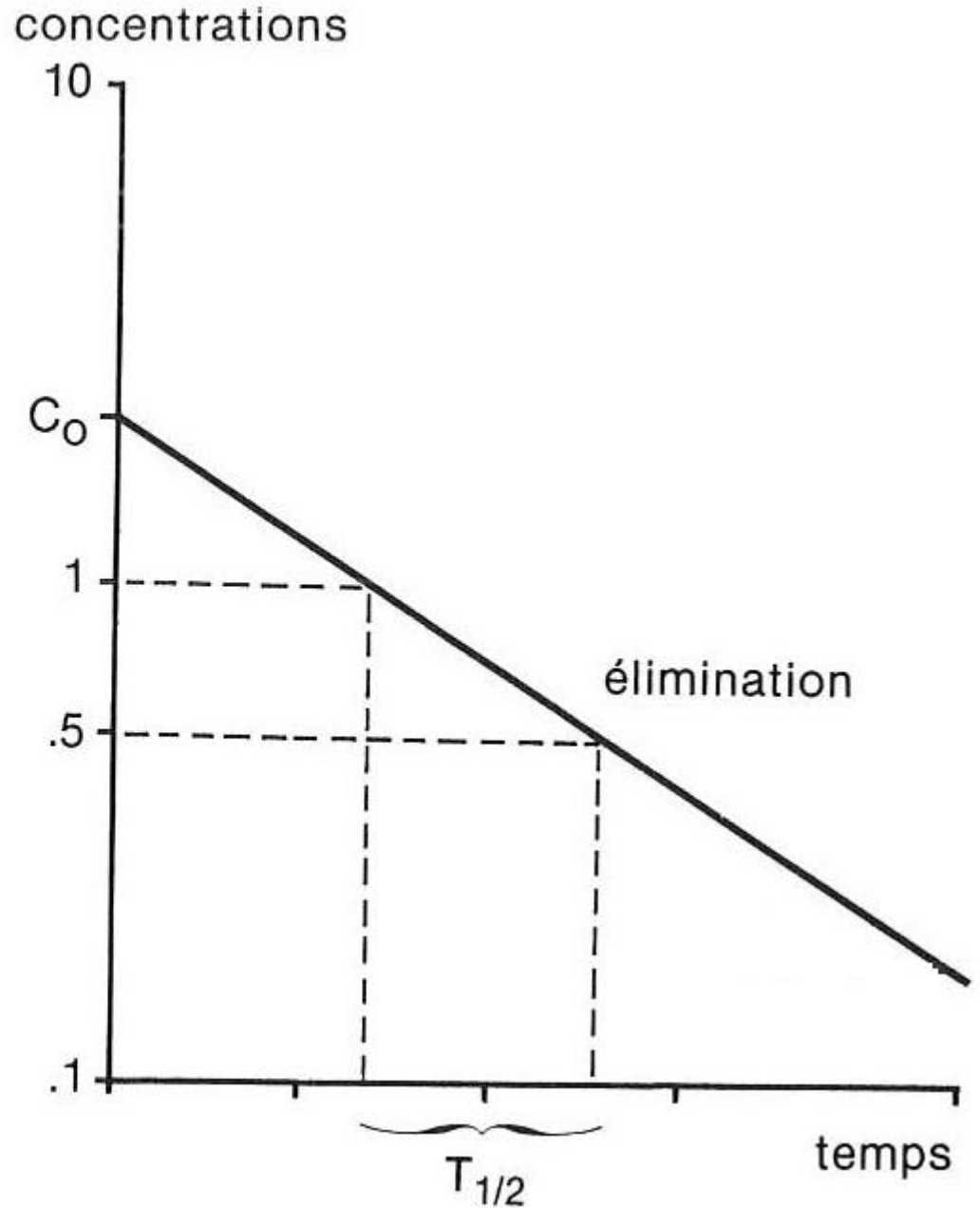
$$C = C_0 \times e^{-k_e t} \rightarrow \text{Ln } C = \text{Ln } [C_0 \times e^{-k_e t}] \rightarrow \text{Ln } C = \text{Ln } C_0 - k_e \times t$$

k_e = constante d'élimination

Modèle à un compartiment , IV

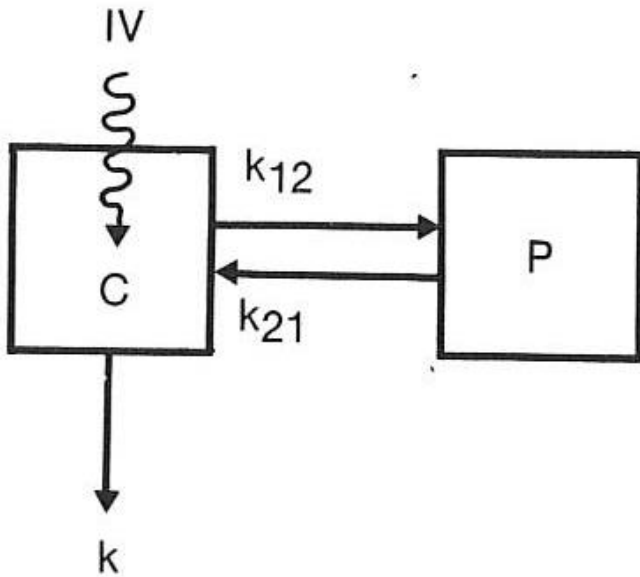


$$C = C_0 \cdot e^{-k t}$$



Modèle à deux compartiments , IV

B



$$C = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

