

# Pharmacocinétique



## 3 ème partie

### VI/ ELIMINATION :

#### A) Introduction :

**Disparition** du médicament de l'organisme (métabolisme en amont puis élimination proprement dite).  
 Concerne le médicament (la molécule mère) mais aussi ses métabolites éventuellement formés

#### 2 types d'élimination :

- Directe : sortie du médicament sans biotransformations
- Indirecte

#### Voies d'élimination :

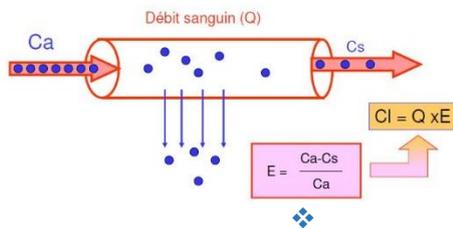
- ‡ **Rénale** = élimination urinaire : la + courante (forme inchangée ou métabolites + hydrosolubles)
- ‡ **Foie** = excrétion biliaire (intervention de transporteurs, grosses molécules, métabolites conjugués) ⇒ ne passe pas par les reins ⇒ directement selles
- ‡ Autres voies mineures : poumons (air exhalé) > salive > peau (sudation) > lait maternel, TD

Défaillance des émonctoires ⇒ incapacité d'élimina° du M ⇒ risque d'accumula° ⇒ risque de toxicité ⇒ adapata° poso

#### Paramètres quantitatifs :

- **La Clairance** : volume de sang totalement épuré d'une substance (M) par unité de temps. en mL/min ou L/h
- Plus la Cl est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament sont importantes
  - ✓ Cl d'un organe particulier :  $CL_{HEP} = CL_{METABOLISME} + CL_{EXCRETION\ BILIAIRE}$
  - ✓ Cl de l'organisme entier = Cl systémique :  $CL_{TOTALE} = CL_{HEP} + CL_{REIN} + CL_{AUTRES}$
- Aire sous la courbe = AUC, voie **IV** = meilleure manière d'éviter erreurs :  $Cl = \frac{dose}{aire\ sous\ la\ courbe}$
- Si Mdc administré par **voie orale** ⇒ tenir compte de la **biodisponibilité** F :  $Cl = \frac{F \times dose\ orale}{aire\ sous\ la\ courbe\ après\ voie\ orale}$

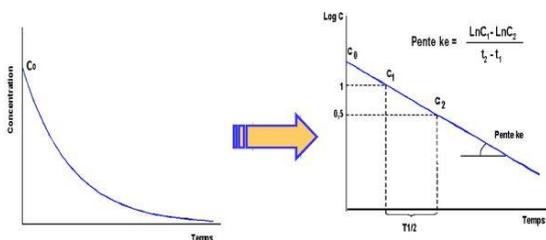
❖ **Coefficient d'extraction** = propor° de M perdu (par métabolisation, excrétion) à l'endroit de l'observ° des cc (entrée et sortie dans le compartiment sanguin), varie de **0 à 1**



Ca = Concentration d'entrée  
 Cs = Concentration de sortie

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

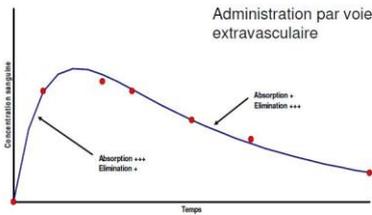
○ **La demi-vie** : temps nécessaire pour diminuer de moitié les concentrations d'un M



- Obtention de la courbe de droite après injection d'un **bolus en IV (modèle mono-compartimental = mono-exponentielle)**
  - Bolus = dure quelques minutes
  - Perfusion = dure quelques heures
  - Perfusion continue
- Obtention de la courbe de gauche après passage en log népérien

→ Inversement proportionnelle à la Cl :  $T_{1/2} = \frac{\ln 2 \cdot V_d}{CL}$

## Modèle à 2 compartiments :



Phase 1 croissante = Absorption +++ et Elimination +  
Phase 2 décroissante = Elimination +++ et Absorption +

On peut aller jusqu'à n compartiments (pas plus de 3 pour les médoc)

## B) Elimination hépatique :

❖ **Coefficient d'extraction hépatique** : Ca au niveau de l'artère hépatique, Cs au niveau de la veine hépatique

$E < 0.3$	$0.3 < E < 0.7$	$0.7 < E$
Faible capacité du foie à extraire Cl dépend de la <b>fraction libre</b> et de la <b>clairance intrinsèque</b> hépatique.	Intermédiaire ⇒ pas de facteur limitant déterminé	Grande capacité du foie à métaboliser Cl dépend <b>UNIQUEMENT du Q hépatique</b> , <b>Facteur limitant = Quantité de M</b>

Pour les médicaments à E faible : modif de la protidémie ⇒ modification de la clairance hépatique

Pour les mdc à E élevé : modification des débits sanguins régionaux hépatiques ⇒ modification de la clairance

### 1) Excrétion biliaire :

- Possibilité de cycle entéro-hépatique
- Concerne : molécules à haut PM, ionisées, conjuguées (donc hydrophiles), la **molécule mère + les métabolites**
- Intervention de transporteurs membranaires → transport actif donc saturation, compétition, inhibition, induction

☼ Ne concerne **pas que** les molécules exogènes, aussi certaines molec endogènes (bilirubine) → IM par compétition

### 2) Métabolisme :

- **Cl intrinsèque** = capacité propre des hépatocytes à éliminer le M en dehors de l'influence du débit sanguin
- Dépend :
  - du coefficient de partage entre les hépatocytes et le sang
  - de la taille du foie
  - de la somme des activités enzymatiques (influence de l'hépatotoxicité : *isoniazide* et *paracétamol*)
- Certaines maladies peuvent la modifier : *cirrhose, hépatite*

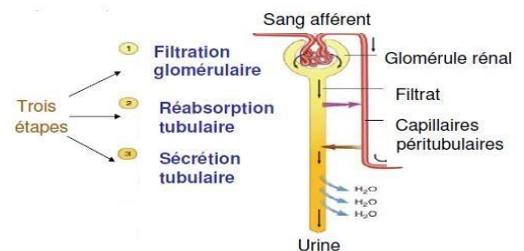
$$Cl_{in} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

## C) Elimination rénale :

Elimination surtout au niveau du **néphron** :

**Créatinine** : substance subissant **uniquement filtration**

**glomérulaire** ⇒ utilisée pour déterminer la capacité de filtration glomérulaire



Filtration Glomérulaire	Réabsorption tubulaire	Sécrétion tubulaire
Glomérule ≠ site protégé car <b>endothélium fenestré</b> . Laisse passer librement les moléc : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Non liées</b></li> <li>• <b>&lt; 65 kDa</b></li> </ul> Sortie sous forme d'ultrafiltrat = début de l'urine  Cl max de filtration ≈ <b>120 mL/min</b> ☼ <b>Adaptation des poso si IR !</b>  Si Cl > 120 mL/min = voie d'élimination complémentaire (sécrétion tubulaire)	Facultative ⇒ retour du Mdc dans le sang et ↗ rémanence.  Au niveau du tubule contourné <b>proximal</b>  Concerne les molécules filtrées  Diffusion <b>passive</b> + transport <b>actif</b>  <b>Modifier degré d'ionisation</b> : ⇒ modifier la réabsorption = utile pour les intoxications (++) .	Facultative  ⇒ molécules qui n'ont pas été filtrées Ou les molécules réabsorbées  Utilise transports <b>actifs</b> spécifiques : saturations, compétitions, interactions, inhibition/induction

## Clinique :

En cas d'intoxication, on peut accélérer l'élimination urinaire des acides en alcalinisant l'urine (forme ionisée) et accélérer l'élimination des bases en l'acidifiant.

$$CL_{RENALE} = CL_{FG} + CL_{SEC} - CL_{REABS}$$

Fonctions d'élimination perturbées → posologie à adapter

- ⊗ insuffisances fonctionnelles des émonctoires hépatiques ou rénales => moins bonne élimination et risque élevé de toxicité. (personnes âgées +++)
- ⊗ interactions médicamenteuses => risques (↗ avec âge car personnes âgées = poly médicamenteuses)
- ⊗ modification physiologique de la quantité de prots, d'albumine ou du rapport eau/graisse => modif du Vd

## VII / ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PHARMACOCINETIQUE :

Les études de PK commencent **dés le dev** du médicament (Cellule, animal, Homme, patients).

### A) Paramètres reflétant l'Absorption :

- **Cmax** = point le + haut de la courbe
- **Tmax** = temps nécessaire pour atteindre **Cmax**
- **AUC** = aire sous la courbe, calculée non graphiquement = meilleur témoin de l'exposition du patient au M.

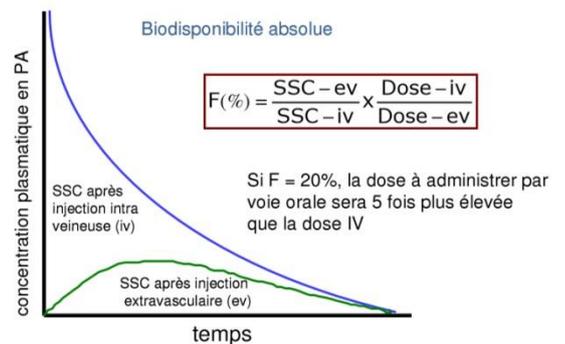
#### 1) Biodisponibilité :

Comparaison de l'AUC de 2 différentes voies d'absorption.

**Rapport** entre les 2 surfaces.

Dans certains cas, impossible d'utiliser la même dose pour les 2 administrations, on corrige avec un facteur correctif tenant compte de la différence de dose utilisée.

Biodisponibilité absolue = **comparaison avec AUC de la voie IV**. IV = voie de **référence** car biodisponibilité de 100%



⇒ Toujours tenir compte de la **biodisponibilité** (sinon Vd mesuré en excès et clairance surestimée).

#### 2) Bioéquivalence :

Pour comparer 2 formes différentes du même médicament ou 2 formes identiques (princeps VS générique). Générique valable doit être bioéquivalent au princeps càd 3 paramètres ci-dessus proches.

✓ Rapport paramètres Mdc/paramètres princeps dans l'intervalle **[0,8 ; 1,25]**.

### B) Paramètres reflétant la Distribution :

⇒ **Volume de distribution**

Facteur de proportionnalité entre la quantité de médicament présente dans l'organisme au temps t (At) et la concentration (Ct).

Calcul est simple en cas d'injection IV unique, plus complexe dans les autres situations.

Modèle pharmacocinétique = représentation math d'une réalité bio ou physio.

(Données décimales transformées en semi-logarithmiques) ⇒ ADAPTATIONS POSOLOGIQUES.

- Vd faible si inférieur à 20 L
- Vd moyen, autour de 40 L
- Vd élevé si > 100 L

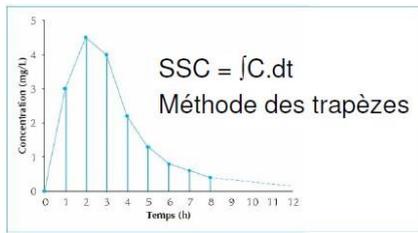
	Vd (L/kg)	Vd (L) pour 70 kg
<b>Gentamicine</b>	0.25	18
<b>Diazepam</b>	1.1	77
<b>Chloroquine</b>	235	43000

## C) Paramètres reflétant l'Élimination :

### 1) Clairance :

2 méthodes pour calculer la surface sous la courbe :

1- Méthode des trapèzes



2- On peut calculer la clairance rénale en mesurant le Mdc éliminé dans les urines. Différence entre les deux = approximation de la clairance hépatique car **CL totale = CLhep + CLrénale**

### 2) Demi-vie :

Paramètre composite dépendant de :

- la clairance = + les capacités d'épuration sont grandes, moins il faudra de temps pour éliminer
- volume de distribution = + le Mdc est distribué, + il faut de temps pour éliminer

Demi-vie	Clairance
* paramètre temporel	* capacité d'épurer
* détermine <u>rythme d'administration</u>	* détermine <u>dose</u> du médicament

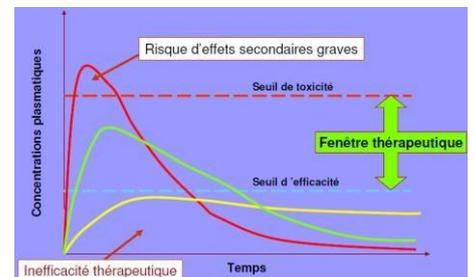
### ➤ Zone thérapeutique :

Difficulté supplémentaire pour Mdc à faible index thérapeutique.

Zone entre seuil d'efficacité et toxicité :

Fenêtre thérapeutique (max efficacité / min toxicité), sinon possibilité d'EI (souvent dose-dépendants)

- trop large ⇒ C° trop faible à certaine période ⇒ risque de résistance (antibiotique) et d'échec du traitement
- trop étroit ⇒ concentrations toxiques



On peut réadministrer le M lorsque C° trop faible, en prenant en compte la PD

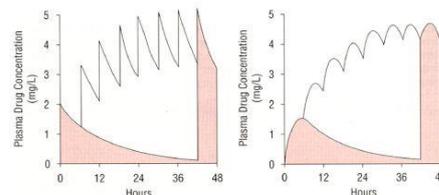
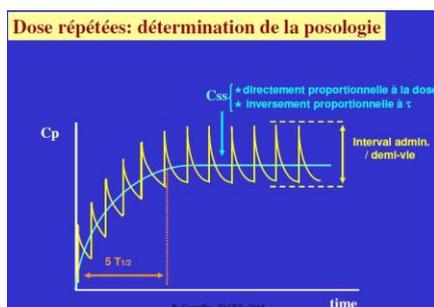
### ➤ Importance de l'intervalle d'administration :

Majorité des ttt à dose répétée → concentration à l'état d'équilibre :

- ▶ Proportionnelle à la **dose**, à la **demi-vie** et au **volume de distribution**
- ▶ Inversement proportionnelle à la **clairance**

⌚ **5 demi-vies = 97 %** de la dose éliminée → état d'équilibre : tps nécessaire pour l'atteindre ne dépend que de la demi-vie d'élimination du M

⌚ **7 demi-vies = 99%** → élimination quasi totale



$$\overline{C}_{ss} = \frac{F \cdot D_{oral}}{\tau \cdot CL}$$

**τ** = intervalle d'administration  
**F** = Biodisponibilité (1 si IV)  
**CL** = clairance systémique

Cas de la perfusion continue : cc à l'équilibre proportionnelle à la **vitesse de perfusion, T1/2 et Vd**

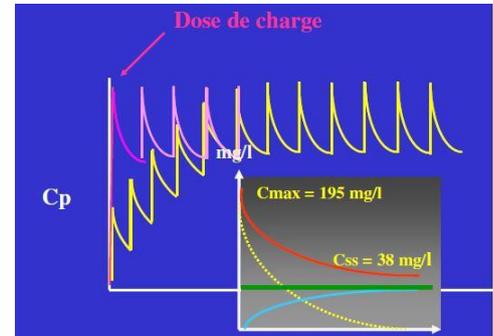
### ➤ Dose de charge :

#### En 2 temps :

- 1- Dose de charge pour atteindre plus rapidement la cc optimale
- 2- Poso normale pour éviter une toxicité = dose d'entretien

#### Utilisation :

- demi-vie très longue (saturer liaison-protéine puis entretenir fraction libre avec la posologie normale) → atteindre plus rapidement la concentration d'équilibre
- effet de premier passage hépatique important (contrecarrer)
- antibiotiques (éviter dev résistance)
- favoriser la rapidité de la diffusion extravasculaire
- minimiser les risques de sous-dosage si Vd augmenté



### D) Objectifs de suivi thérapeutique :

- Prévenir la toxicité
- Optimiser la réponse thérapeutique
- Détecter et gérer les changements d'ordre PK
- S'assurer de la bonne observance du patient

#### Prérequis :

##### ➤ **D'ordre pharmacologique :**

- Relation concentration-effet bien définie
- Variabilité inter-individuelle importante
- Variabilité intra-individuelle limitée
- Linéarité de la cinétique
- Concentrations plasmatiques bon reflet de la concentration à la cible
- Faible index thérapeutique

##### ➤ **D'ordre clinique :**

- Index thérapeutique validé par l'expérience clinique
- Concentrations cibles définies avec un niveau de preuve suffisant

##### ➤ **D'ordre analytique :**

- Existence d'une technique de dosage sensible, spécifique, reproductible et adaptable en routine

### E) Synthèse PK :

- Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- Comprendre les phénomènes sous-jacents (ADME)
- Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles
- Etablir la posologie : standard et populations/situations particulières

#### Principaux paramètres :

