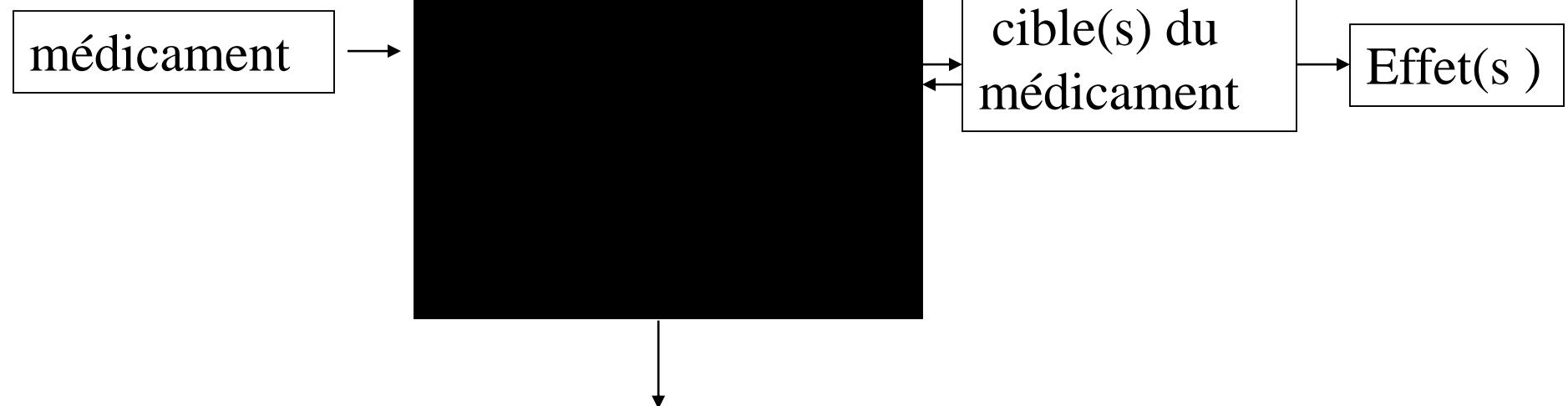


# Devenir du médicament dans l'organisme

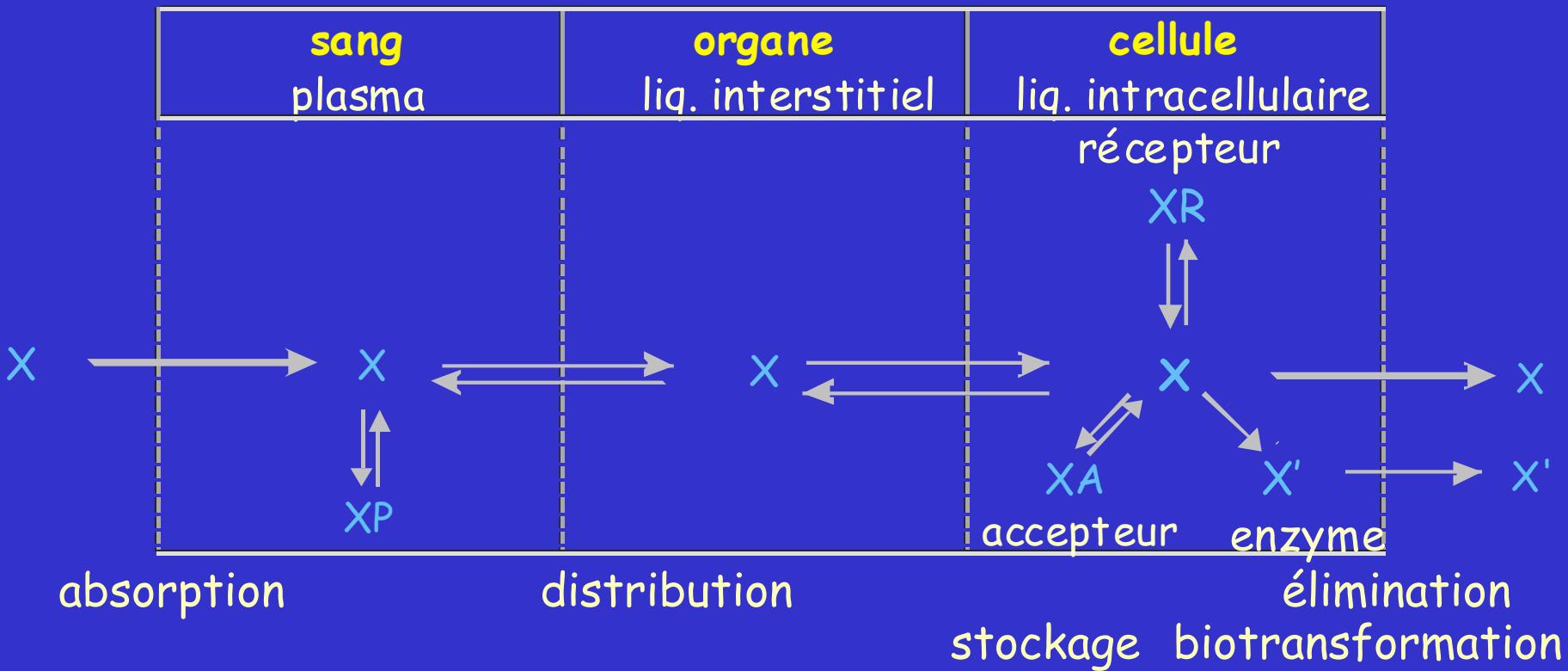
## Paramètres pharmacocinétiques

Master 1  
2022-2023

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



# 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)

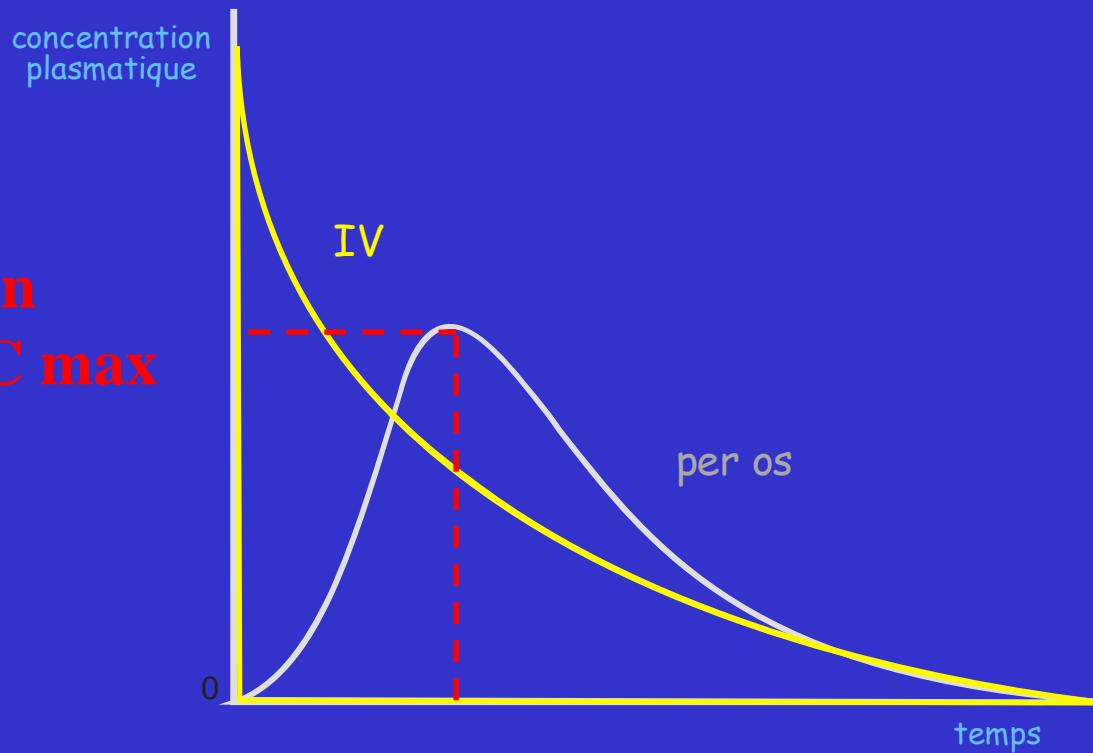
« un médicament absorbé par voie orale peut ne pas être résorbé »

# Absorption

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

# Absorption

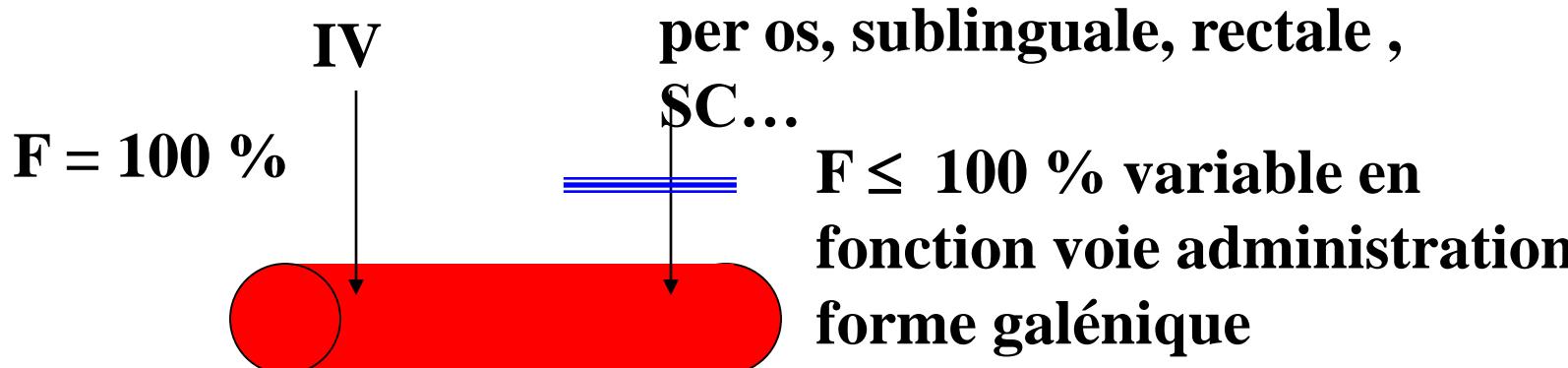
concentration  
maximale = C max



T max = délai pour  
atteindre Cmax

# Biodisponibilité = F

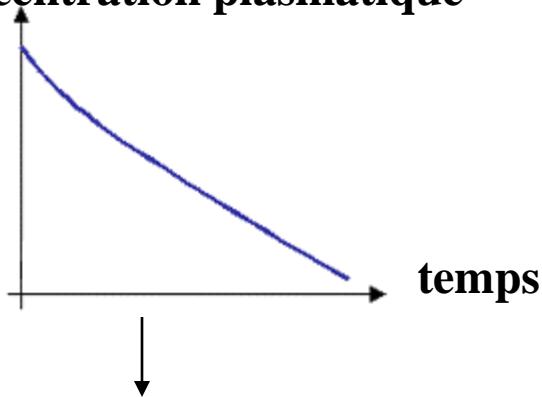
- Après administration, une quantité plus ou moins importante du médicament est **biologiquement disponible** = fraction du médicament qui atteint la circulation générale



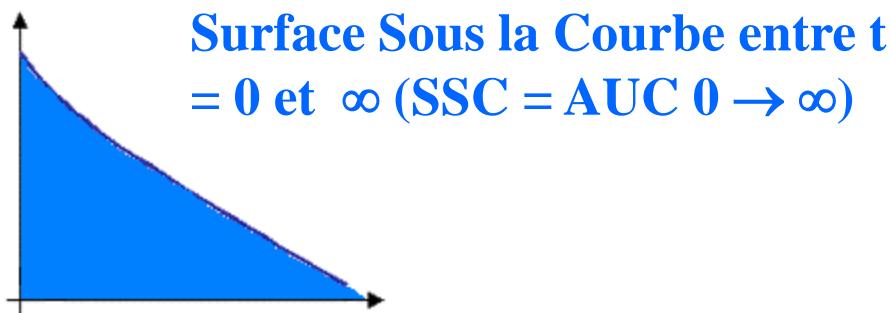
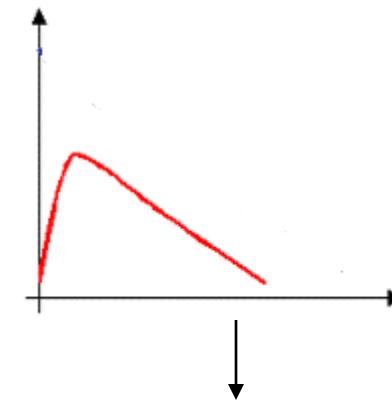
# Comment calculer F ?

IV

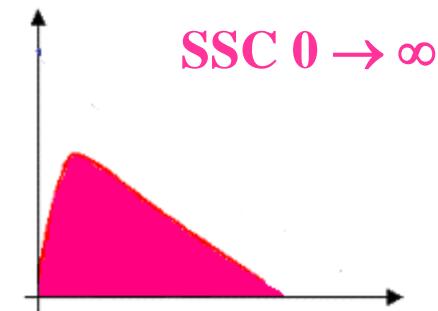
Concentration plasmatique



Autre voie Ex: per os



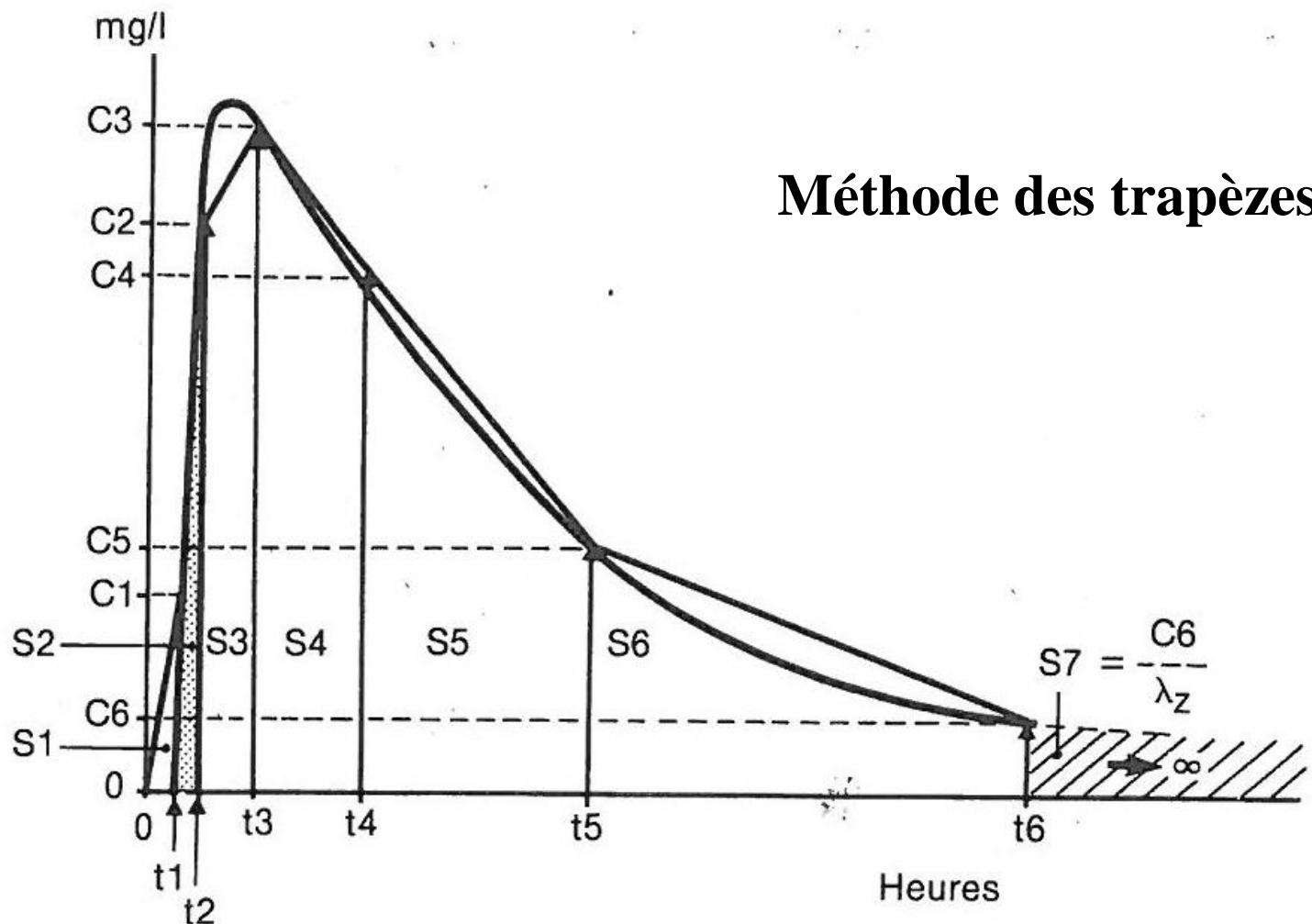
Surface Sous la Courbe entre  $t = 0$  et  $\infty$  (SSC = AUC  $0 \rightarrow \infty$ )



SSC  $0 \rightarrow \infty$

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

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



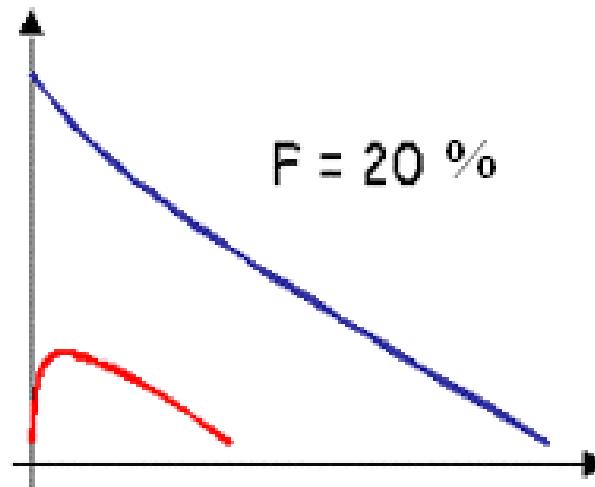
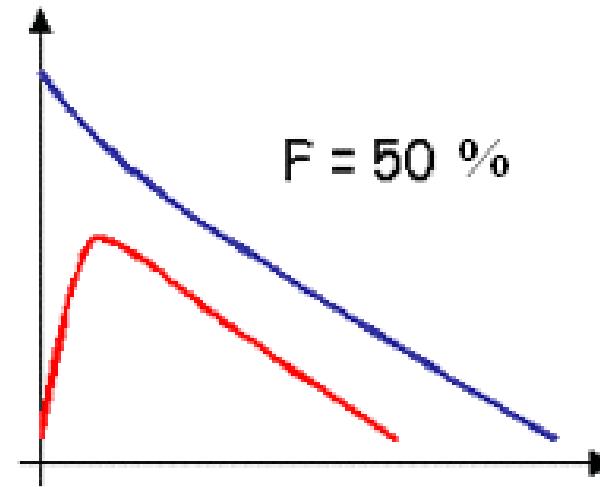
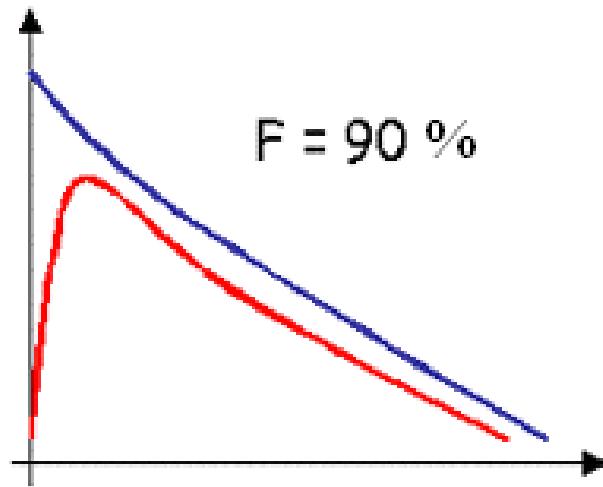
$$\text{SSC} = \text{AUC} = S_1 + S_2 + S_3 + \dots + S_7 \quad (\text{h} \times \text{mg/l})$$

$$S_1 = (T_1 - T_0) \times (C_1 + C_0)/2 = T_1 \times C_1/2$$

$$S_2 = (T_2 - T_1) \times (C_2 + C_1)/2$$

$S_3 \dots$

## Exemples pour une même dose par voie IV et per os



— IV

— per os

# A quoi ça sert ?

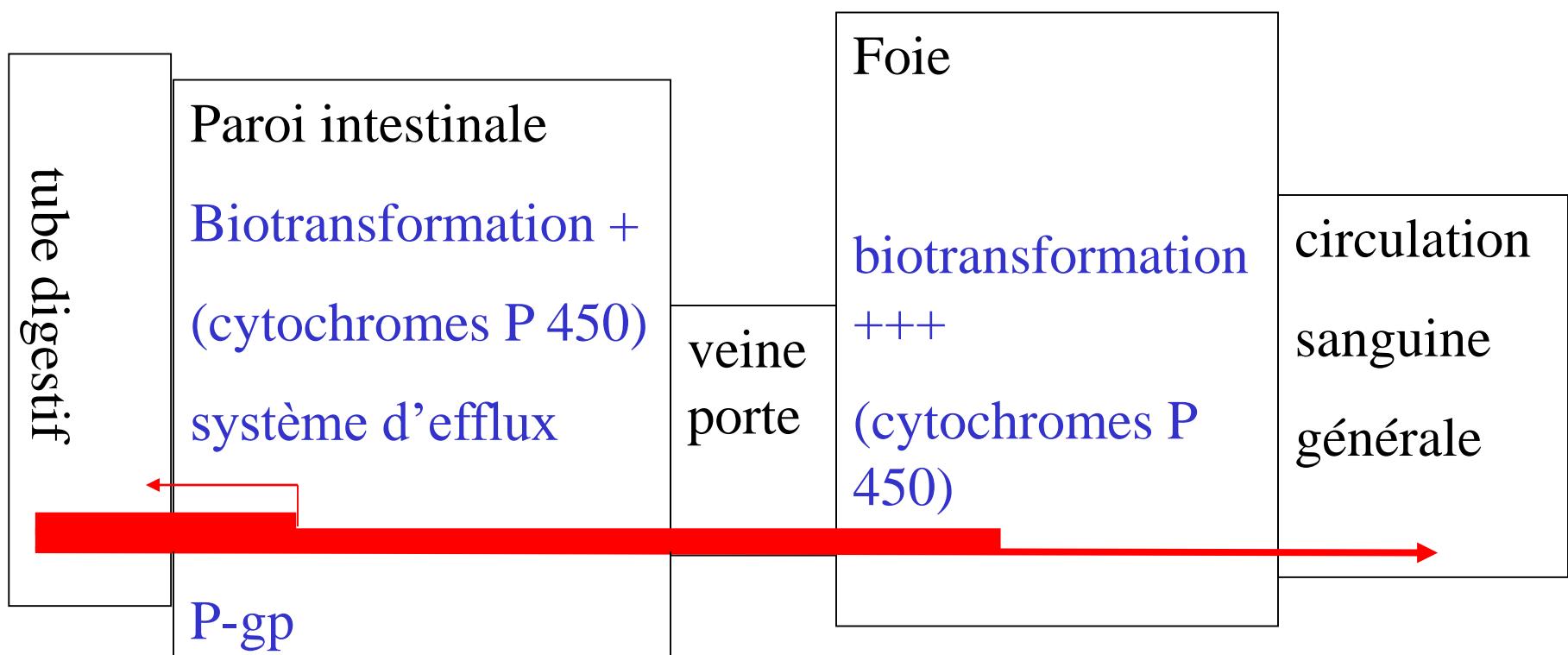
⇒ Comparaison des voies d'administration ou de formes galéniques administrées par la même voie

- **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<sup>er</sup> passage hépatique (effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique) »



Biotransformation : inactivation

activation des pro-médicaments

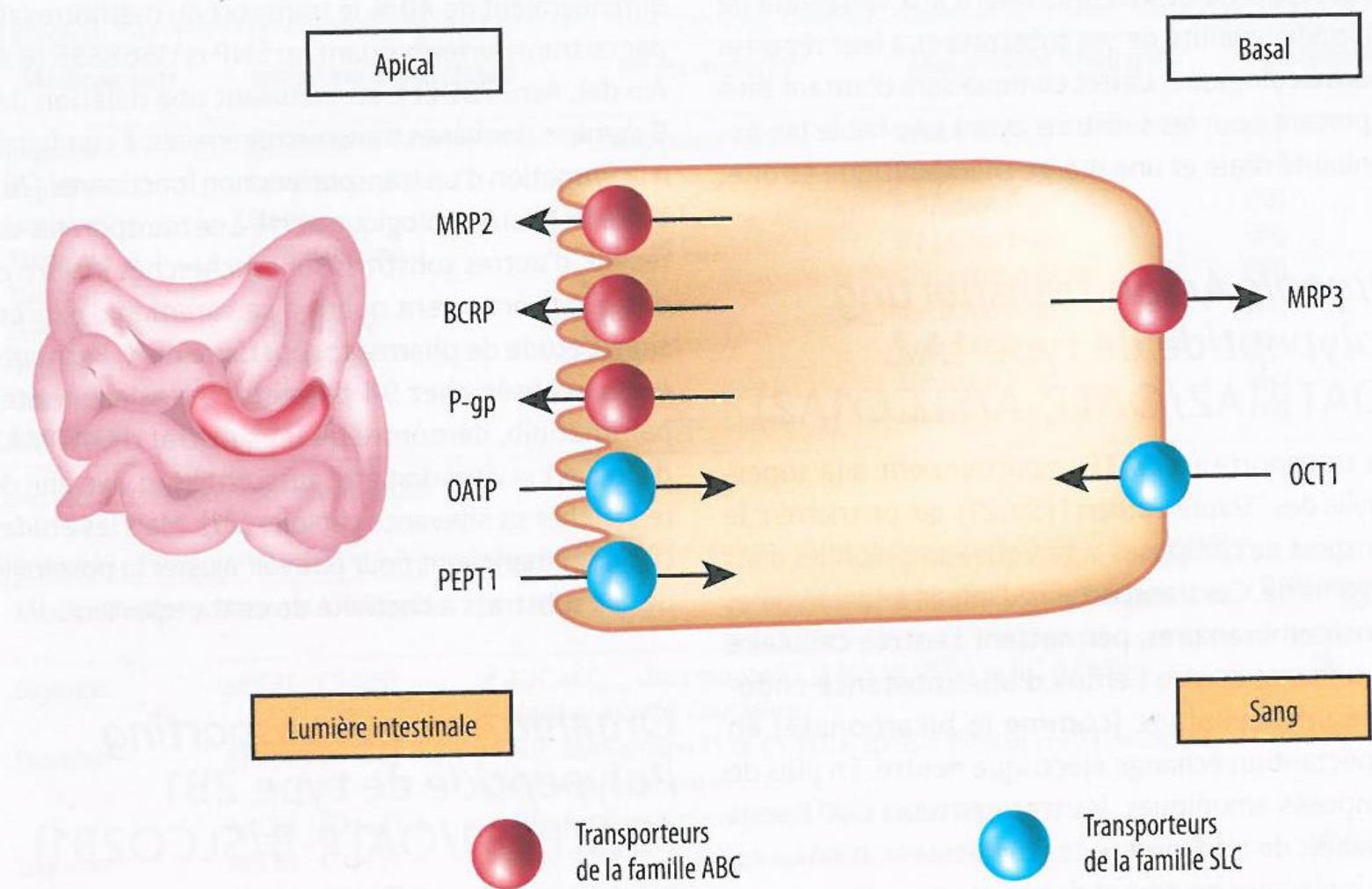
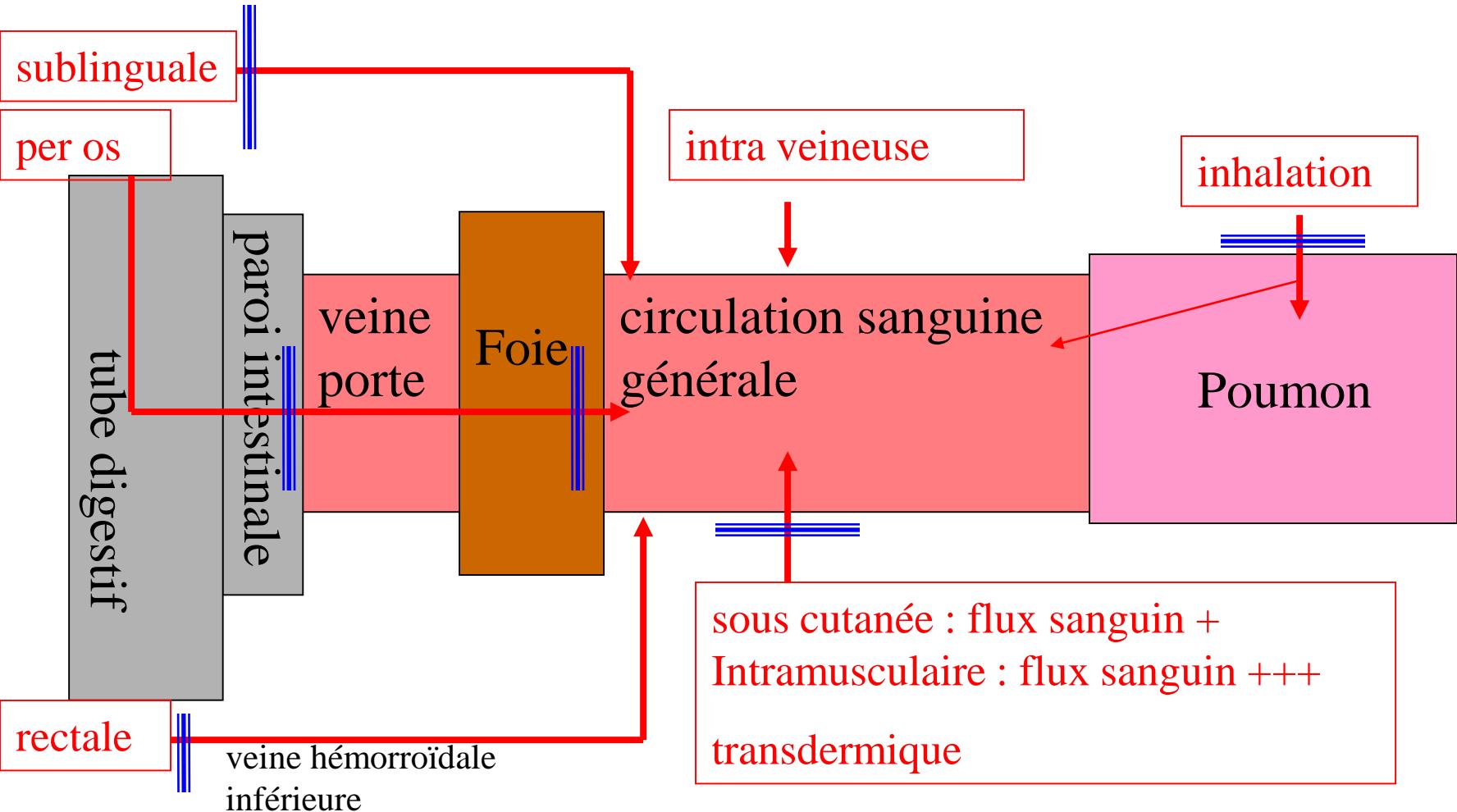


Figure. Représentation des transporteurs de médicaments présents au niveau de l'épithélium intestinal.

**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

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

Ex: génériques

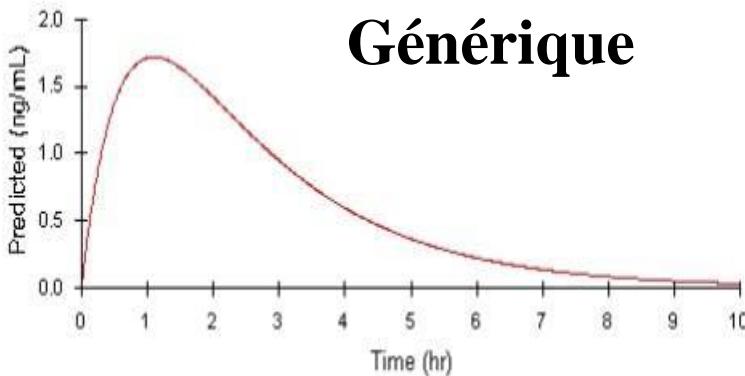
- Schéma général des études de bioéquivalence **moyenne**

-N = minimum 12

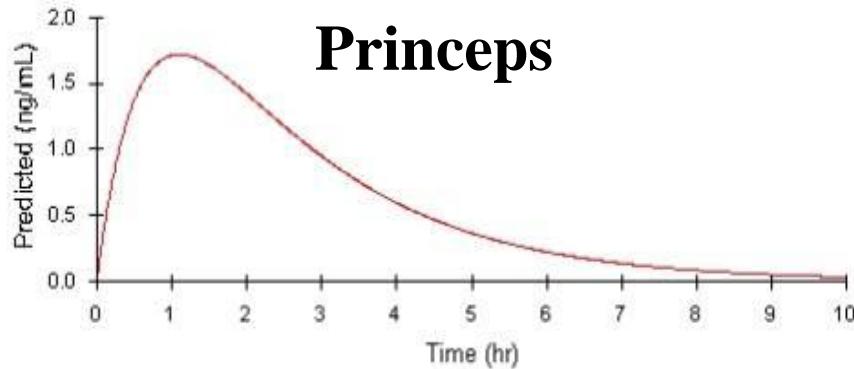
-Volontaires sains, 18-55 ans , BMI 18,5-30 Kg/m<sup>2</sup>, 2 sexes (sauf exception) , non fumeur ( si fumeur sujet identifié et conséquences discutées), aucun alcool ou stupéfiants

-**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



**Générique**



**Princeps**

**Période 1**

**AUC 1**

**Cmax 1**

**Période 2**

**AUC 2**

**Cmax 2**

**Paramètres  
exposition**

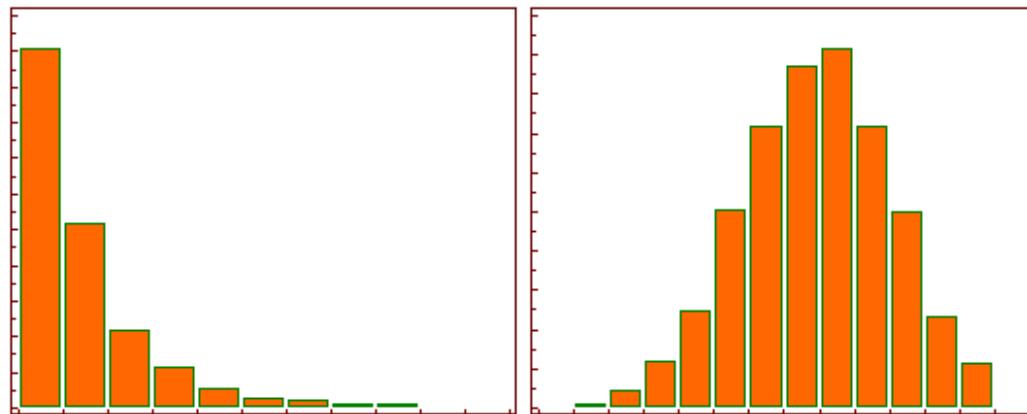
**Rapports AUC 1 /AUC2 et Cmax 1 /Cmax 2 pour chaque patient**

⇒ 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 =  $x$

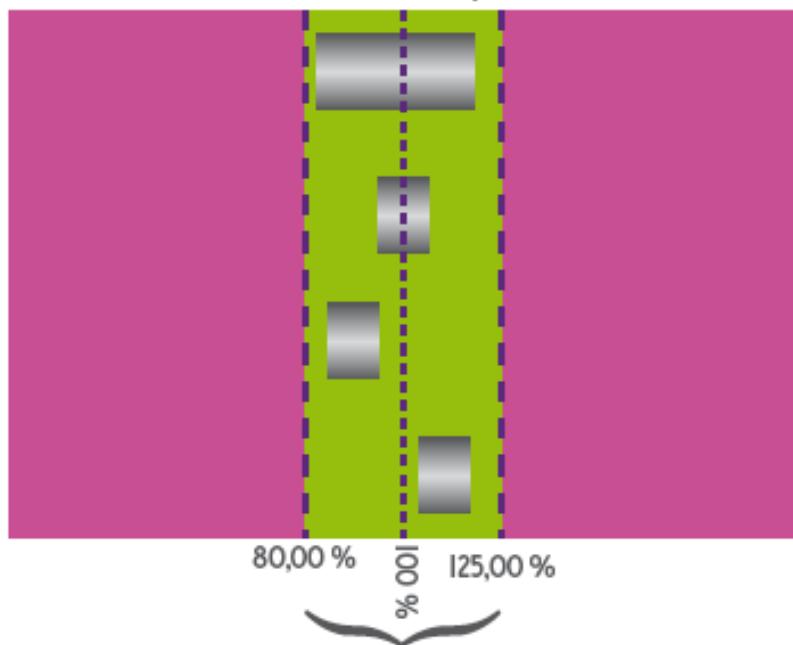
Transformed number  $x' = \log_{10}(x)$

Backtransformed number =  $10^{x'}$

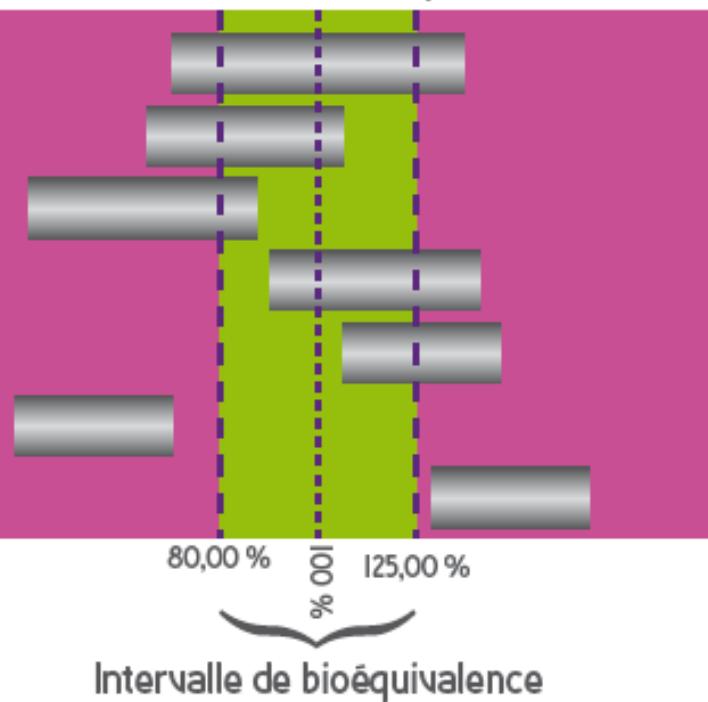
Note

- The backtransformed mean is named the Geometric mean.

Formulations bioéquivalentes



Formulations bio-inéquivalentes



# 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 (%)
$AUC_{0-72\text{adj}}$ (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			

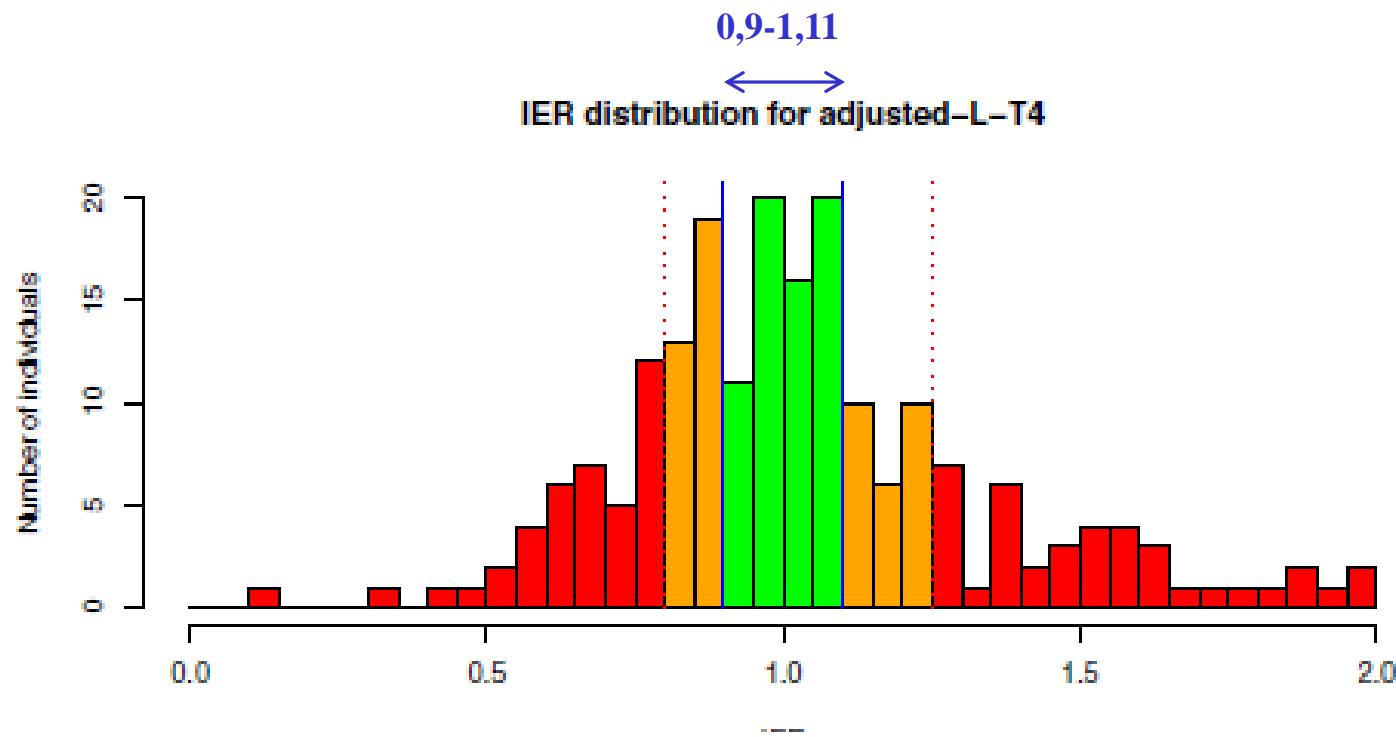
CI = Confidence Interval; CV% = Coefficient of Variation Percentage; Geo-LSMean= Geometric Least Square Mean;

### *Assessor's comment:*

The 90% confidence intervals for Test/Reference ratios observed for  $AUC_{0-72\text{adj}}$  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

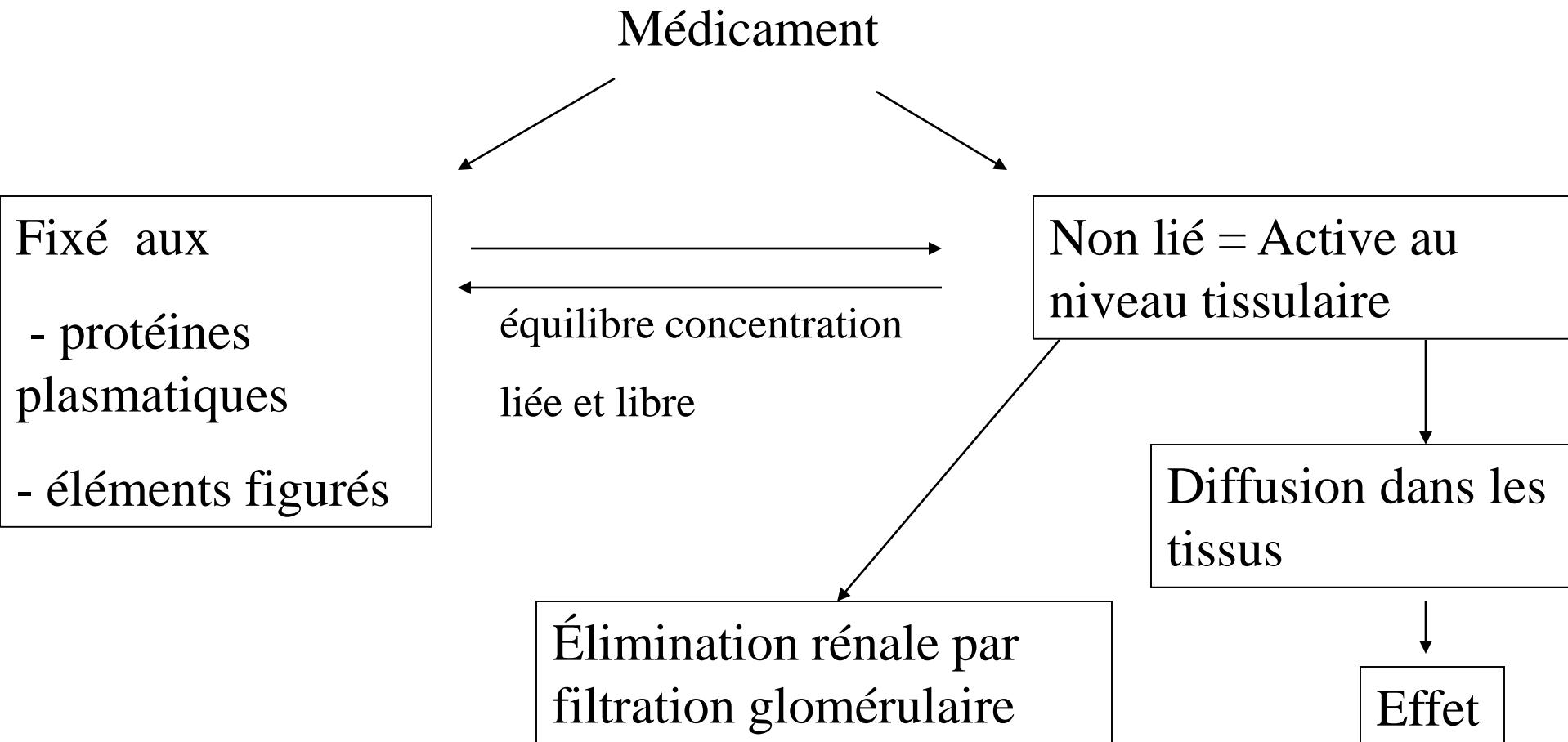
Absorption

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*

⇒ Dysprotéinémie

Ex : malnutrition, grossesse (hypoalbuminémie par dilution)

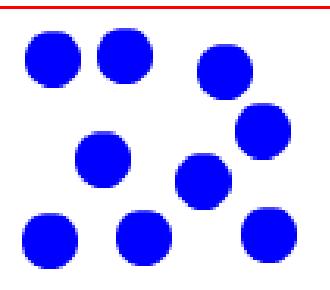
⇒ Interaction médicamenteuse

	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	<b>faible</b>	<b>élevé</b>
Phénomène de saturation	possible	rare
Phénomène d'interaction médicamenteuse	possible	Peu probable

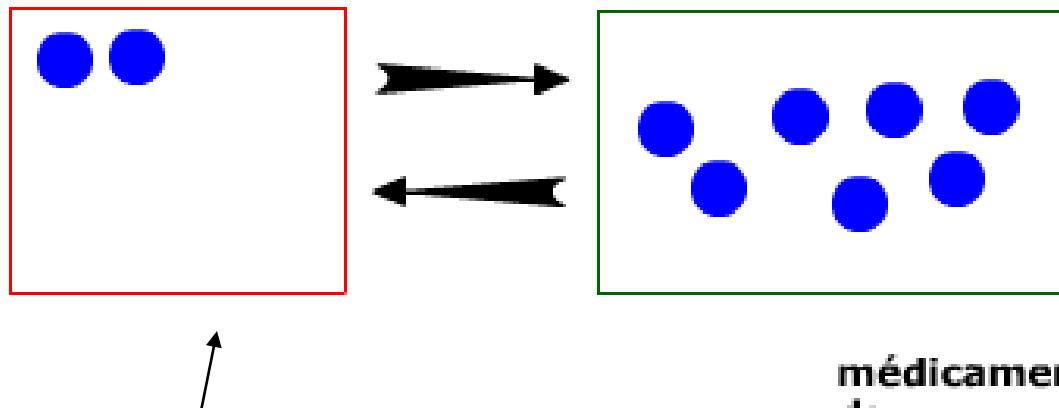
# Volume de distribution ( $V_d$ )

- 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  $V_D = 0,06 \text{ l/kg}$**



**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  $\approx 400\text{L}/70\text{kg}$**

**digoxine**

**0.5 à 0.6 L/kg soit  $\approx 40\text{ L}/70\text{kg}$**

**éthanol**

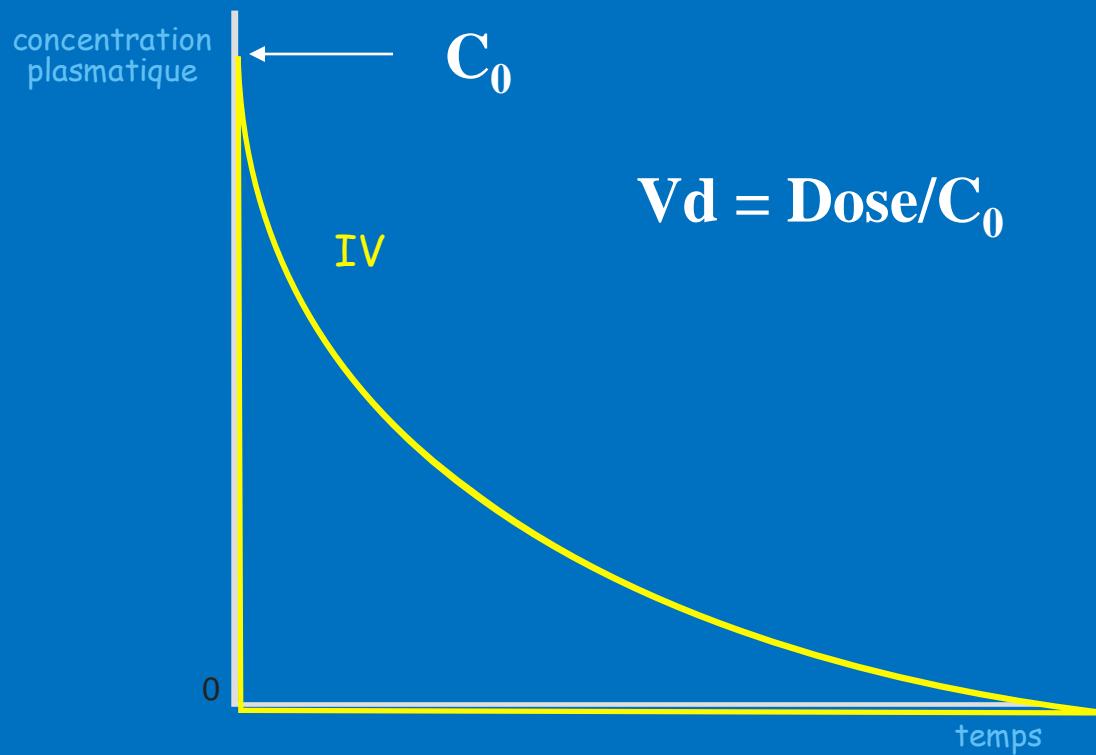
**Eau totale de  
l'organisme**

**volume plasmatique**

**0,06 L/kg soit  $\approx 4 \text{ L}/70\text{kg}$**

## 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)

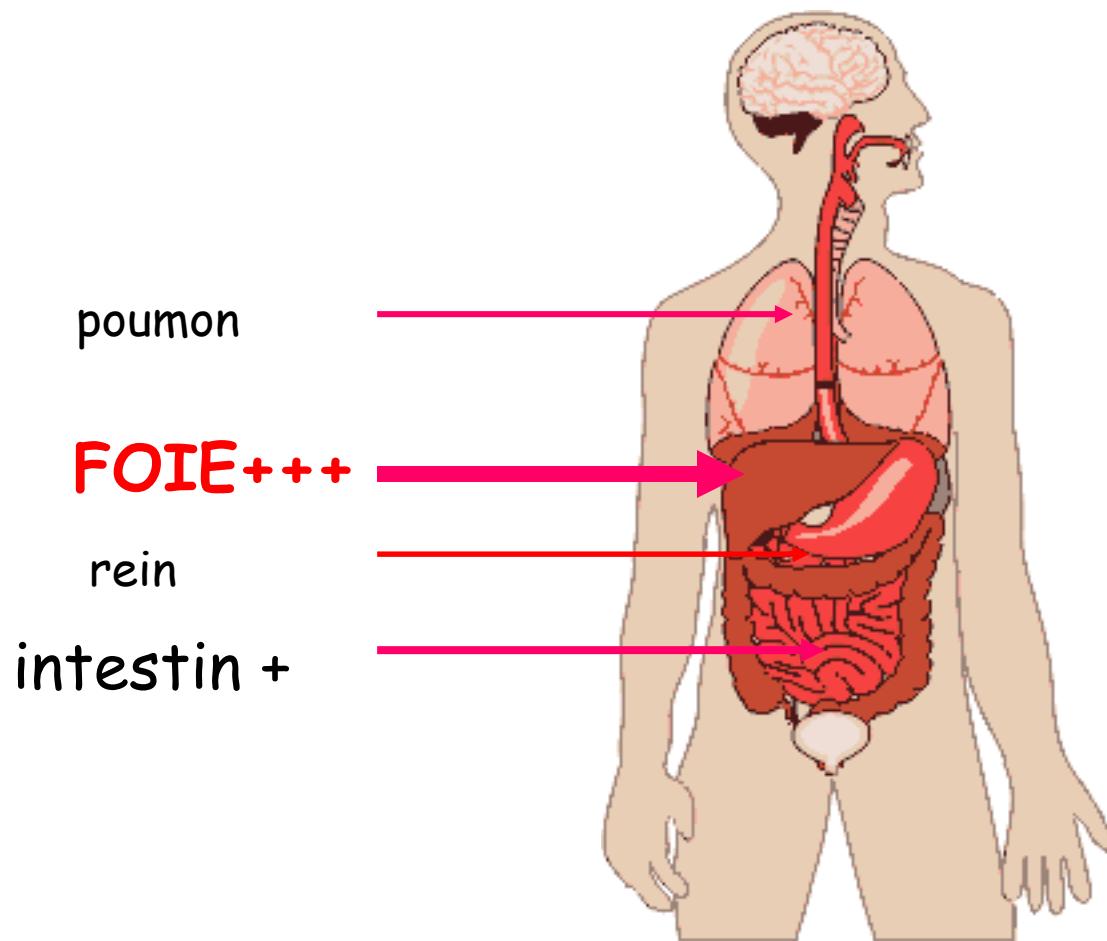
# Pourquoi ?

- 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**

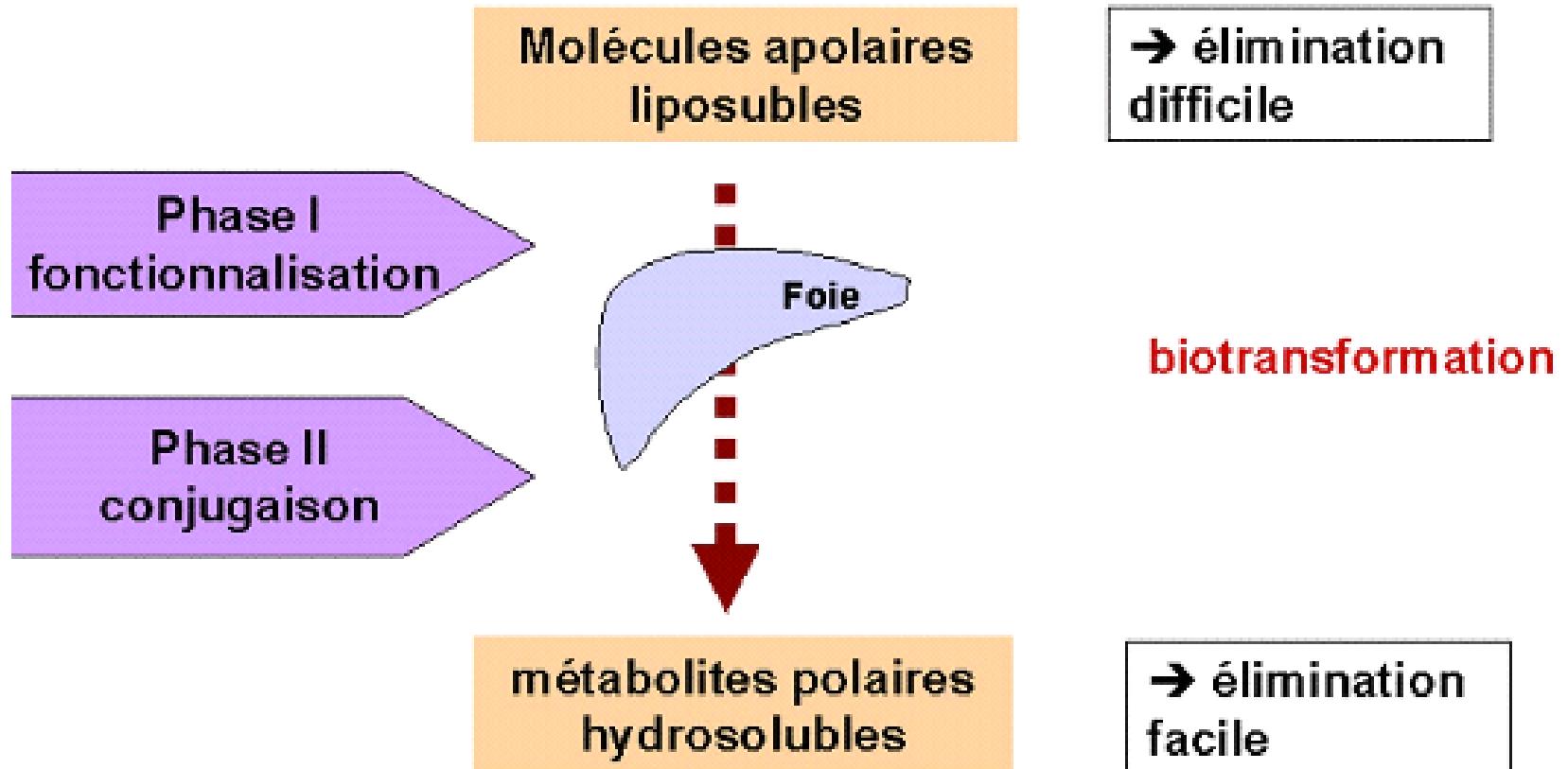
ex : clopidogrel → cytochromes P450 → 2 oxo-clopidogrel

# Où ?

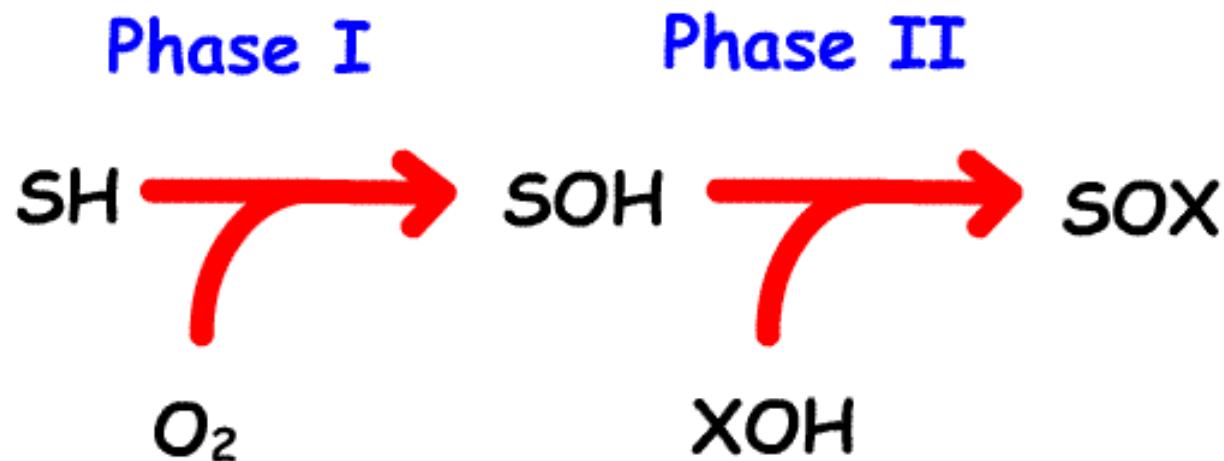


principaux sites de biotransformation

# Comment ?



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



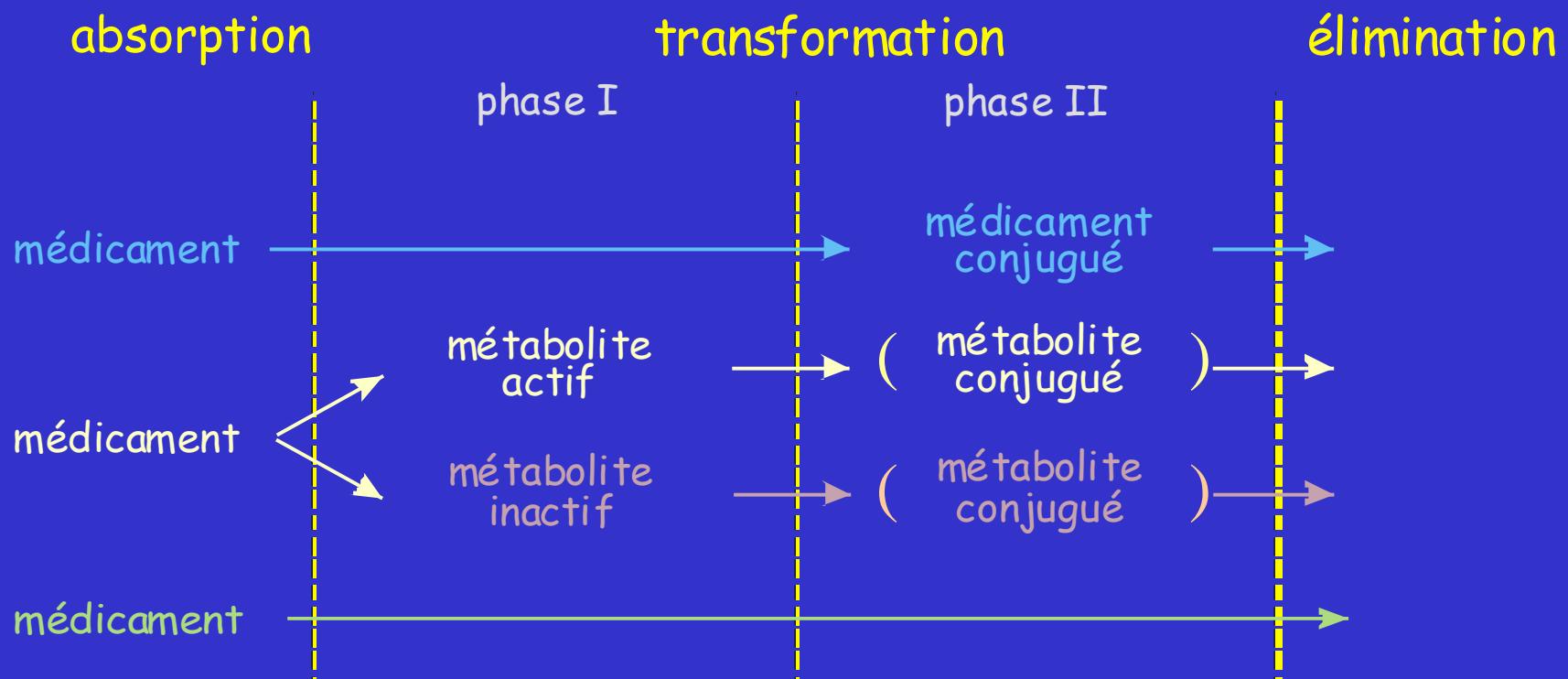
# réactions de fonctionnalisation

- **oxydations**
- hydrolyses
- Réductions

## conjugaisons

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

(0) , 1 ou 2 étapes

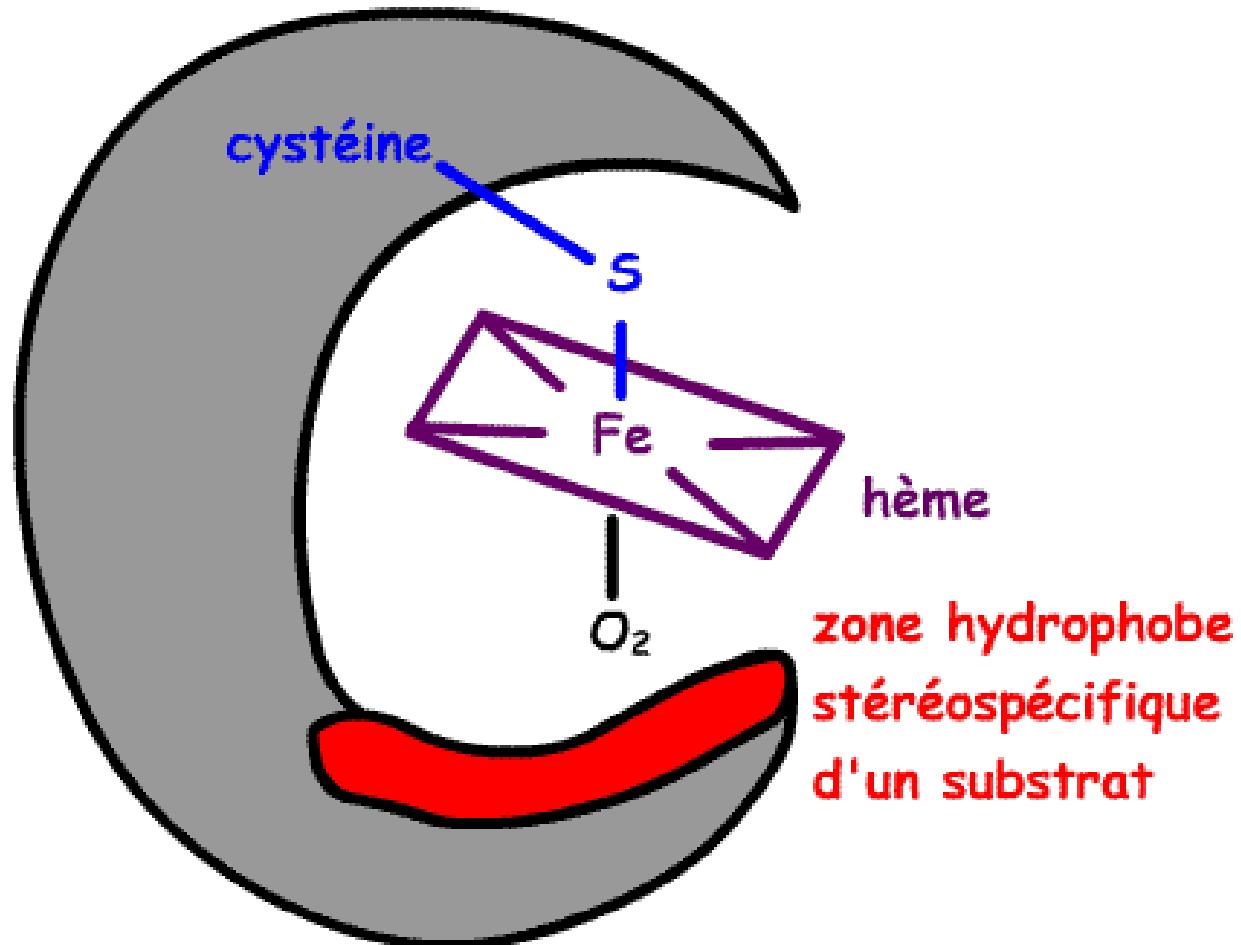


différents systèmes enzymatiques sont impliqués dans la transformation des médicaments,

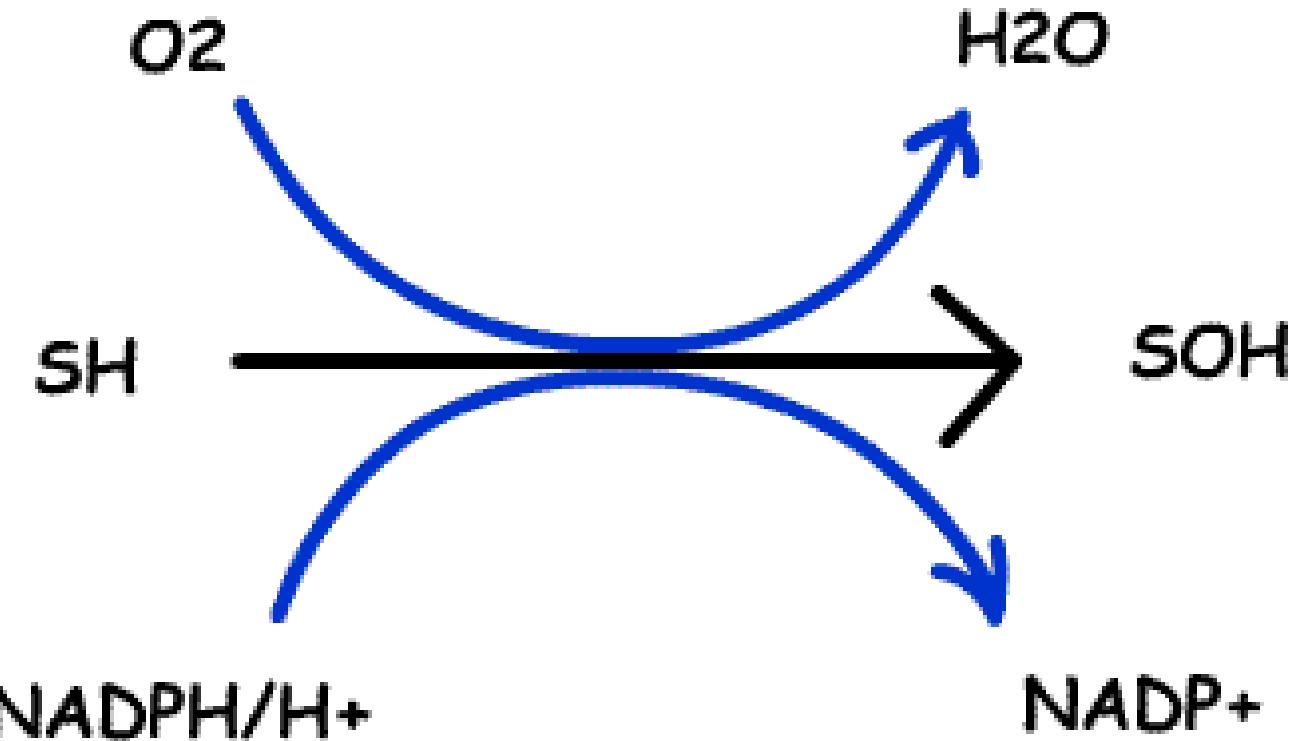
au centre de ce dispositif ( $> 90\%$  des réactions d'oxydation) :

cytochrome P 450

# Cytochrome P 450



# Cytochrome P 450



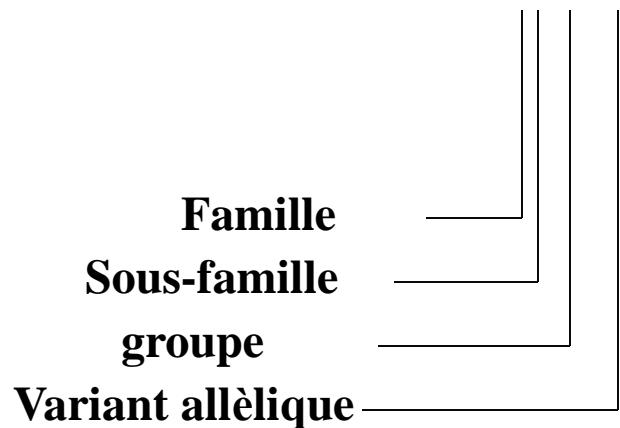
*réaction de mono-oxygénéation*

- 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 %**

<b>CYP2C9</b>	<b>10-20 %</b>
<b>CYP1A2</b>	<b>10-20 %</b>
<b>CYP2E1</b>	<b>10-20 %</b>
<b>CYP2D6</b>	<b>5 %</b>
<b>CYP2A6</b>	<b>5 %</b>
<b>CYP2C8</b>	<b>1-3 %</b>
<b>CYP2C19</b>	<b>1-3 %</b>
<b>CYP2C18</b>	<b>1-3 %</b>
<b>CYP2B6</b>	<b>1 %</b>

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

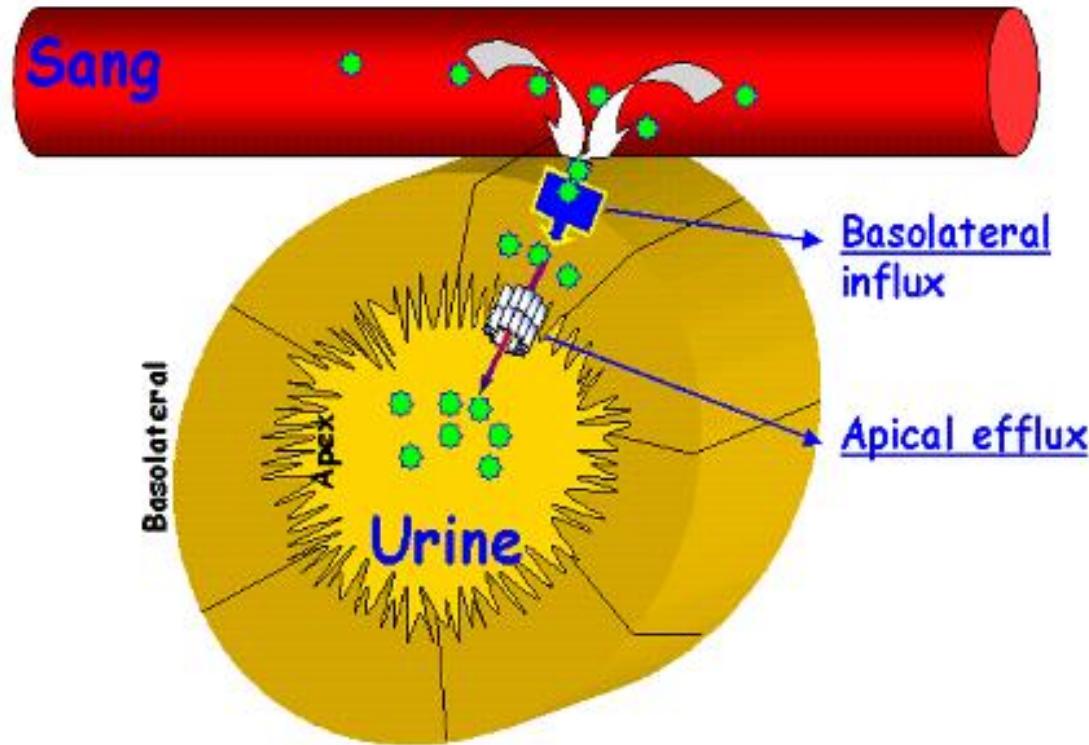
- Disparition du médicament de l'organisme
  - (Métabolisme)
  - Élimination proprement dite = sortie de l'organisme
- Voies d'élimination:
  - Rein : élimination urinaire +++
  - Foie : excrétion biliaire ++
  - Autres (Ac monoclonaux) ...

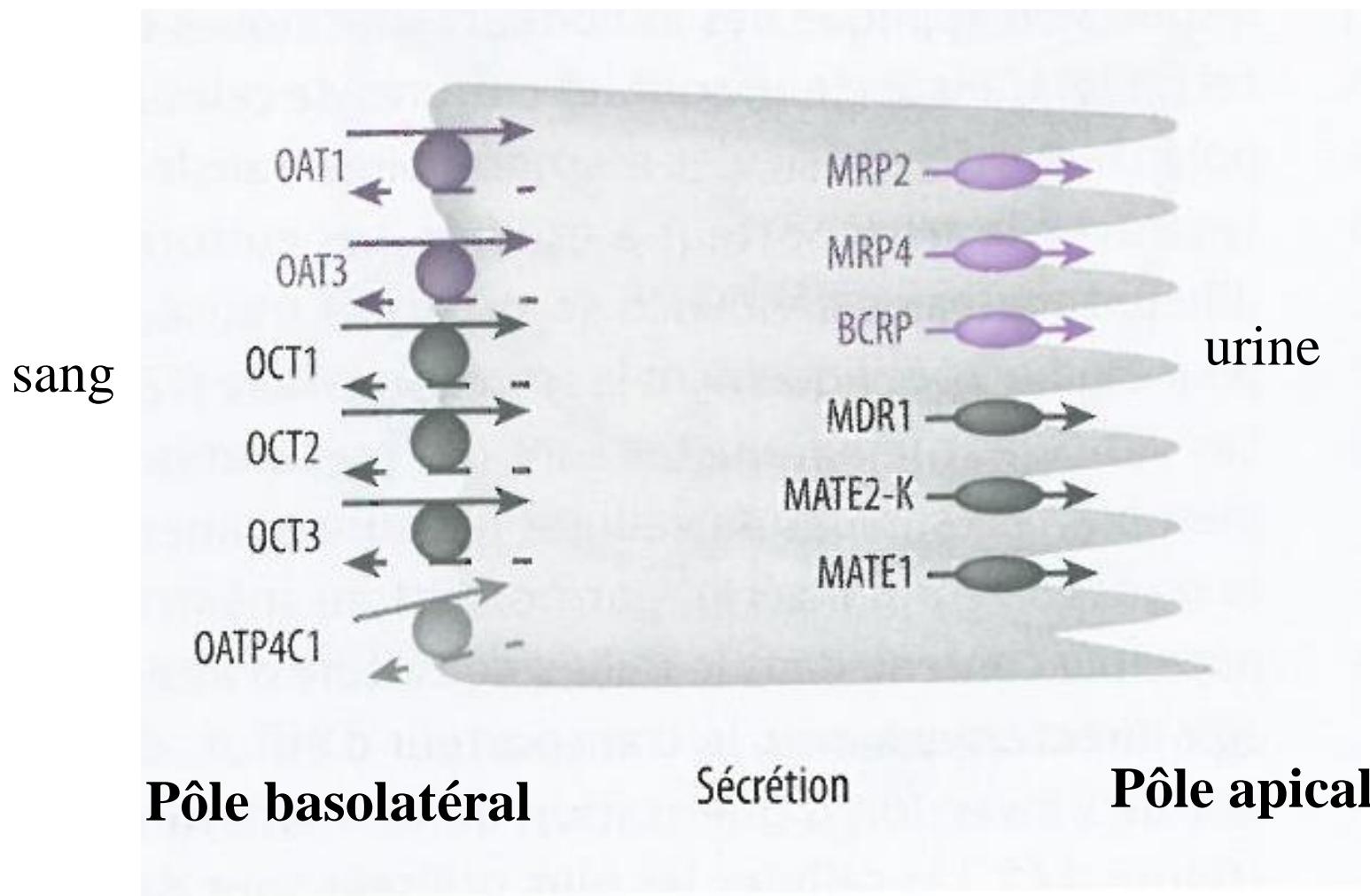
# Elimination rénale

- Filtration glomérulaire
- Réabsorption tubulaire
- Sécrétion tubulaire

$\text{Cl}_{\text{rénale}} (\text{Cl FG} + \text{Cl sécrétion} - \text{Cl réabsorption})$

# Sécrétion tubulaire





**OAT : transporteurs anions organiques**

**OATP : polypeptides transporteurs d'anions organiques**

**OCT : transporteurs de cations organiques**

# Elimination biliaire

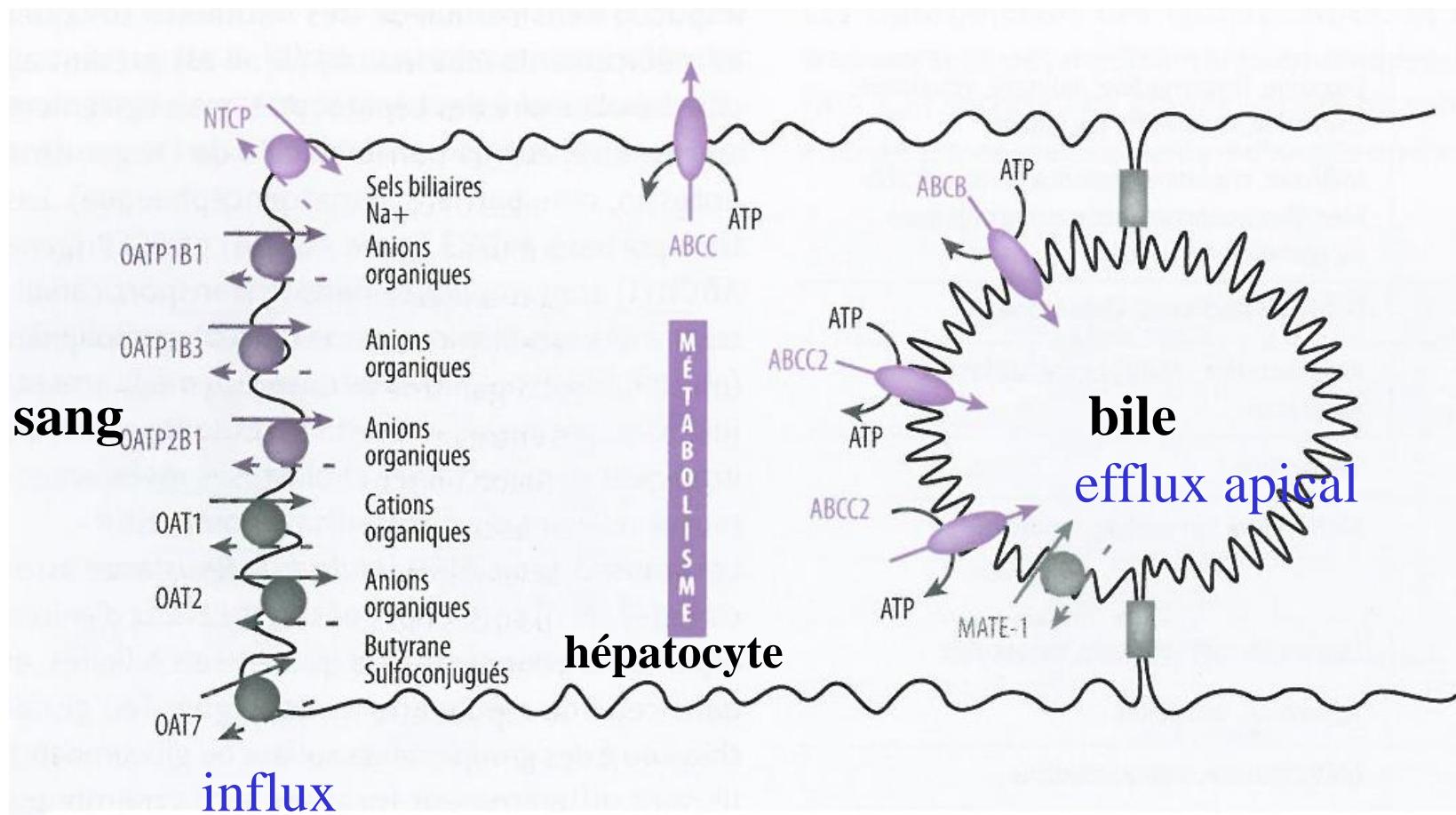
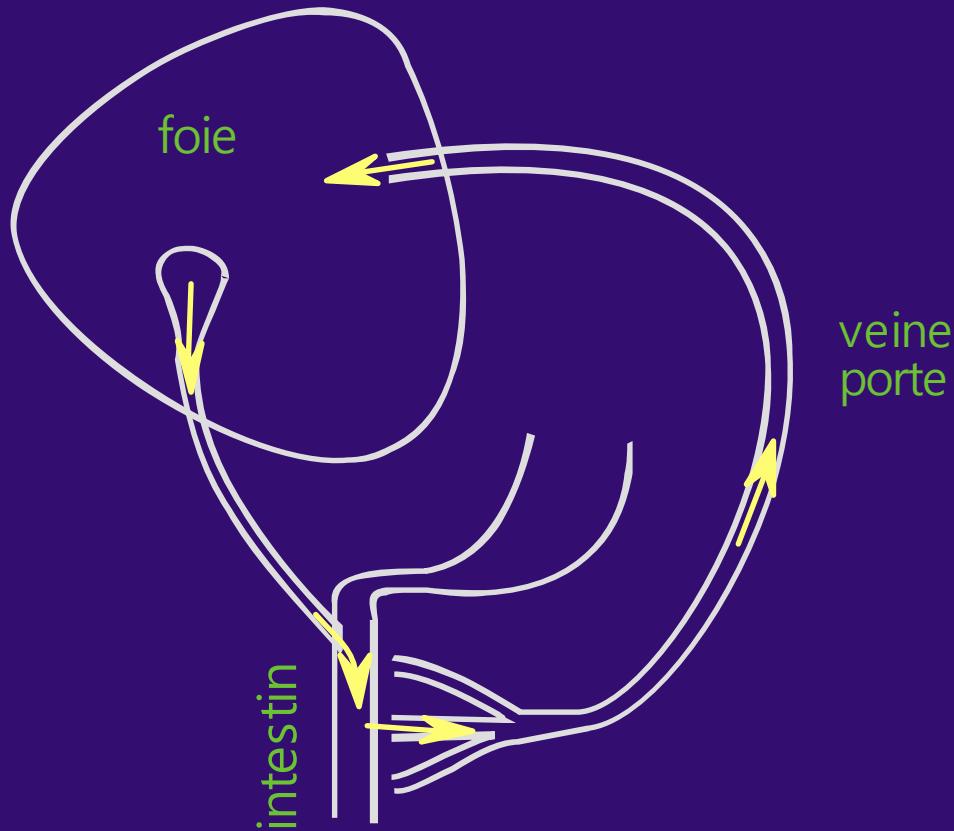


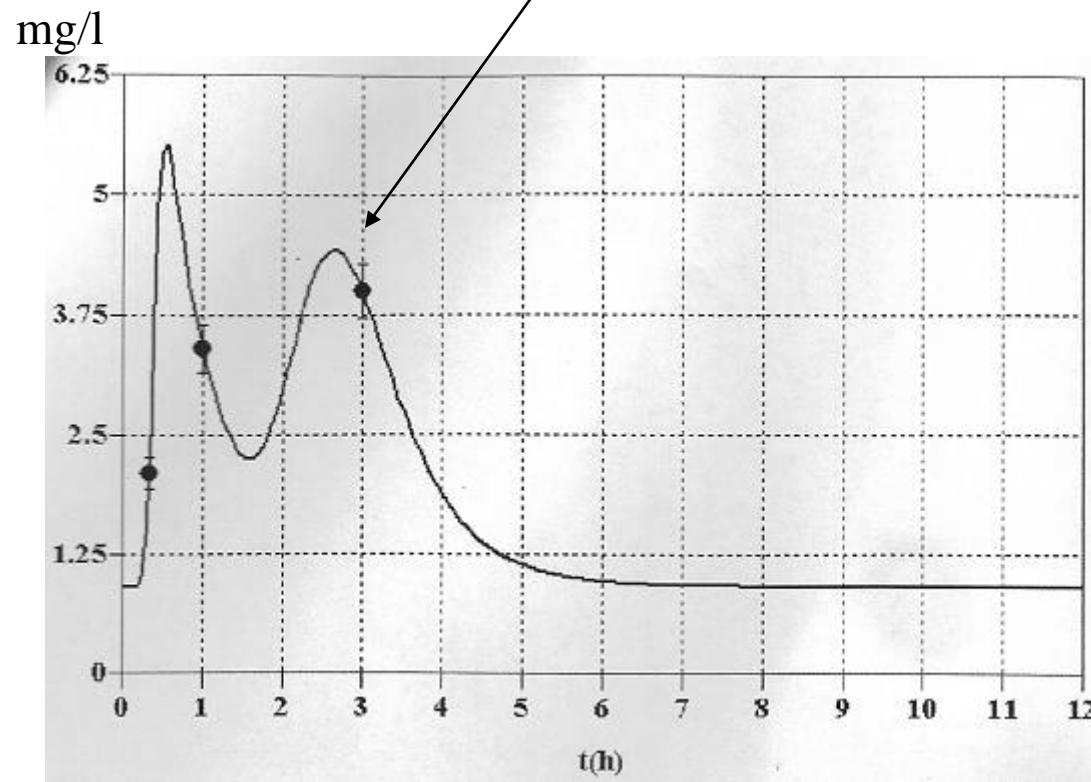
Figure 2. Transporteurs exprimés par les hépatocytes.

- 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



CEH



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)
- $\text{Cl totale} = \text{Cl hépatique} + \text{Cl rénale} (\text{Cl FG} + \text{Cl sécrétion} - \text{Cl réabsorption}) + \dots$

# 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

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

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



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

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

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



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

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



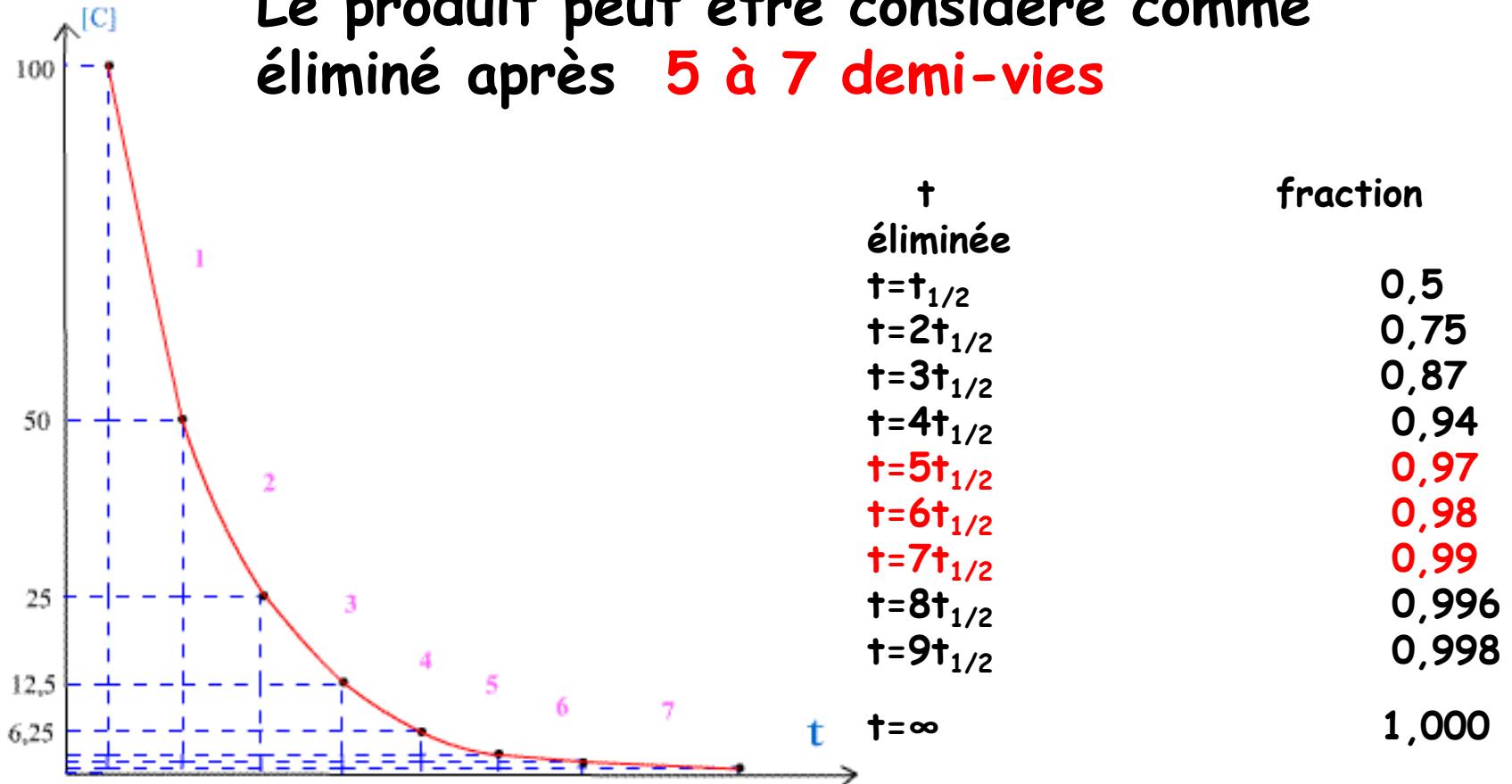
Même temps de demi-vie mais la capacité d'élimination du système (clairance) est 2 fois plus grande

# 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

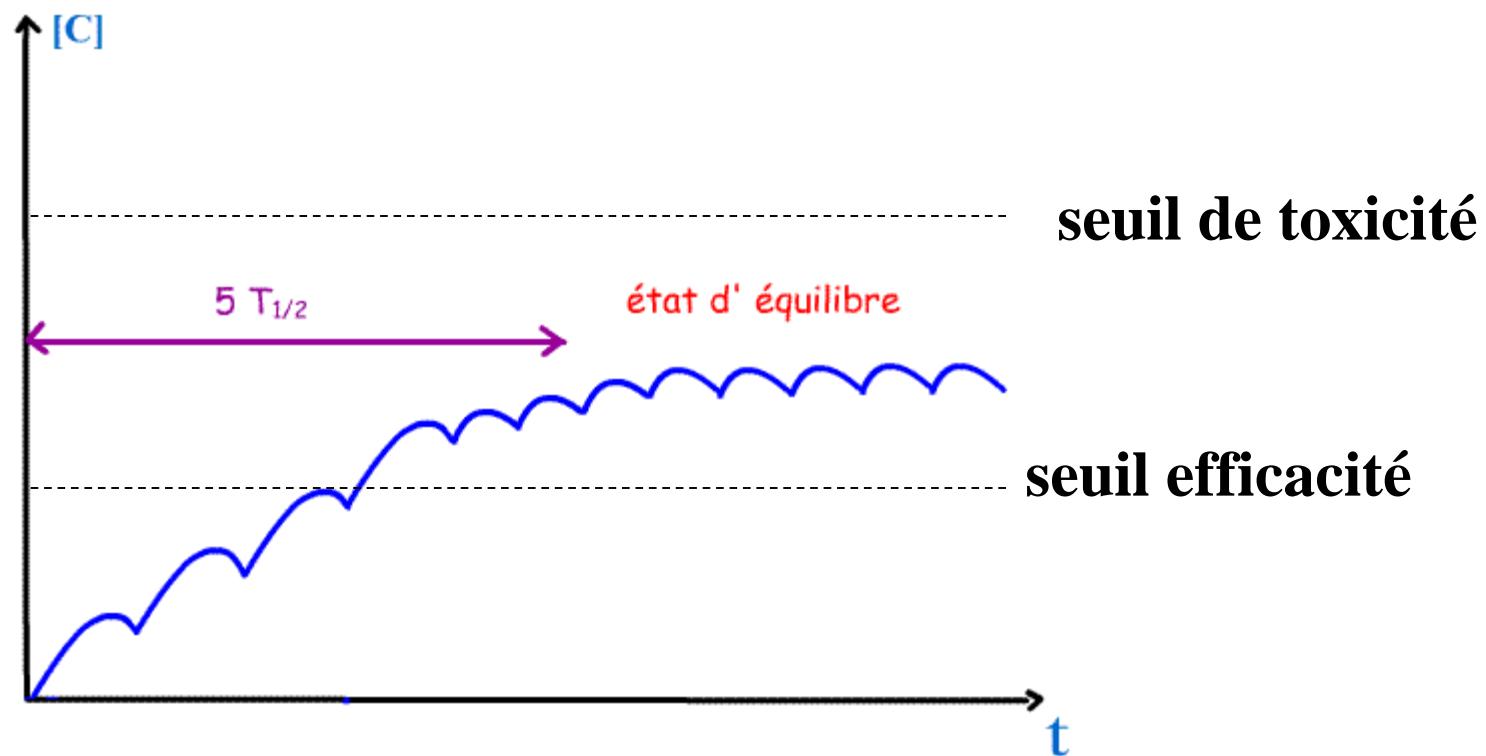
# Durée pour éliminer

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



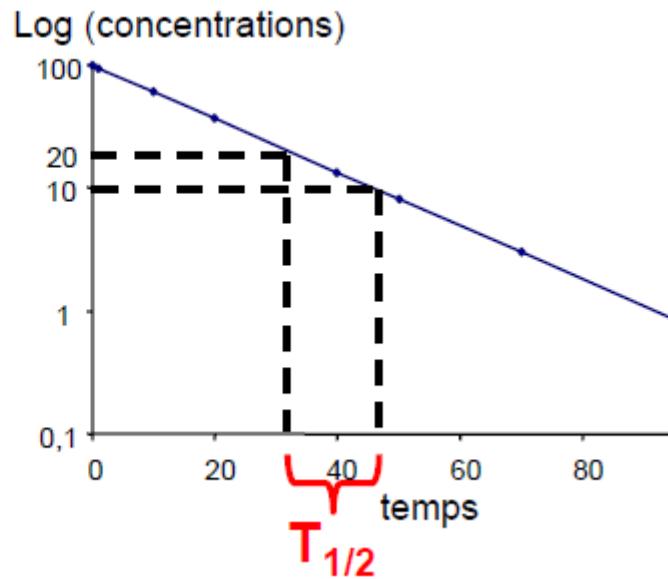
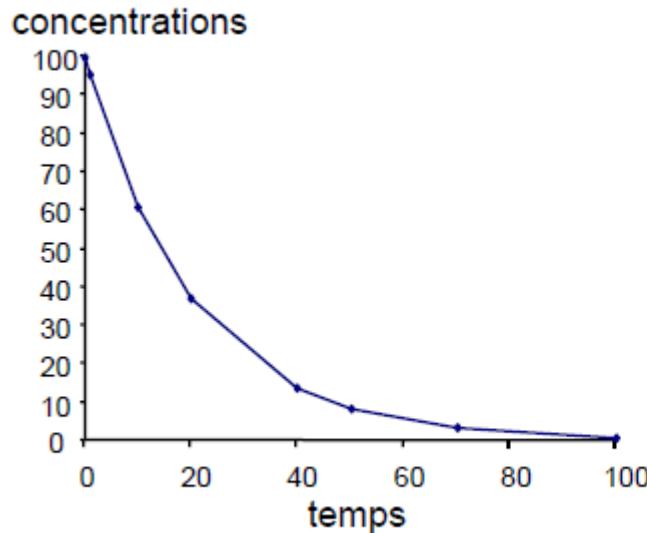
## Administration de doses répétées

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



# Comment calculer T 1/2

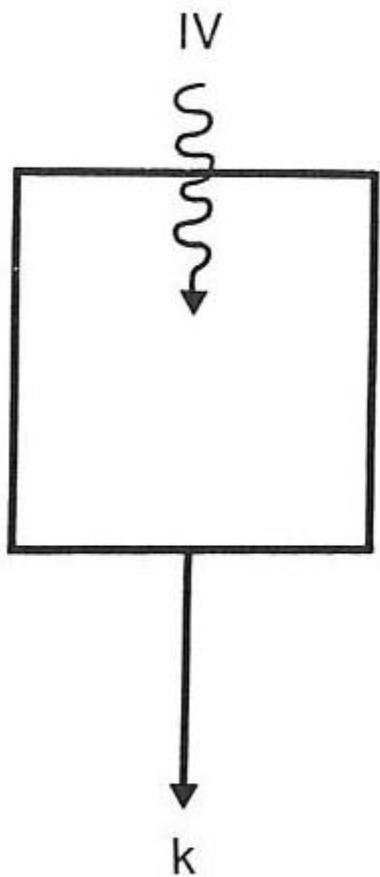
élimination monoexponentielle = 1 compartiment



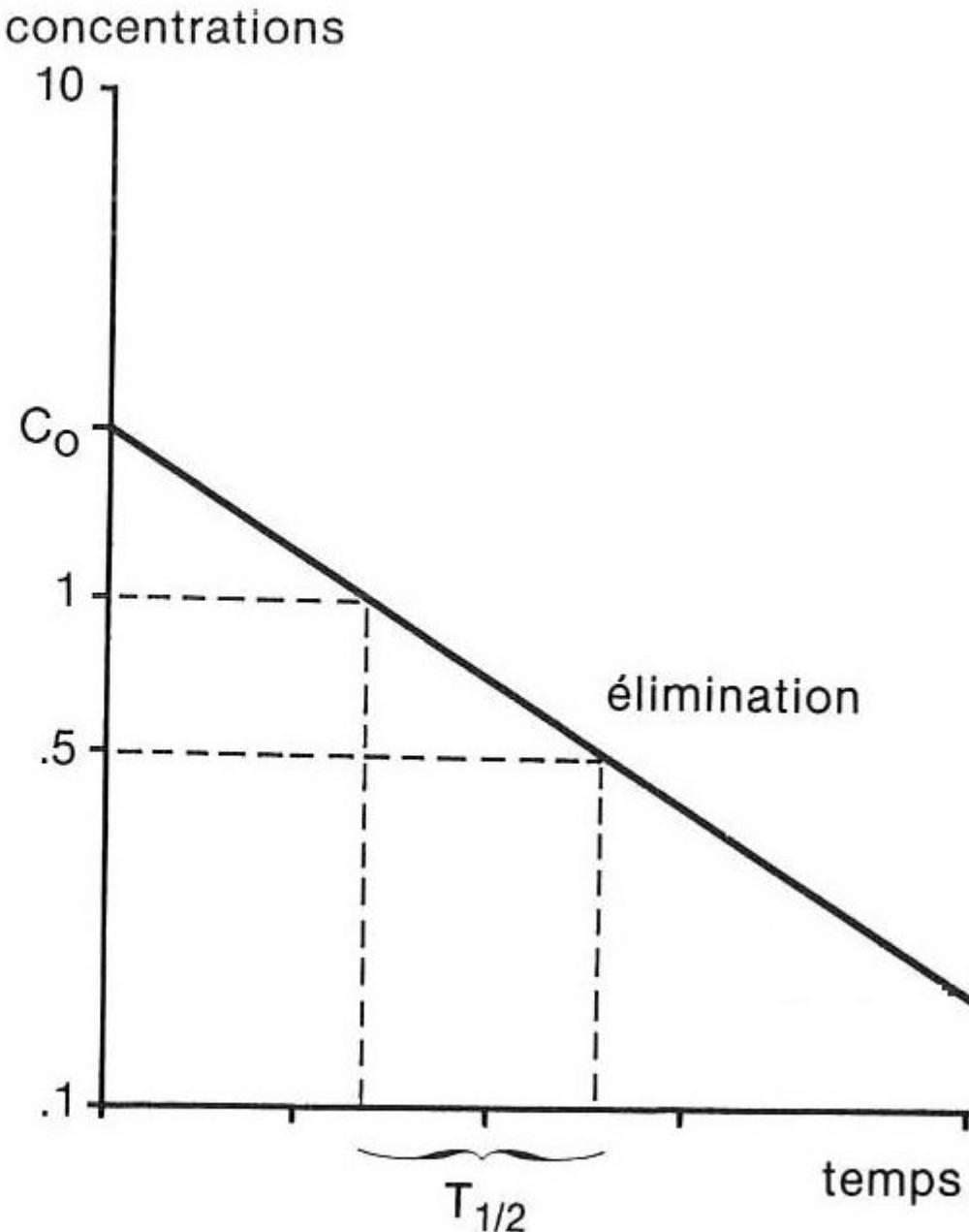
$$C = C_0 \times e^{-ke t} \rightarrow \ln C = \ln [C_0 \times e^{-ke t}] \rightarrow \ln C = \ln C_0 - ke \times t$$

$ke$  = constante d'élimination

## Modèle à un compartiment , IV

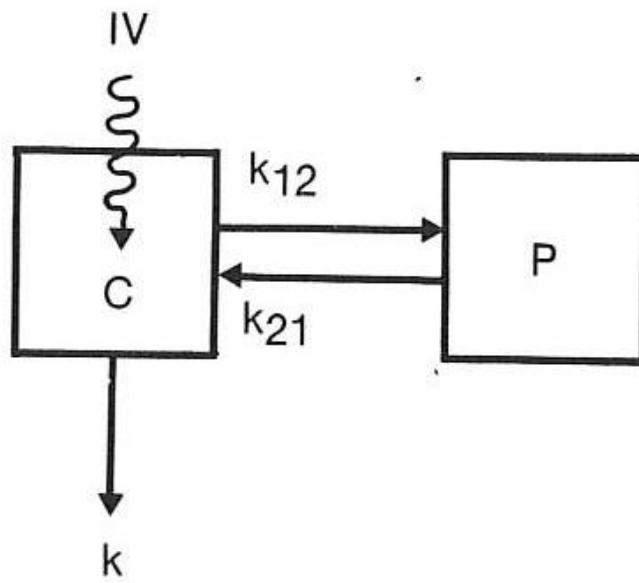


$$C = C_0 \cdot e^{-k t}$$



# Modèle à deux compartiments , IV

B



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

