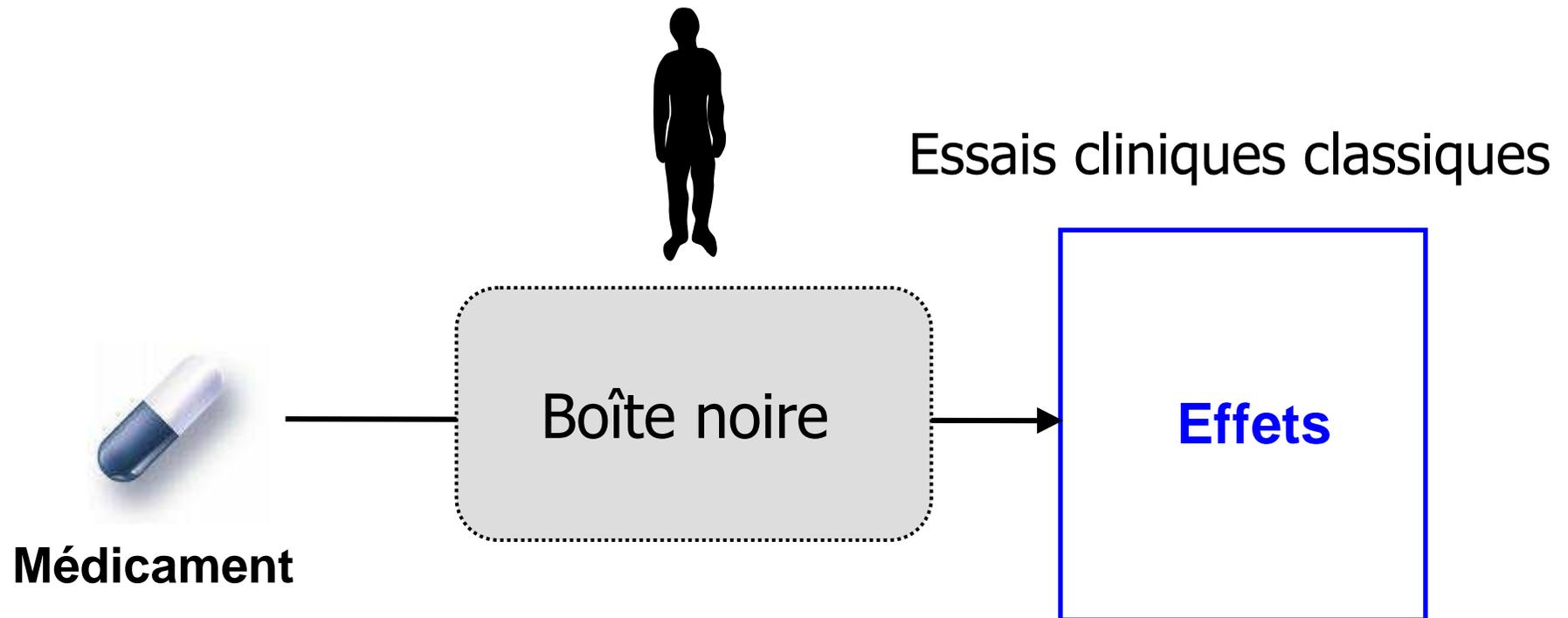


Introduction à la pharmacocinétique

Disponible sur le site

<http://physiologie.envt.fr/spip/spip.php?article117>



Schéma

Posologique :

- dose
- voie d'adm.
- formulation
- fréquence
- durée du traitement...

Exemples:

Digoxine: 0.1-0.25 mg 1x/j
Morphine: 10-50 mg jusqu'à 6x /j

Pharmacodynamie (PD)

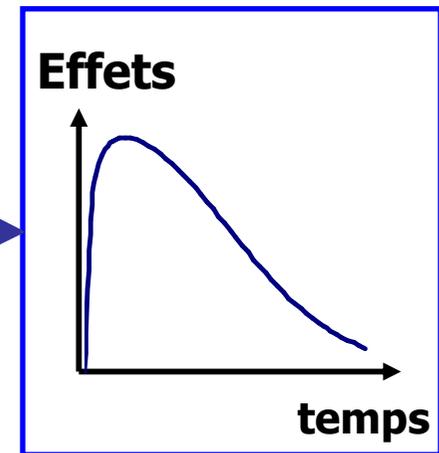
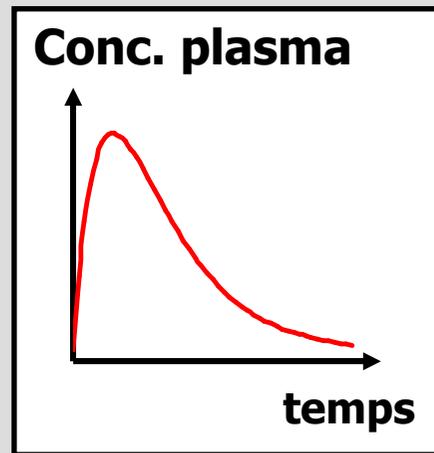
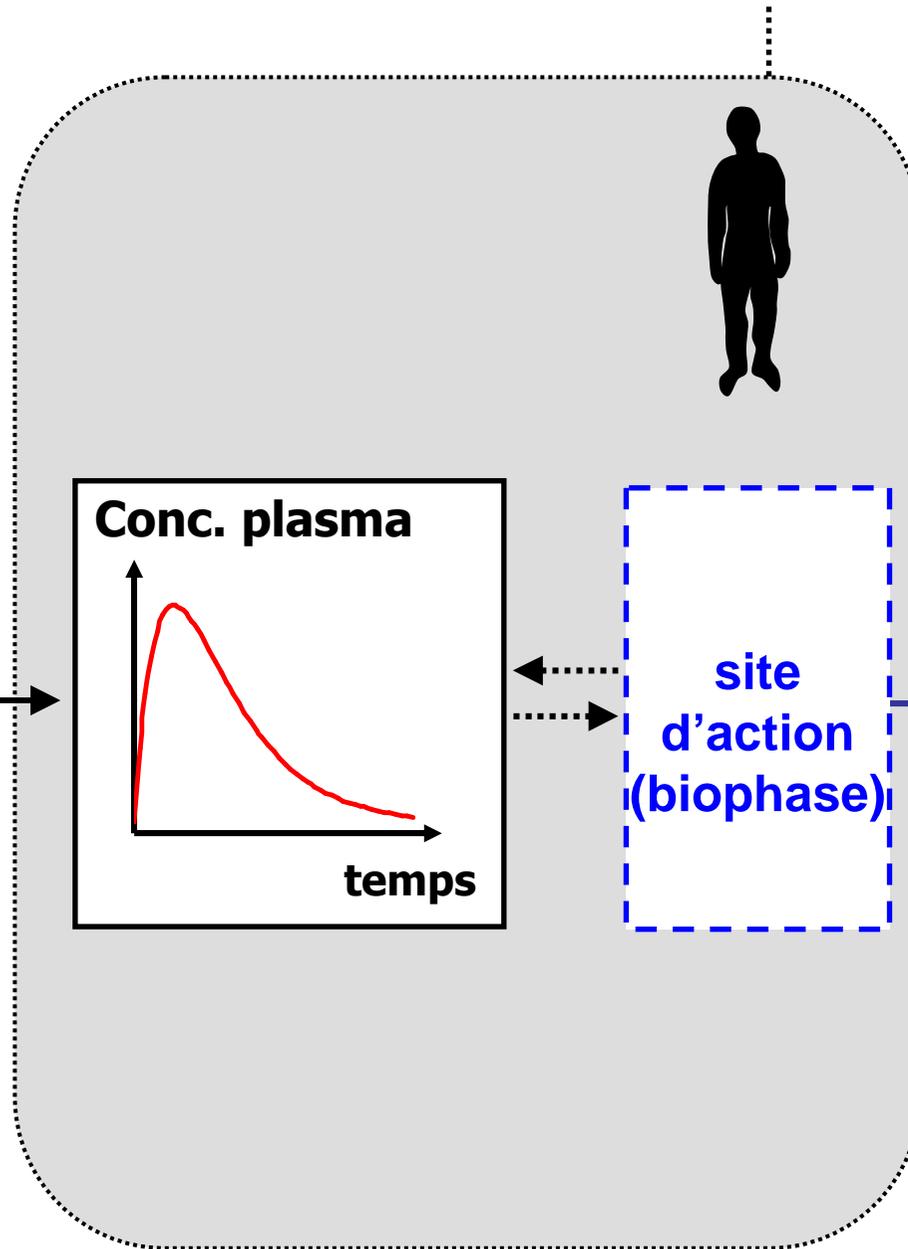


Médicament

Schéma

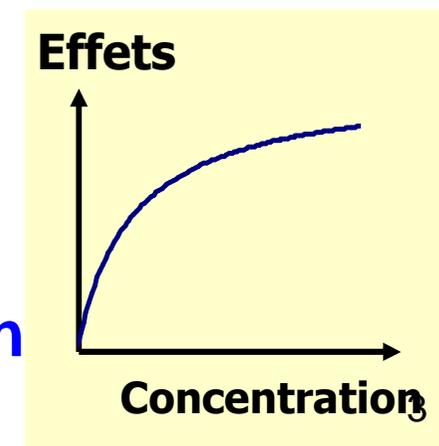
Posologique :

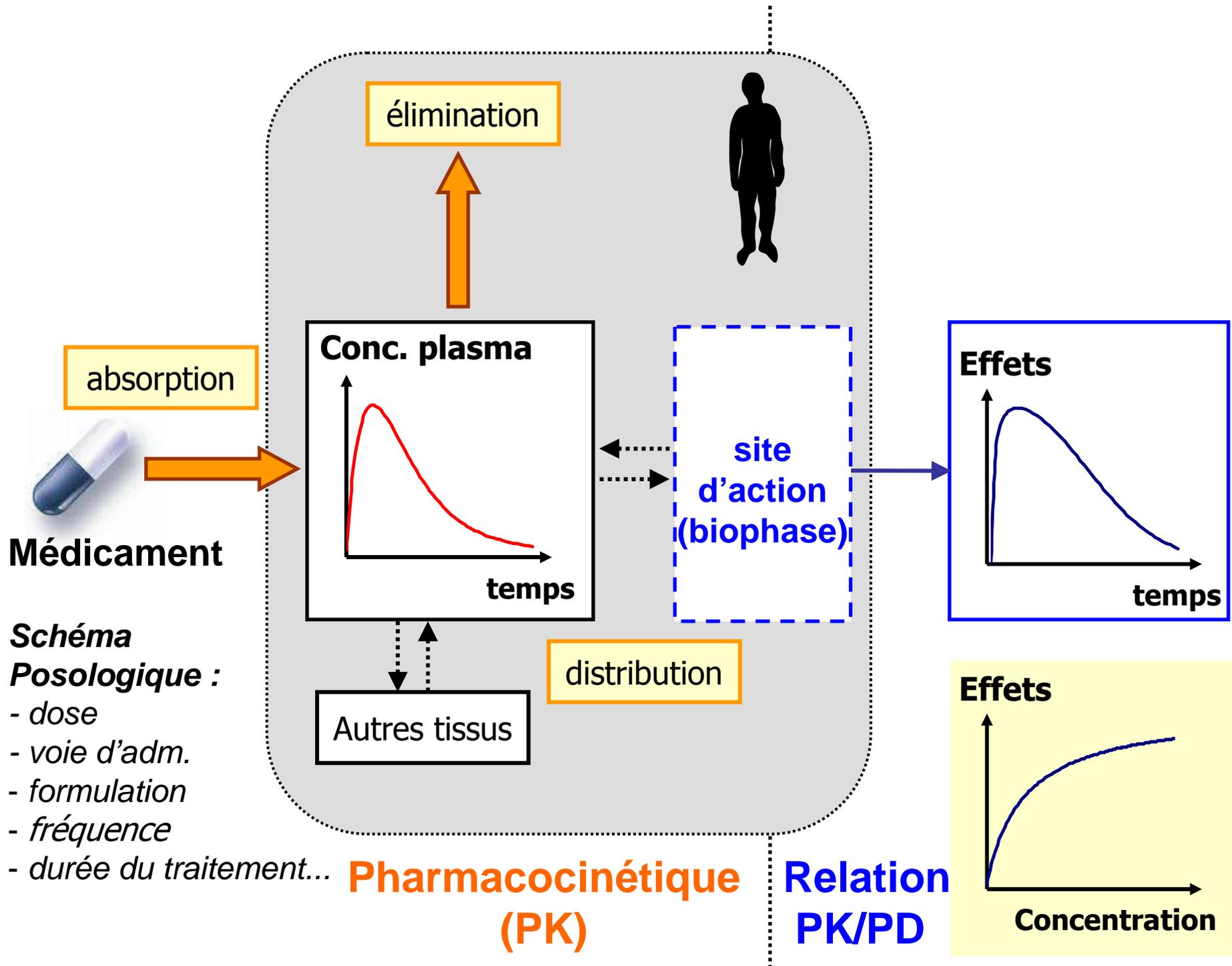
- dose
- voie d'adm.
- formulation
- fréquence
- durée du traitement...

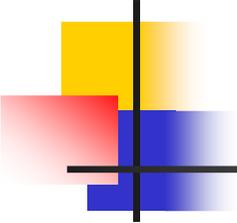


Pharmacocinétique (PK)

Relation PK/PD

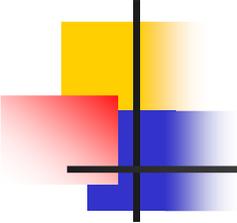






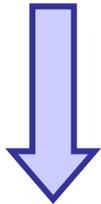
Définitions

- La PK est l'étude de **l'exposition de l'organisme** au médicament en vue d'étudier ses **relations avec les effets** du médicament (PK/PD)
- La PK est l'étude de la cinétique de **l'absorption**, de la **distribution**, du **métabolisme** et de **l'excrétion** des médicaments



Définitions

Pharmacodynamie



Action
du médicament sur
l'organisme

Pharmacocinétique



Action
de l'organisme sur
le médicament

Les étapes pharmacocinétiques

DOSE



- **A**bsorption
- **D**istribution
- **M**étabolisme
- **E**xcrétion



CONCENTRATIONS



EFFETS

- Importantes pour comprendre les effets du médicament et pour améliorer son utilisation (optimiser schéma posologique)

Les étapes pharmacocinétiques

DOSE



- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Excrétion



- Age, poids, sexe, ethnie...
- Génétique (polymorphismes CYP2D6, CYP2C19)
- Environnement (tabagisme, alimentation)
- Physiopathologie (insuffisance rénale, hépatique ...)
- Co-administration de médicaments
- Formulation



CONCENTRATIONS



EFFETS

- Source de variabilité inter- et intra-individuelle car influencées par de nombreux facteurs

Les étapes pharmacocinétiques

ABSORPTION





Absorption

- Se réfère ici à l'absorption « systémique »
- Etapes du devenir du médicament qui conduisent le produit administré de son **site d'administration** jusqu'à la **circulation générale** (sang)
- Comprend:
 - Absorption *sensu stricto*
 - Effets de premier passage (ex: foie et intestins pour la voie orale)

■ Voies d'administration

■ **Intravasculaires:**

- (Intra-artérielle)
- Intraveineuse

■ **Extravasculaires:**

- Orale +++
- Intramusculaire
- Sous-cutanée
- Percutanée
- Rectale
- Sublinguale
- Nasale
- Pulmonaire...

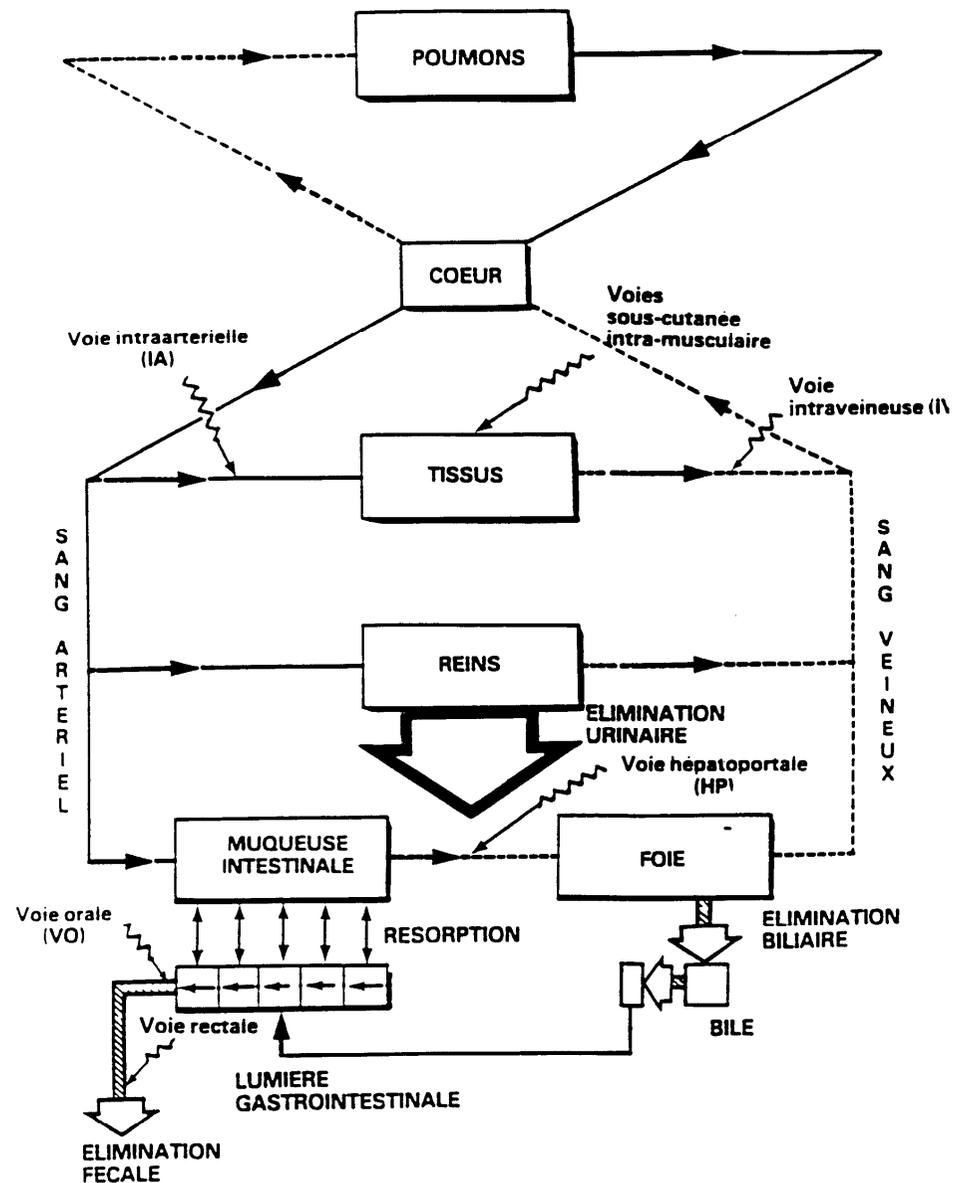
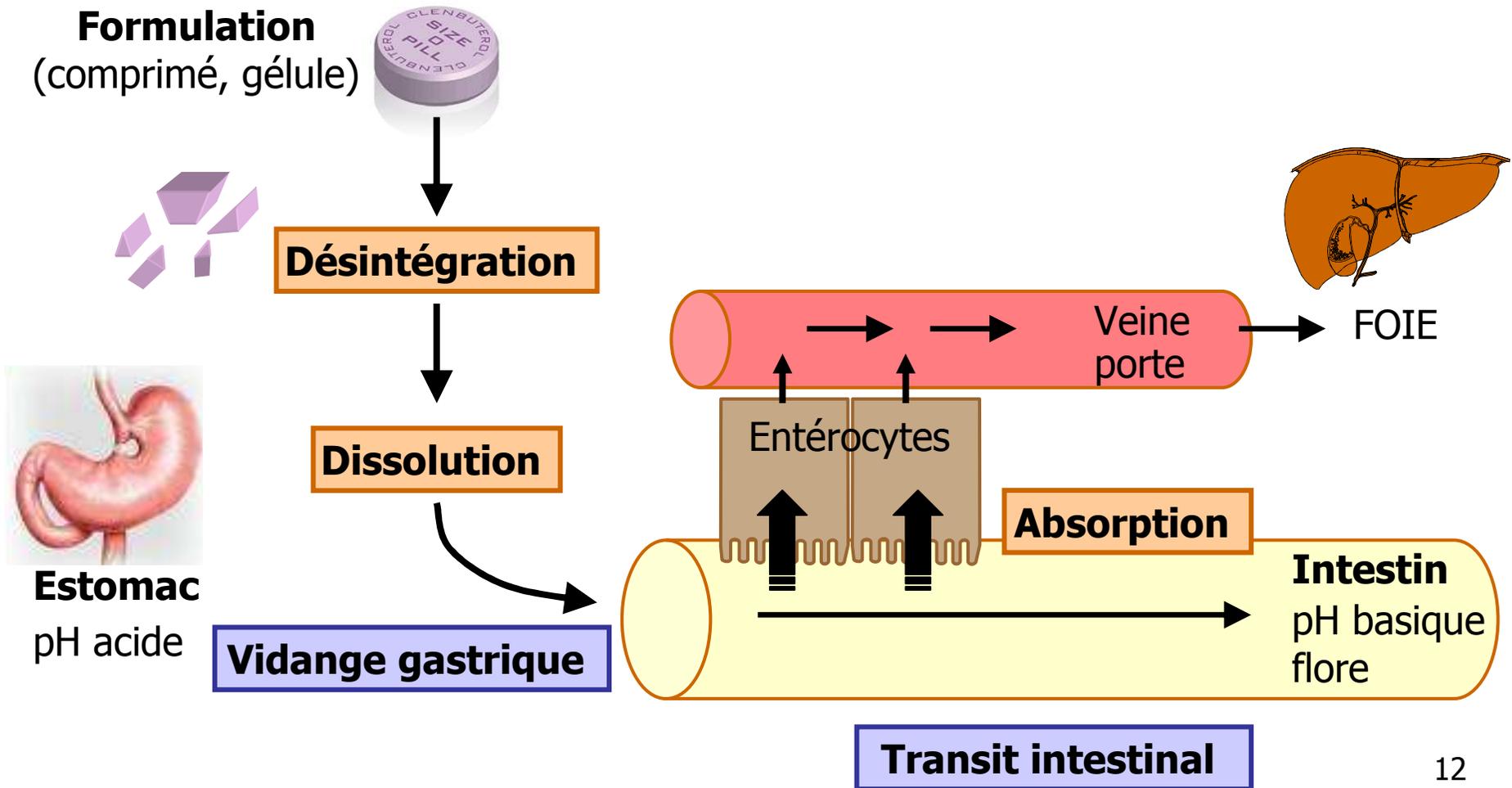


FIG. I.12. — Trajet d'un médicament dans l'organisme après son administration par différentes voies. D'après (modifié) M. ROWLAND and T. N. TOZER, in *Clinical Pharmacokinetics*, by Lea and Febiger, 1980.

Absorption par voie orale



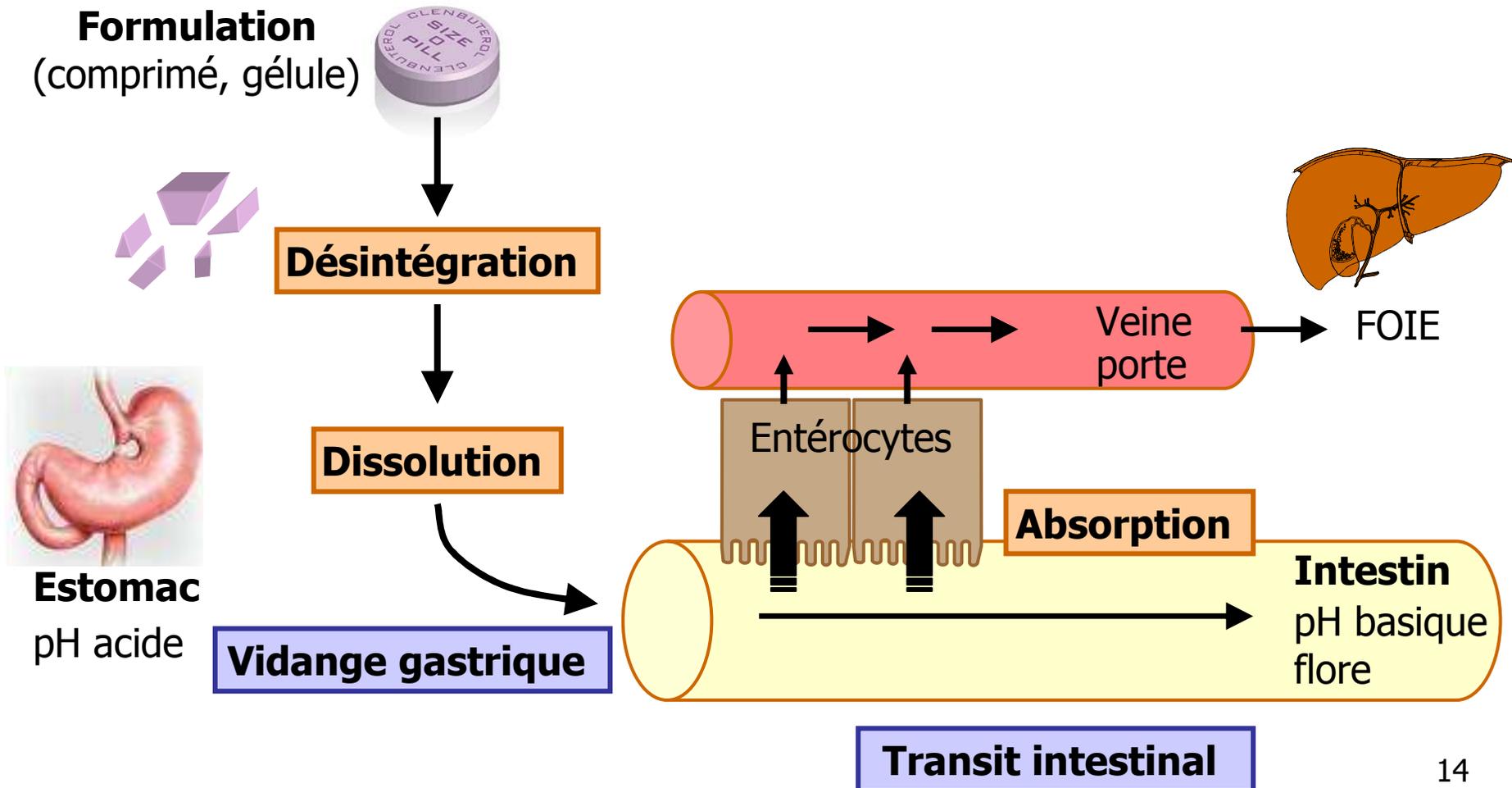
Absorption par voie orale

Théorie de l'influence du pH

	ESTOMAC	INTESTIN
pH	Acide (1.5 – 7)	Basique (6.2 – 7.5)
Acide faible Absorption	Non ionisé +++	Ionisé +
Base faible Absorption	Ionisé +	Non ionisé +++

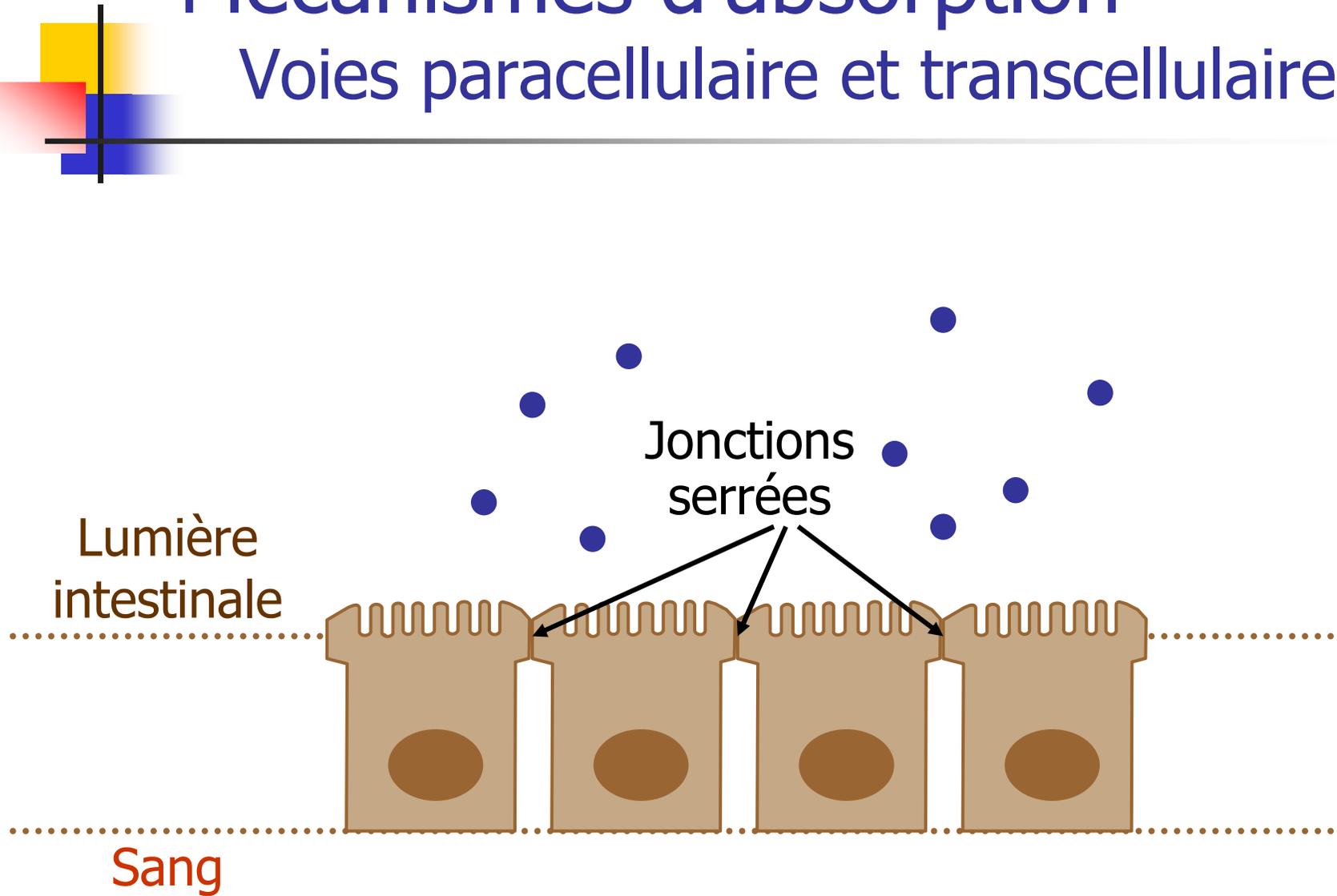
=> En pratique, absorption intestinale des médicaments

Absorption par voie orale



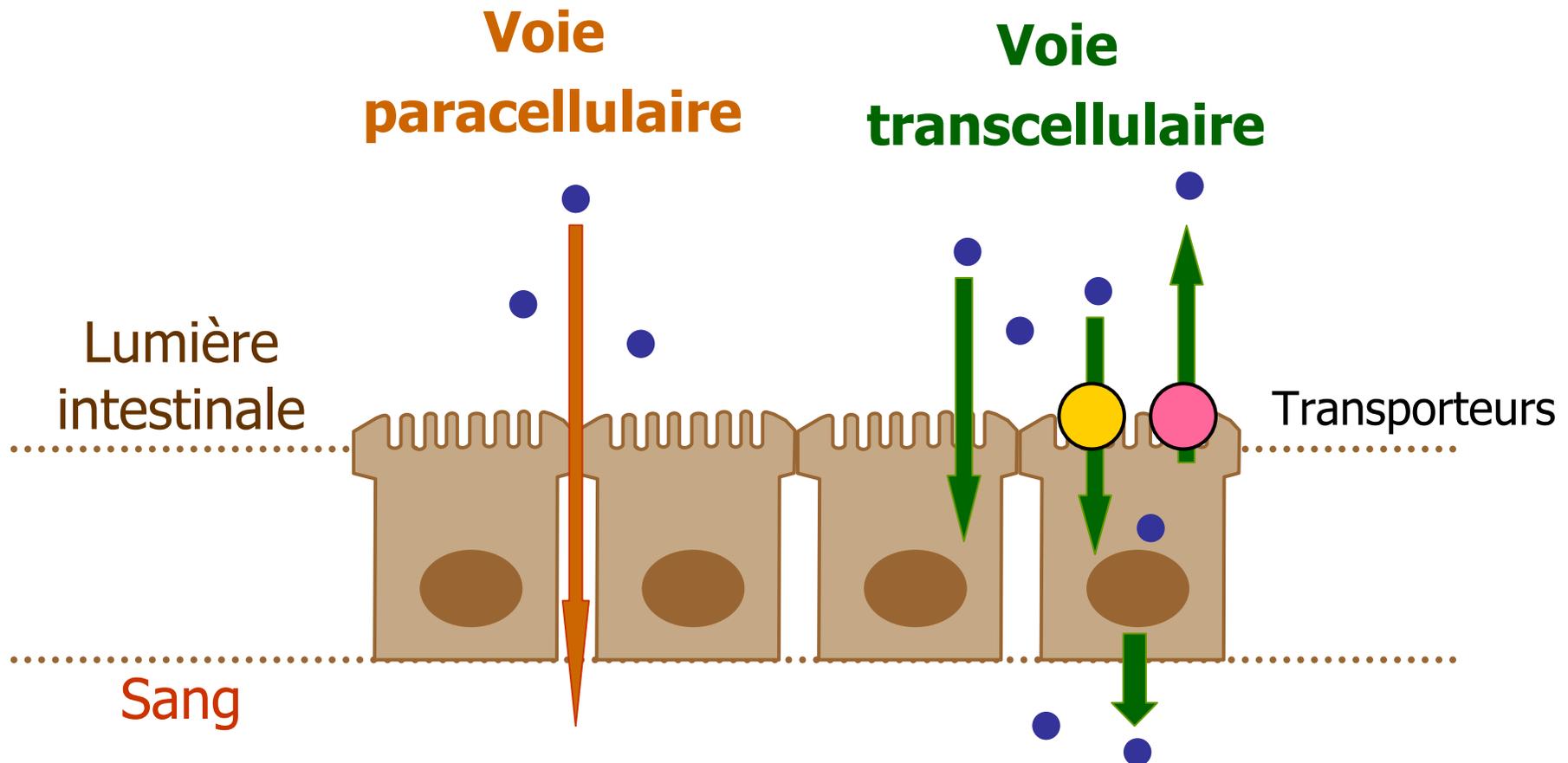
Mécanismes d'absorption

Voies paracellulaire et transcellulaire



Mécanismes d'absorption

Voies paracellulaire et transcellulaire



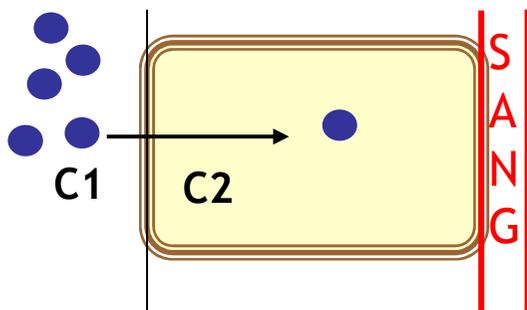
Mécanismes d'absorption

Passage transmembranaire

Diffusion passive

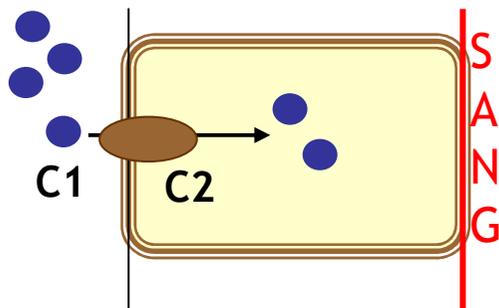
- Selon un gradient
- Non spécifique
- Pas de compétition
- Pas de saturation
- LOI DE FICK

$$\frac{dQ}{dt} = D \cdot K_p \cdot S / E \cdot (C_1 - C_2)$$



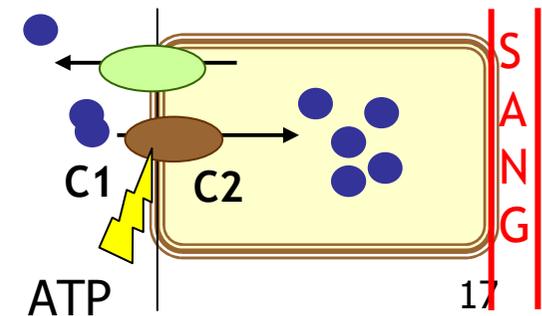
Diffusion passive facilitée

- Selon un gradient
 - Protéine de transport
 - Saturable
 - Spécifique
 - Compétition
- Ex: pénicilline



Transport actif

- Selon ou contre un gradient
 - Saturable
 - Spécifique
 - Compétition +++
 - Énergie +++
- Ex: transport AA, P-gp



Absorption par voie orale

Bilan des facteurs influençant l'absorption

■ Caractéristiques du médicament:

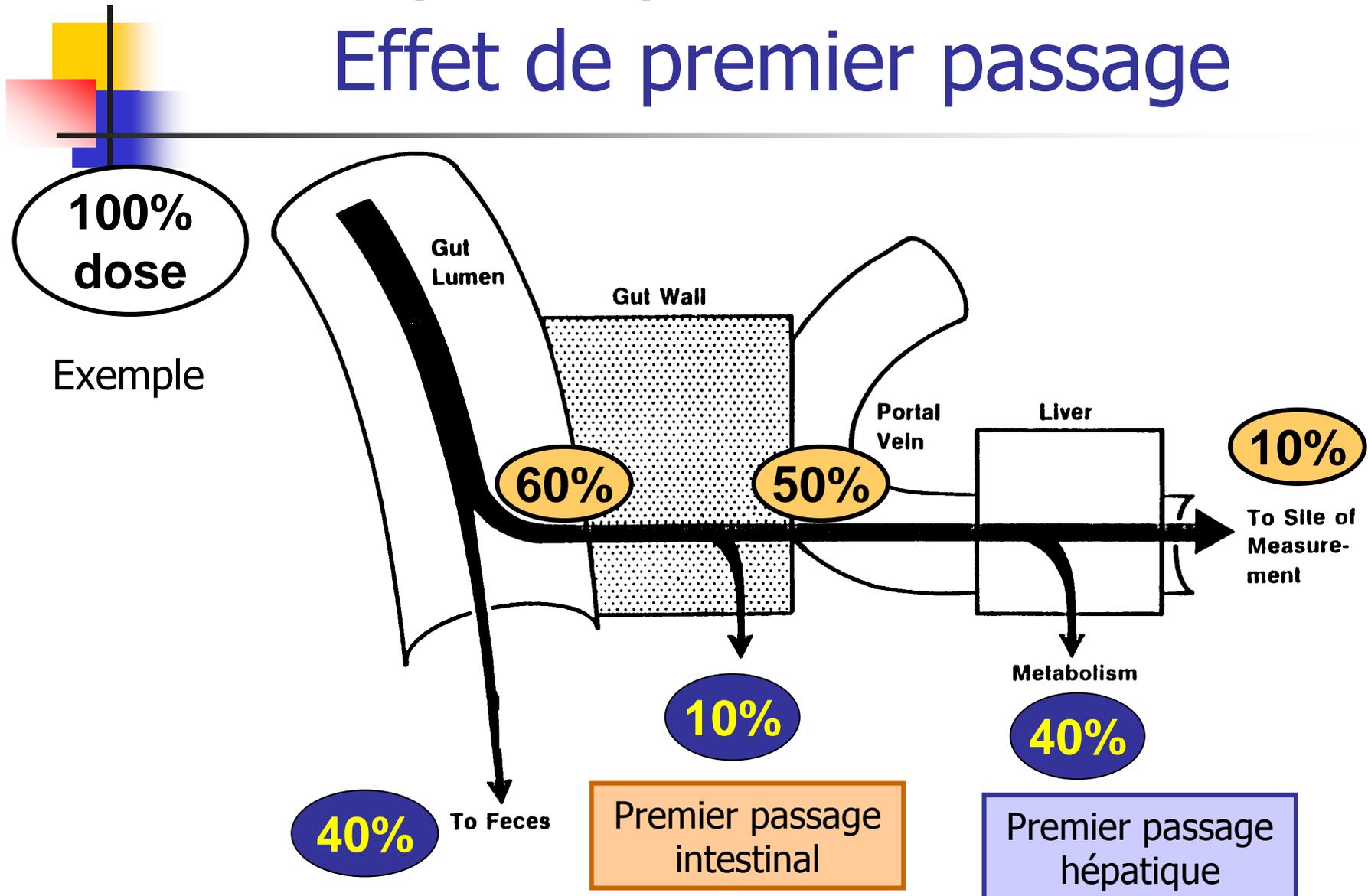
- Solubilité dans fluides gastro-intestinaux
- Lipophilicité (coefficient de partage octanol/eau)
- Degré d'ionisation (pKa)
- Poids moléculaire
- Stabilité
- Substrat de transporteurs (P-gp)
- Formulation

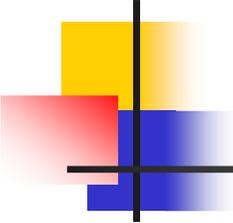
■ Caractéristiques de l'individu:

- pH digestif
- Vitesse de vidange gastrique, transit
- Prise d'aliments
- Prise concomitante de médicaments
- Débit sanguin

Absorption par voie orale

Effet de premier passage



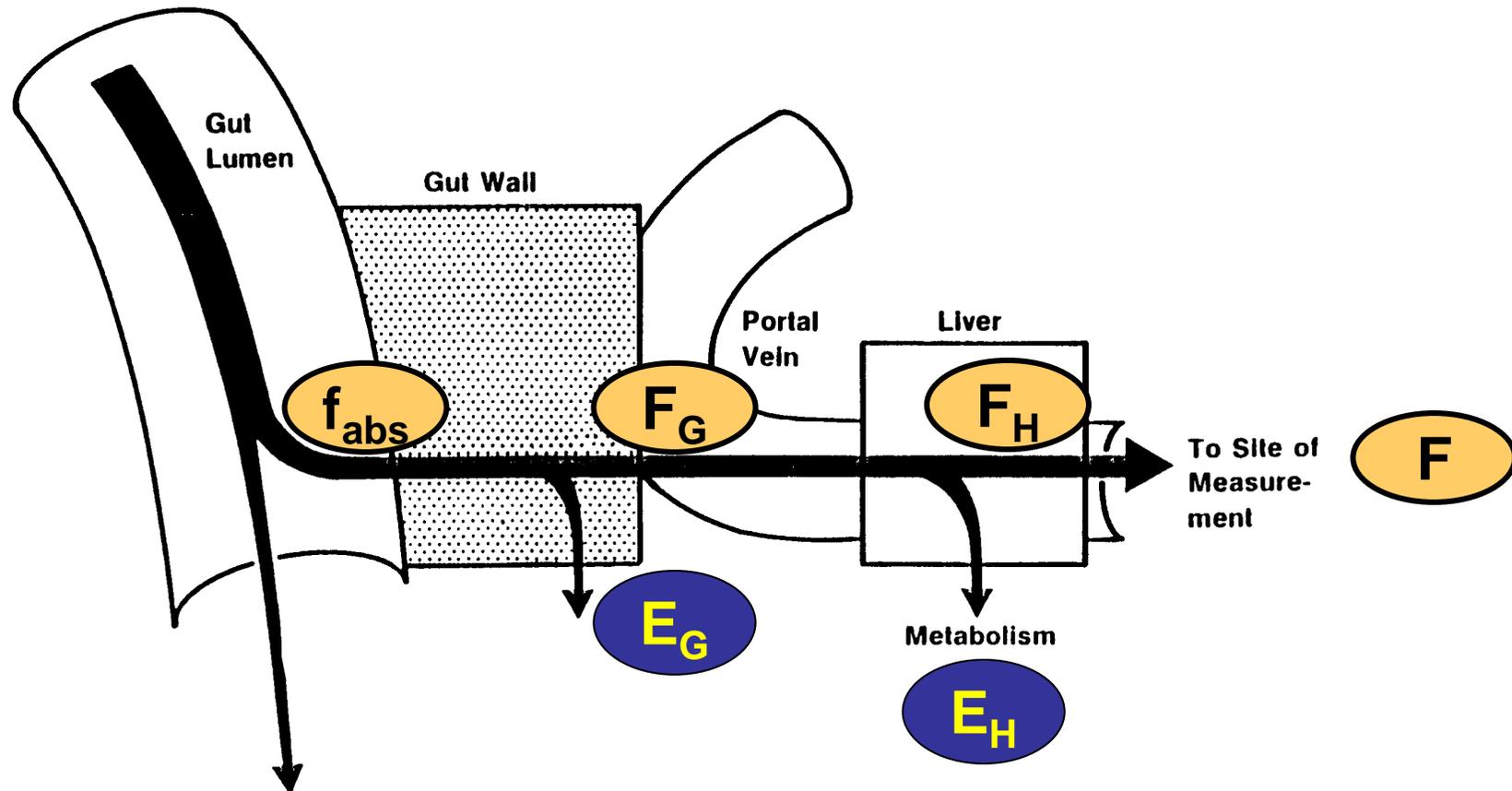


Biodisponibilité (F)

- **Fraction** de la dose de médicament administré qui parvient à la circulation générale et la **vitesse** avec laquelle elle y parvient

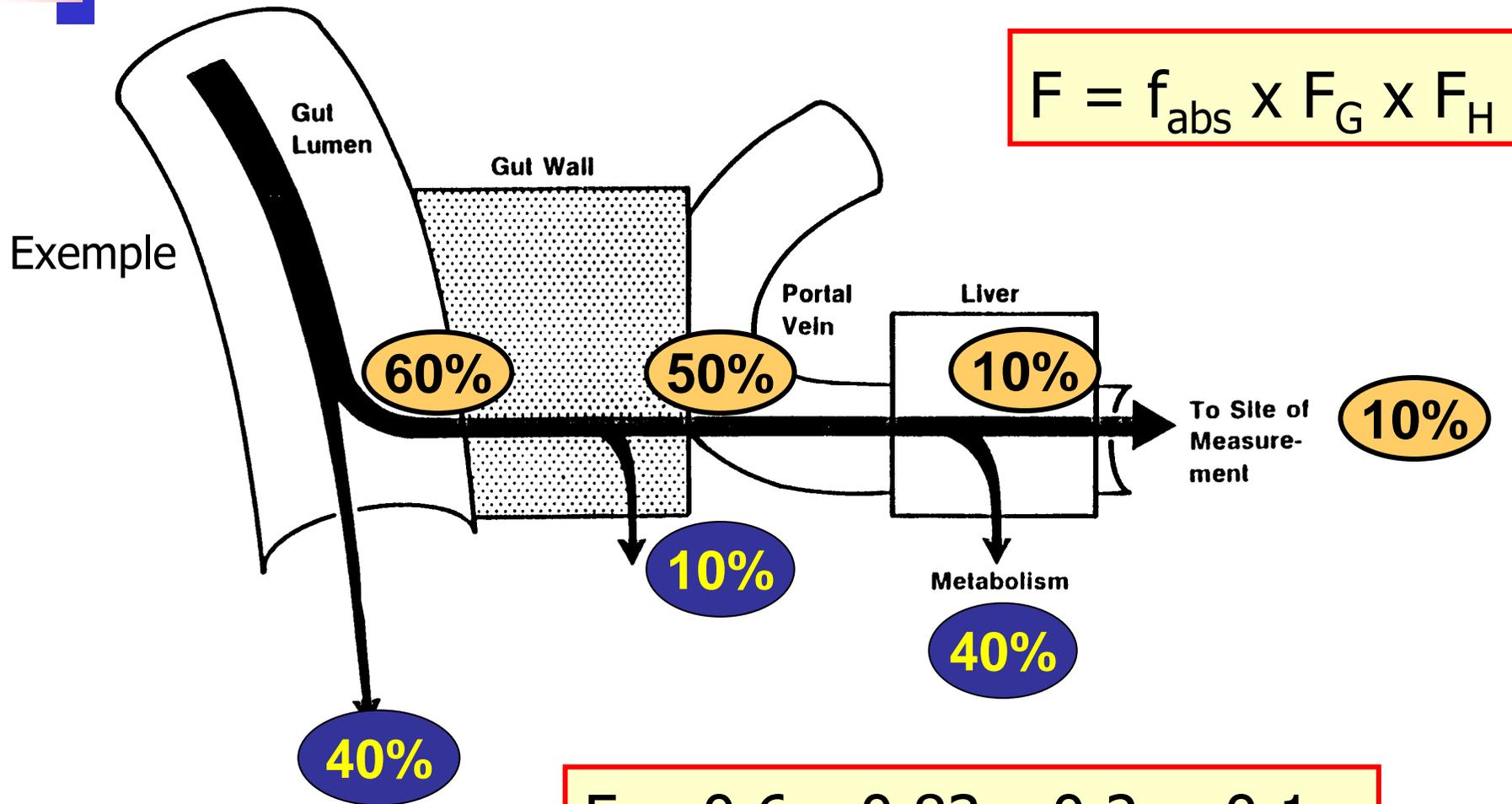
Dans l'exemple précédent, $F=10\%$

Biodisponibilité pour la voie orale



$$F = f_{abs} \times F_G \times F_H = f_{abs} \times (1 - E_G) \times (1 - E_H)$$

Biodisponibilité pour la voie orale



$$F = f_{\text{abs}} \times F_G \times F_H$$

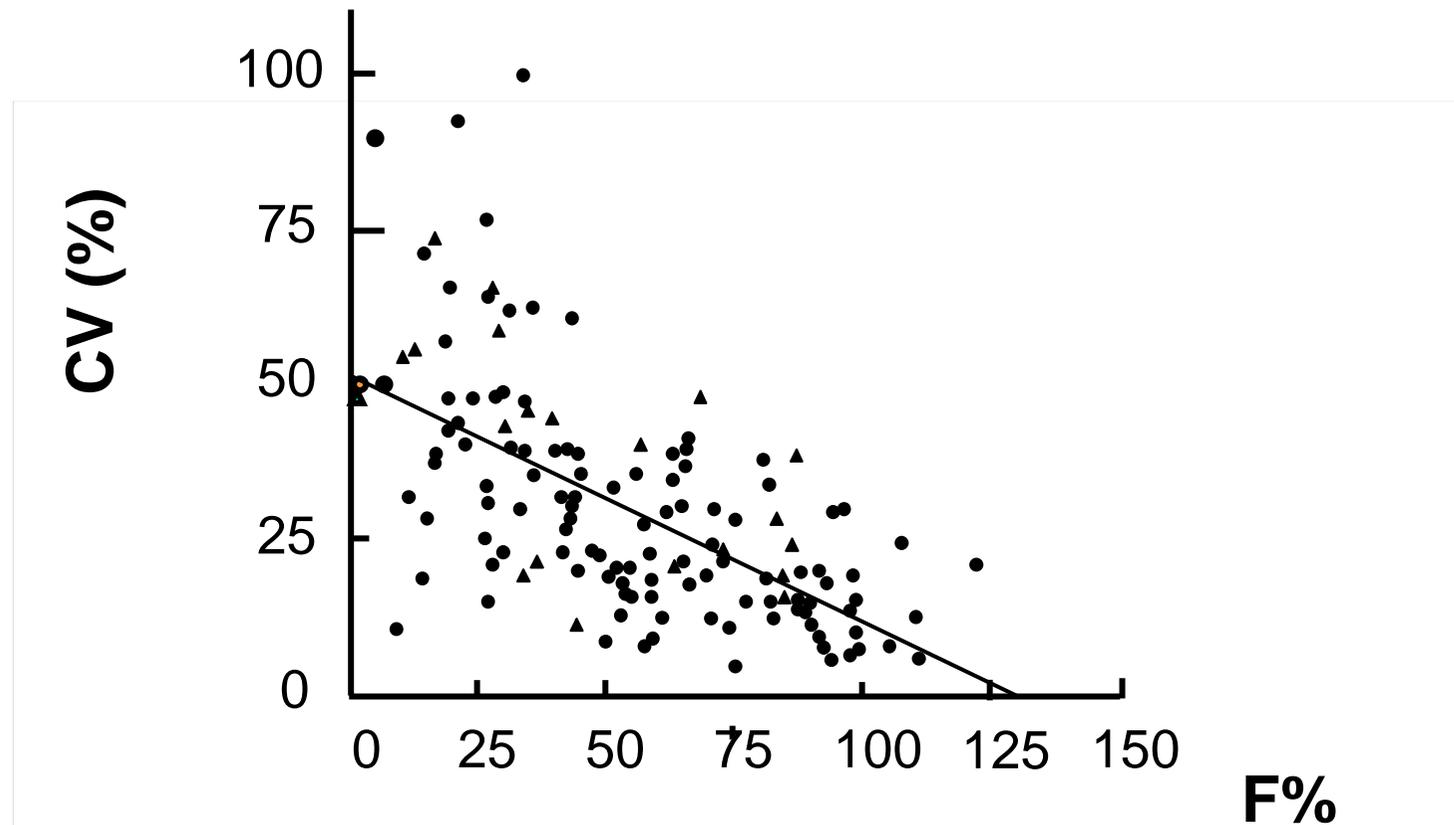
$$F = 0.6 \times 0.83 \times 0.2 = 0.1$$

Biodisponibilité et variabilité interindividuelle

- La biodisponibilité peut être une source majeure de variabilité interindividuelle quant à l'exposition au médicament
- Ex: biodisponibilité hépatique $F_H = 1 - E_H$
 - E_H varie de **1 à 5%** => F_H varie de **95 à 99%**
 - E_H varie de **95 à 99%** => F_H varie de **1 à 5%**

S'applique principalement à la voie orale

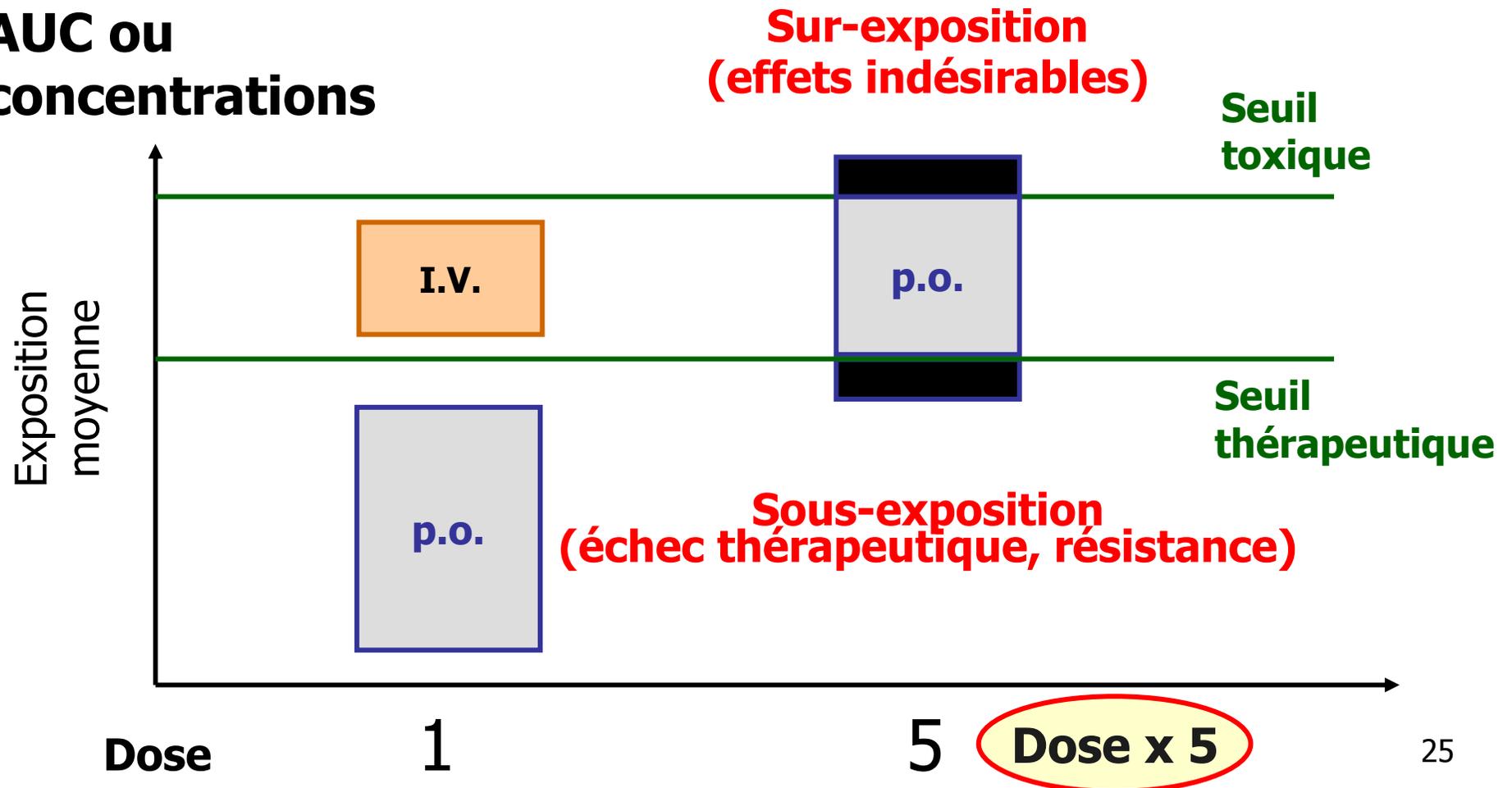
Biodisponibilité et variabilité interindividuelle



Hellriegel et al, 1996 *Clin. Pharmacol. Ther*

Biodisponibilité et variabilité interindividuelle

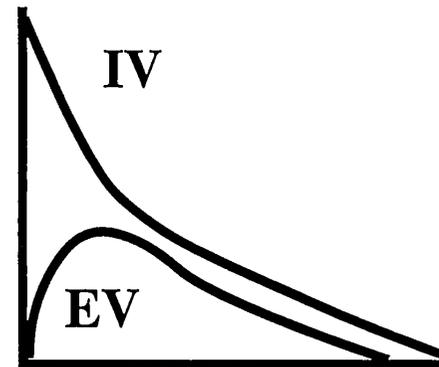
AUC ou concentrations



Biodisponibilité absolue

- Voie IV (voie de référence): $F=100\%$
- Voie extravasculaire (EV)

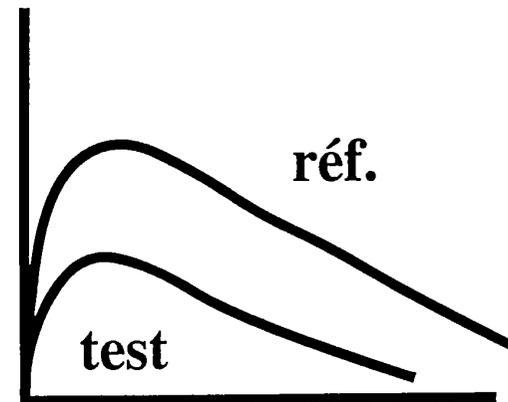
AUC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques



$$F = \frac{AUC_{EV}}{AUC_{IV}} \times \frac{D_{IV}}{D_{EV}}$$

Biodisponibilité relative

- Comparaison de 2 voies d'administration
- Comparaison de 2 formulations (bioéquivalence pour mise sur le marché de générique)

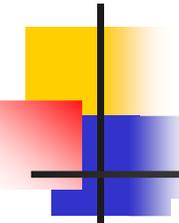


AUC = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques

$$F = \frac{AUC_{\text{test}}}{AUC_{\text{réf.}}} \times \frac{D_{\text{réf.}}}{D_{\text{test}}}$$

Biodisponibilité

Notion de vitesse



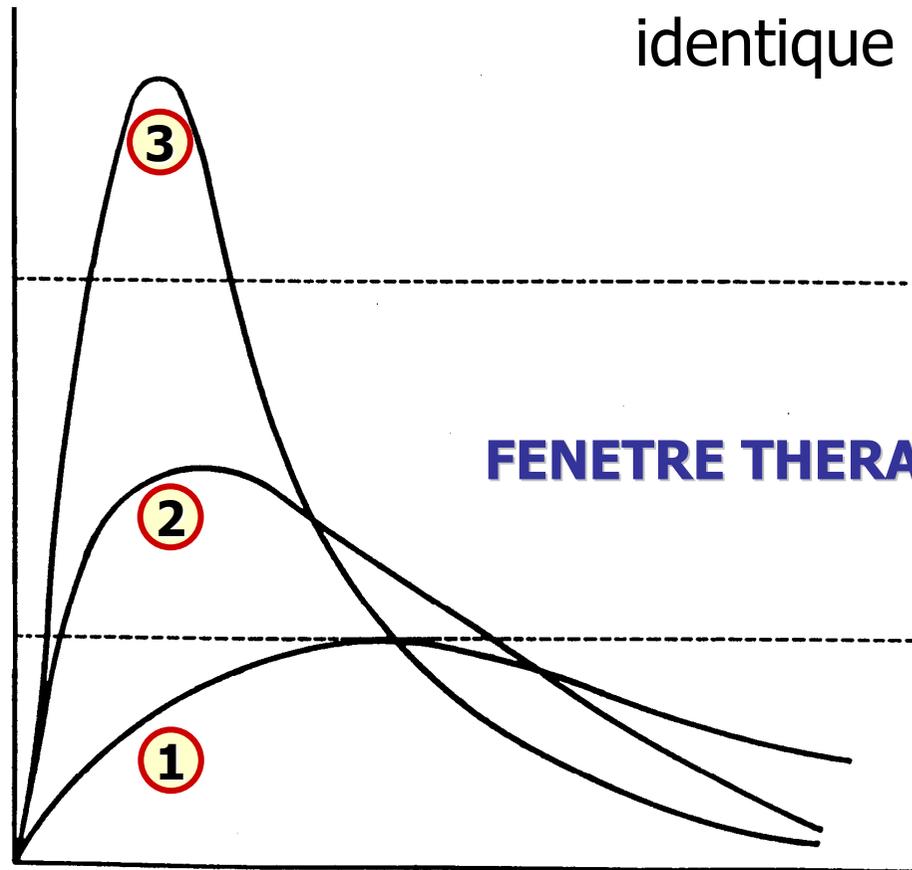
Concentration

① ② ③ Fraction biodisponible identique

Seuil toxique

FENETRE THERAPEUTIQUE

Seuil thérapeutique



Temps

Biodisponibilité

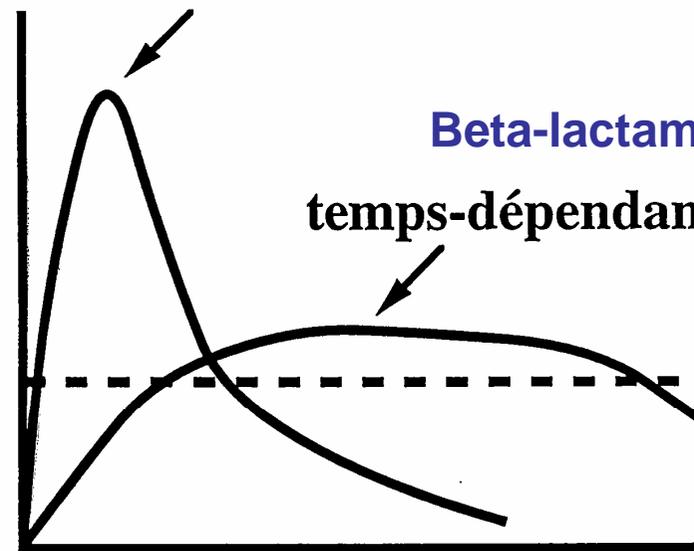
Notion de vitesse

- Importance de la vitesse d'absorption

ANTIBIOTIQUES

Fluoroquinolones
Aminoglycosides

concentration-dépendant

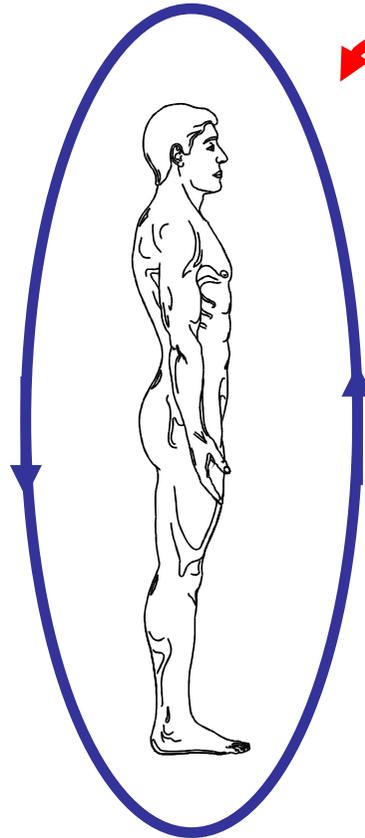


Beta-lactamines

temps-dépendant

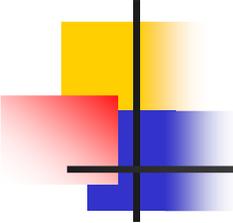
Les étapes pharmacocinétiques

DISTRIBUTION



ABSORPTION

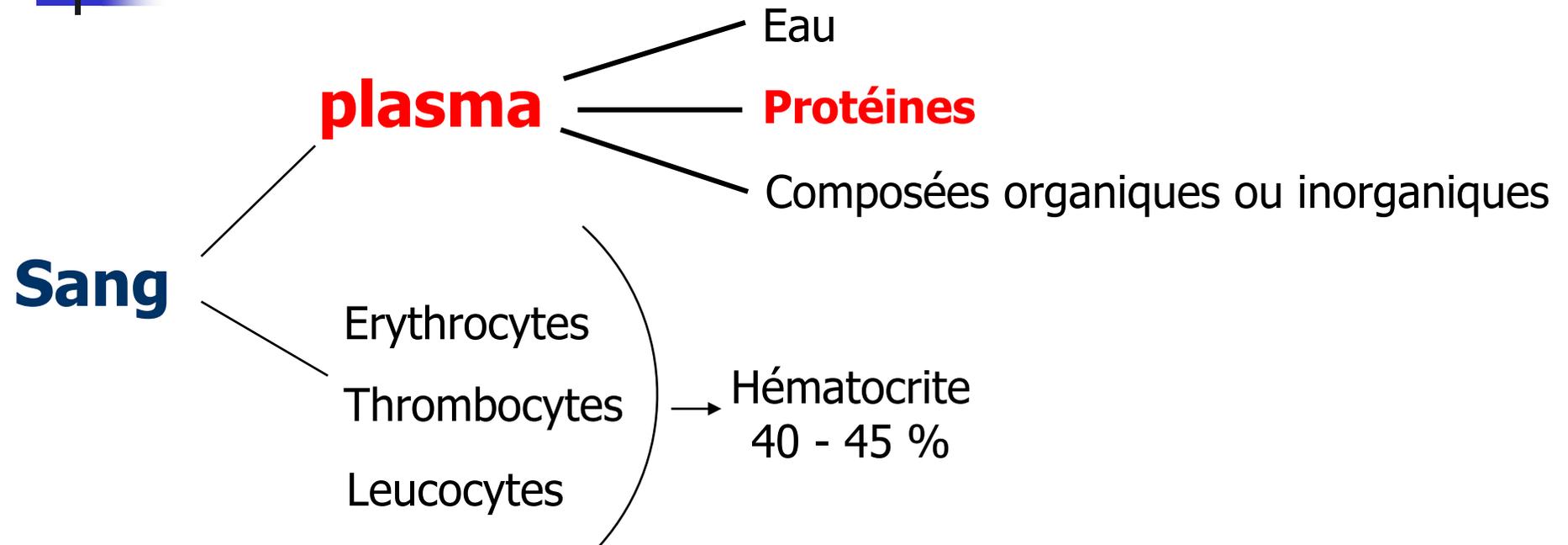




Distribution

- Répartition du produit administré dans l'organisme à partir de la circulation générale

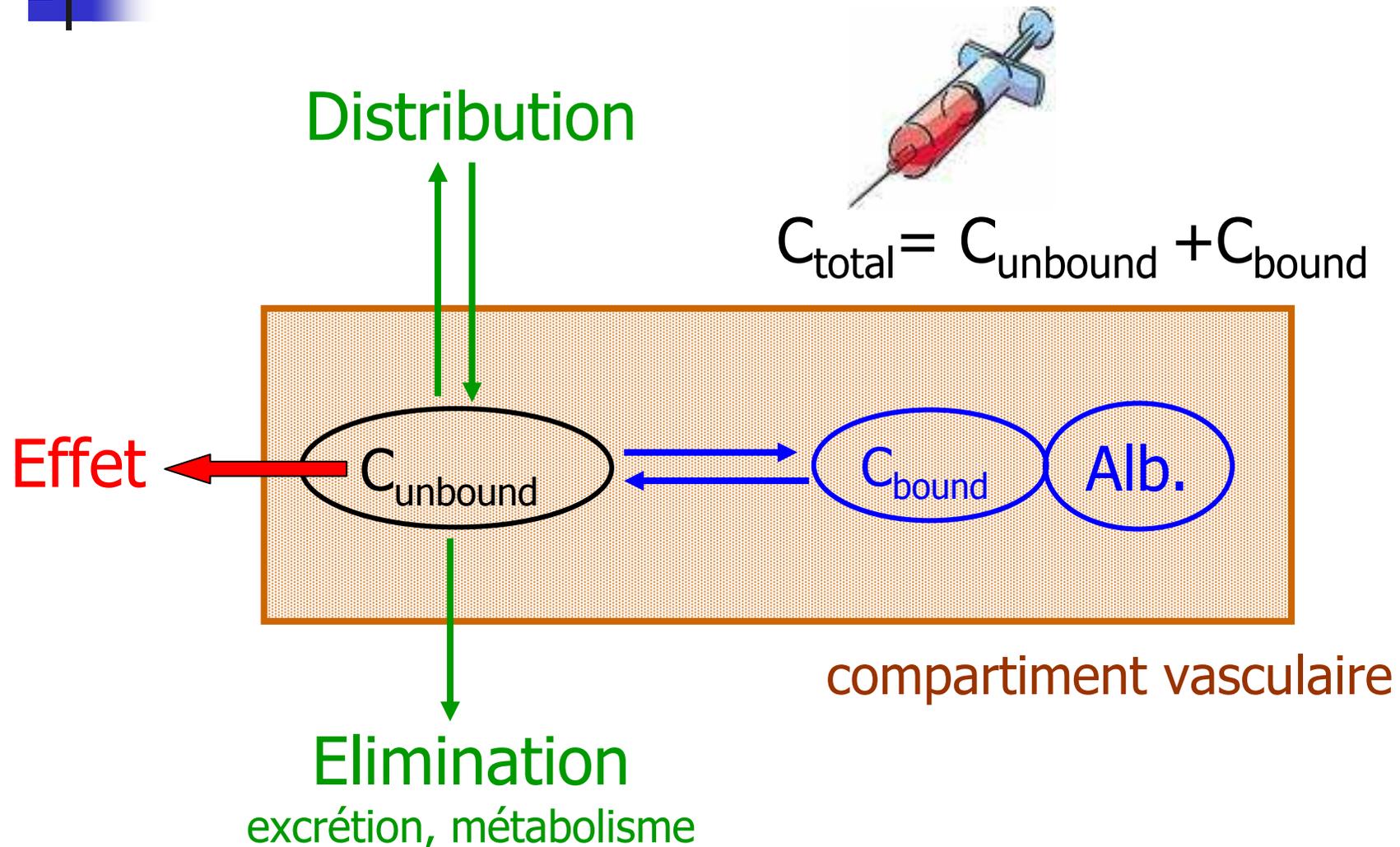
Distribution: Concentration plasmatique vs sanguine



Concentration sanguine \neq concentration plasmatique

$$\text{Ratio sang/plasma} = \frac{\text{Concentration sanguine}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

Distribution: Liaison aux protéines plasmatiques

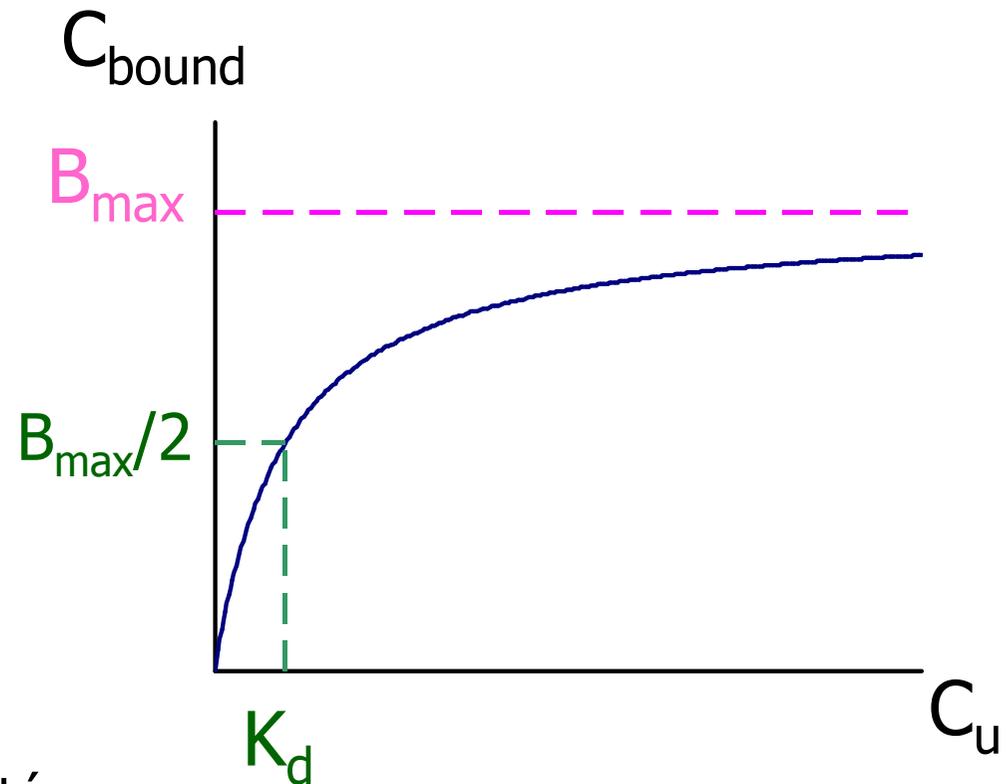


Distribution: Liaison aux protéines plasmatiques

$$C_{\text{bound}} = \frac{B_{\text{max}} \times C_u}{K_d + C_u}$$

B_{max} = capacité de fixation (=nombre sites sur protéine x conc. protéine)

K_d = conc. médicament capable de fixer 1/2 sites de liaison ($1/2 B_{\text{max}}$).
Inversement proportionnel à l'affinité



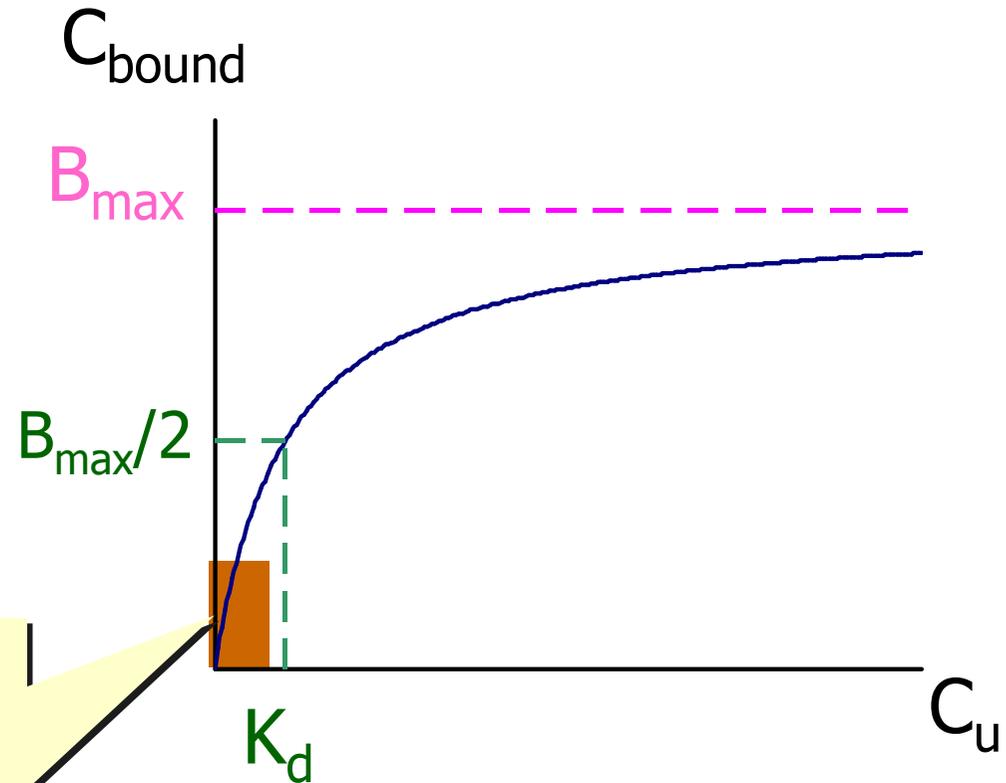
Distribution: Liaison aux protéines plasmatiques

$$C_{\text{tot}} = C_u + \frac{B_{\text{max}} \times C_u}{K_d + C_u}$$

$$f_u = \frac{C_u}{C_{\text{tot}}} = \frac{1}{1 + \frac{B_{\text{max}}}{K_d + C_u}}$$

Le plus souvent $C_u \ll K_d$:

$$f_u = \frac{1}{1 + \frac{B_{\text{max}}}{K_d}} = \frac{K_d}{B_{\text{max}} + K_d} = \text{cte}$$

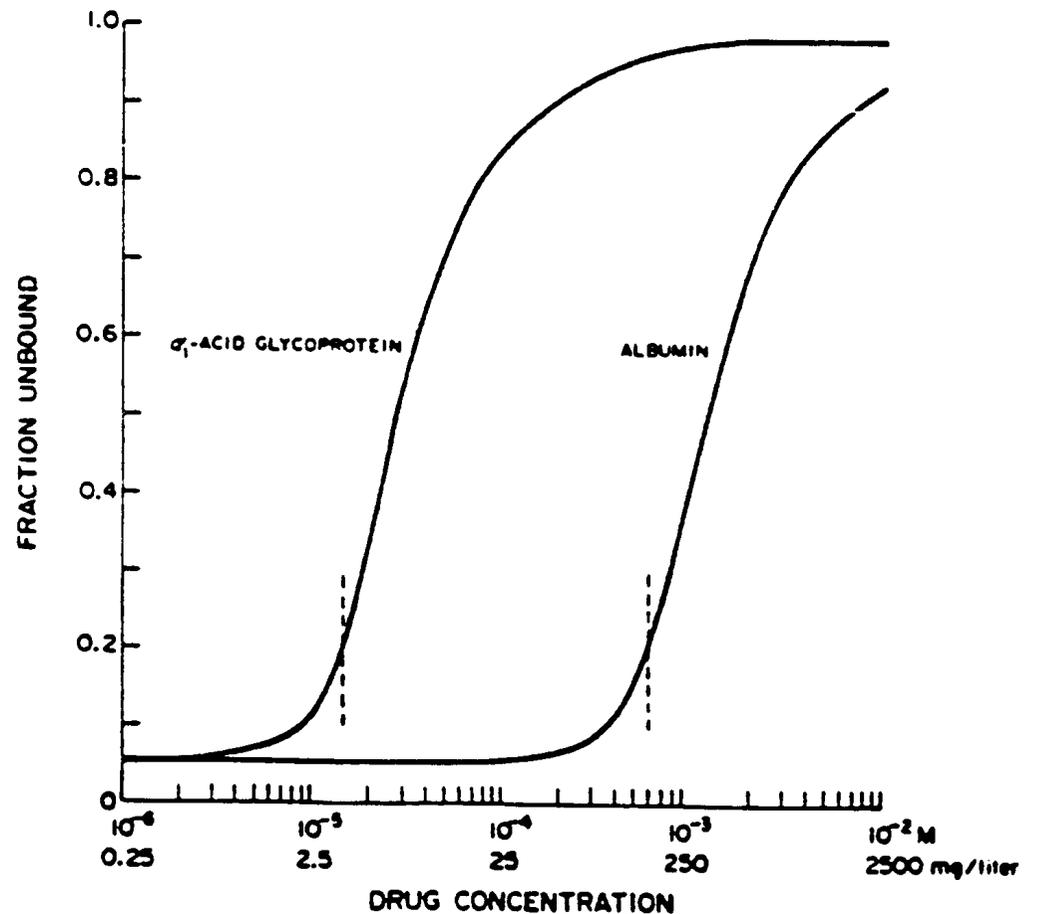


Distribution:

Liaison aux protéines plasmatiques

$$C_{\text{tot}} = C_u + \frac{B_{\text{max}} \times C_u}{K_d + C_u}$$

$$f_u = \frac{C_u}{C_{\text{tot}}} = \frac{1}{1 + \frac{B_{\text{max}}}{K_d + C_u}}$$



Distribution:

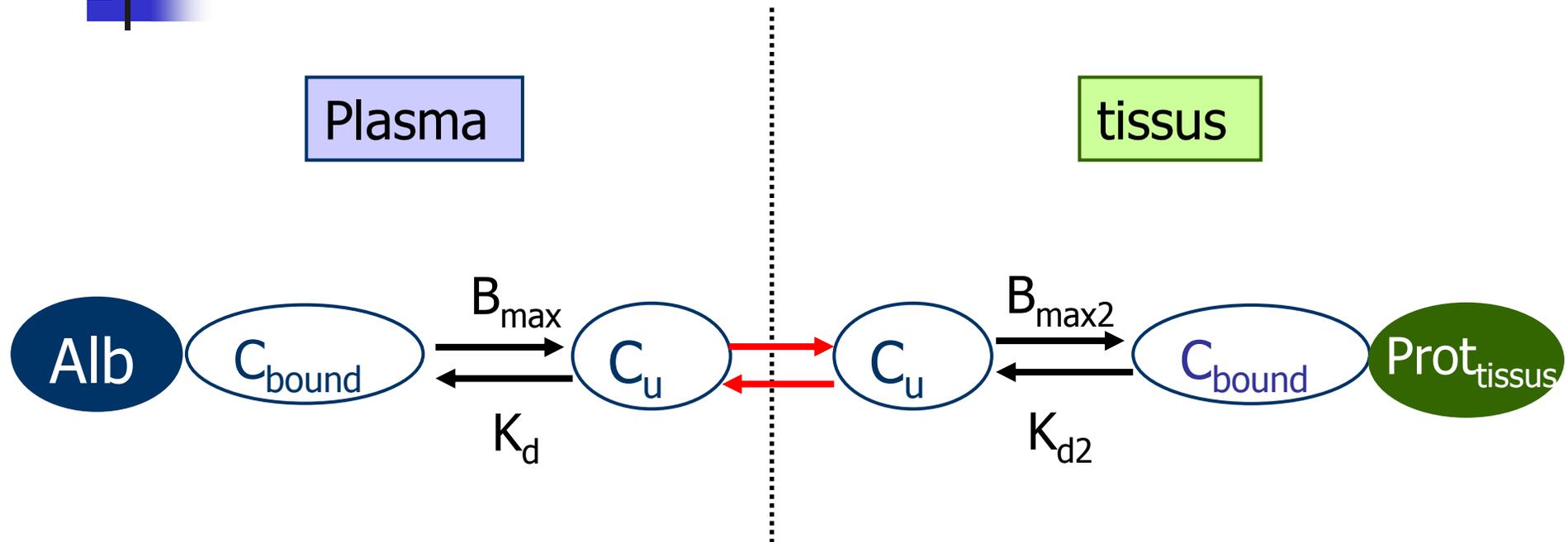
Liaison aux protéines plasmatiques

■ Protéines impliquées

	Concentration moyenne (g/L)
• Albumine	40
• α 1-glycoprotéine acide	0.6
• Lipoprotéines	
LDL	4.2
HDL	3.6
VLDL	1.2

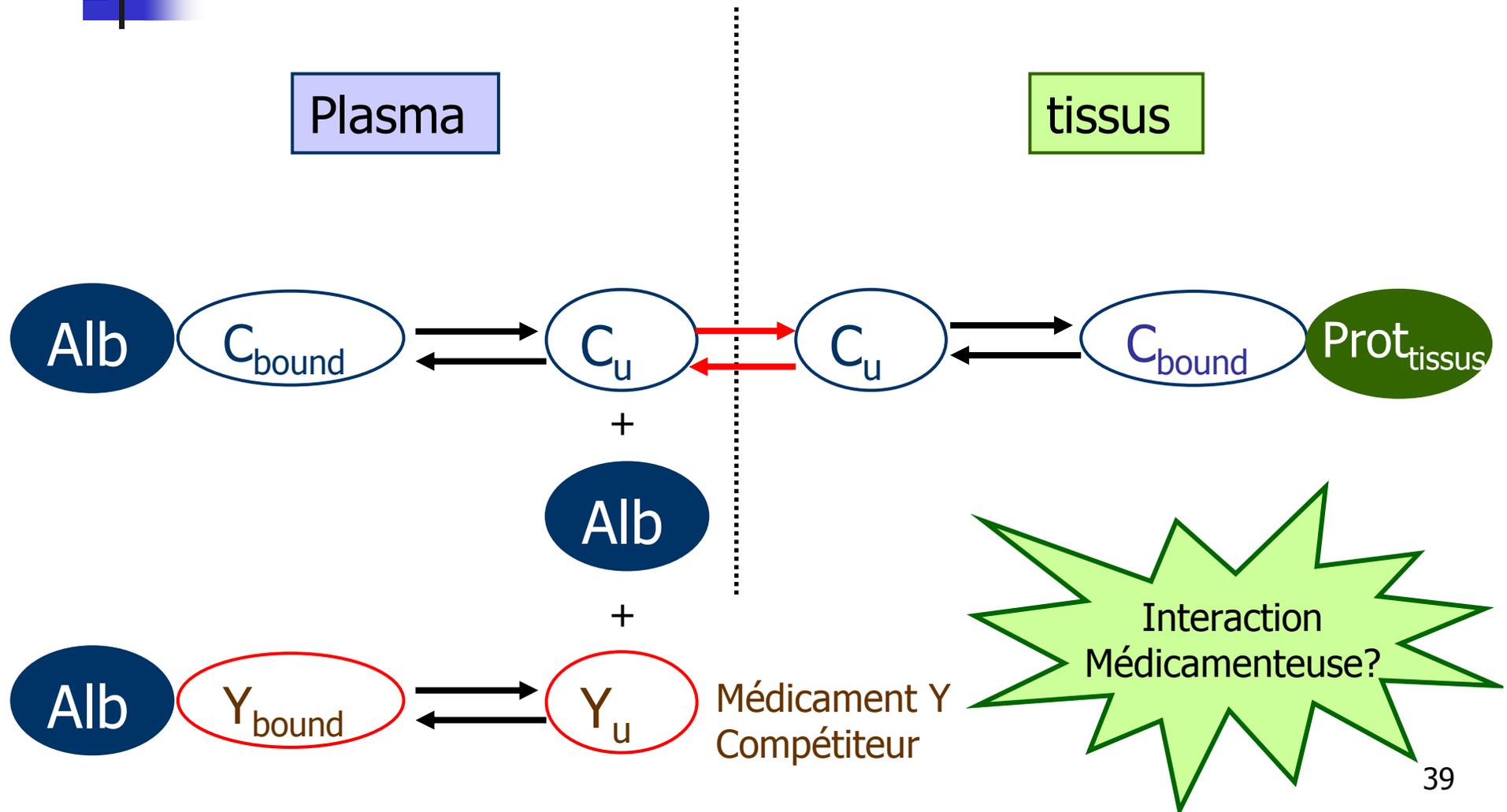
	Protéines	
	Albumine	α 1-glycoprot.
Saturable	acides faibles 1 à 4 sites forte affinité	bases faibles 1 site forte affinité
Non saturable	bases faibles neutres	-

Distribution: Liaison aux protéines plasmatiques



- Seule la fraction libre va être distribuée
- Distribution réversible

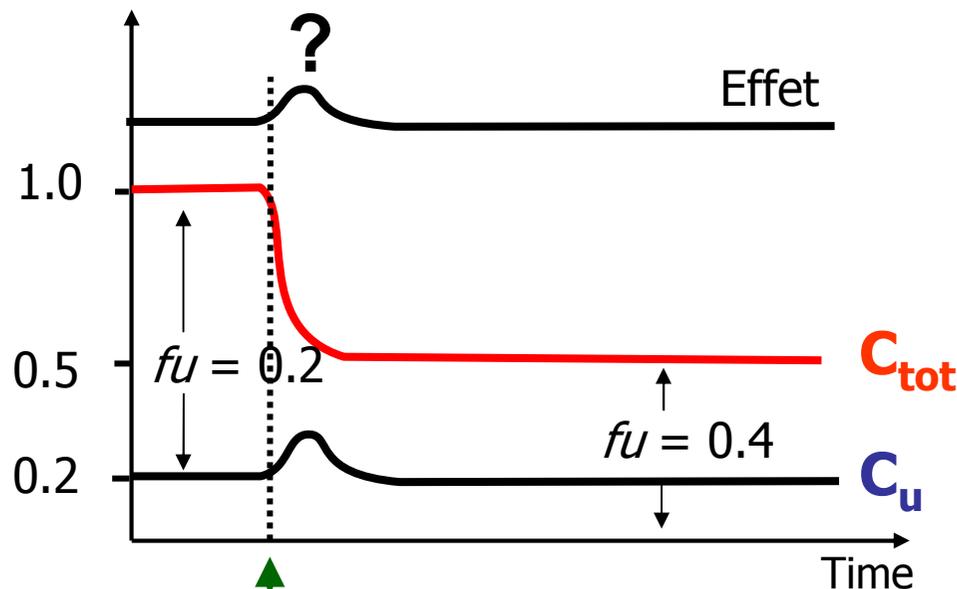
Distribution: Liaison aux protéines plasmatiques



Distribution: Liaison aux protéines plasmatiques

$$f_u = \frac{C_u}{C_{tot}}$$

http://www.icp.org.nz/icp_t10.html



Ajout compétiteur

La très grande majorité des médicaments

Pas d'ajustement pour modification de f_u

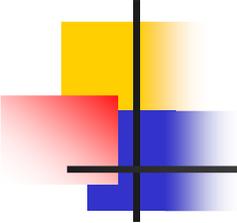
Ne pas compenser la baisse de C_{tot} : surdosage !

Distribution

Volume de distribution

- Constante de proportionnalité entre la quantité de substance présente dans l'organisme et la concentration plasmatique

$$\text{Volume} = \frac{\text{Quantité dans l'organisme au temps } t}{\text{Concentration plasmatique au temps } t}$$



Distribution

Volume de distribution

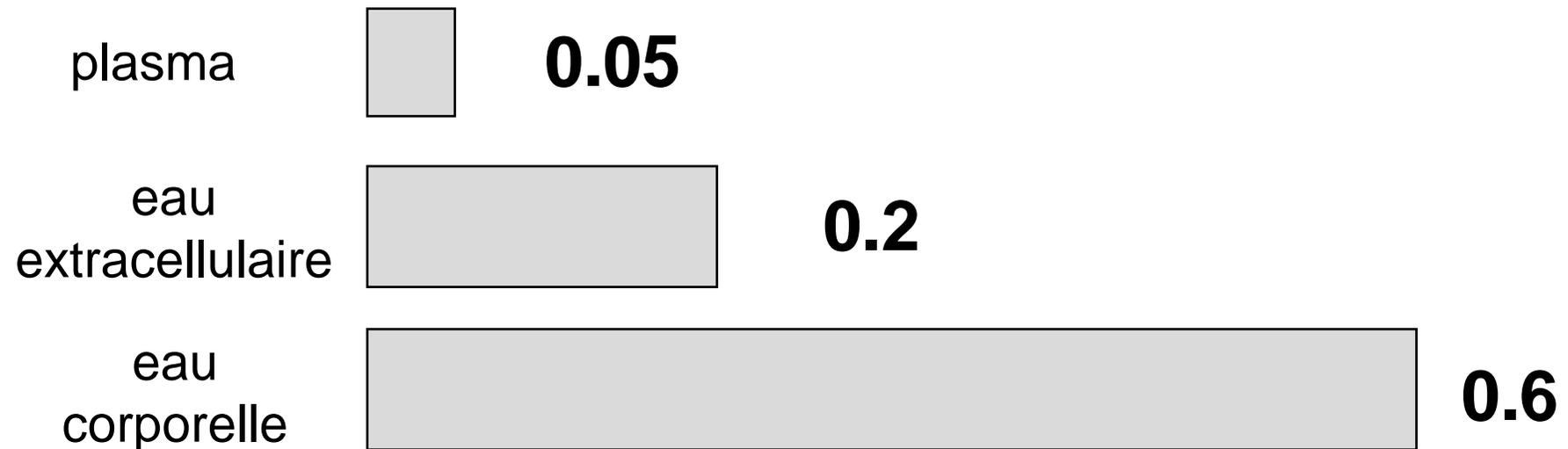
- Exemples de volumes de distribution

■ Ibuprofène	0.15 L/kg
■ Gentamicine (ECF)	0.25 L/kg
■ Antipyrine (TBW)	0.60 L/kg
■ Diazepam	1.1 L/kg
■ Digoxine	7.3 L/kg
■ Azithromycine	31 L/kg
■ Amiodarone	70 L/kg

Distribution

Volume de distribution

- Volumes des fluides corporels : L / kg



- Le volume de distribution est un volume virtuel

Volume de distribution

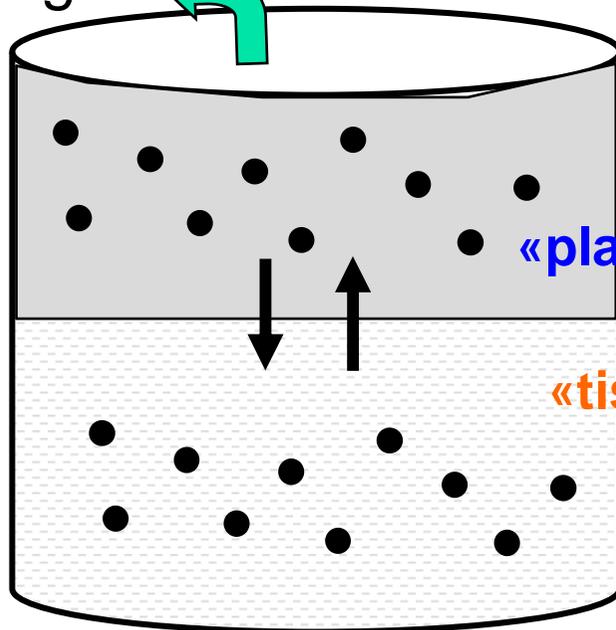
Bécher
(de 2 litres)

Dose = 20 mg

$C_p = 10 \text{ mg/L}$

$n=10$

$n=10$



$V_d = 2 \text{ L}$

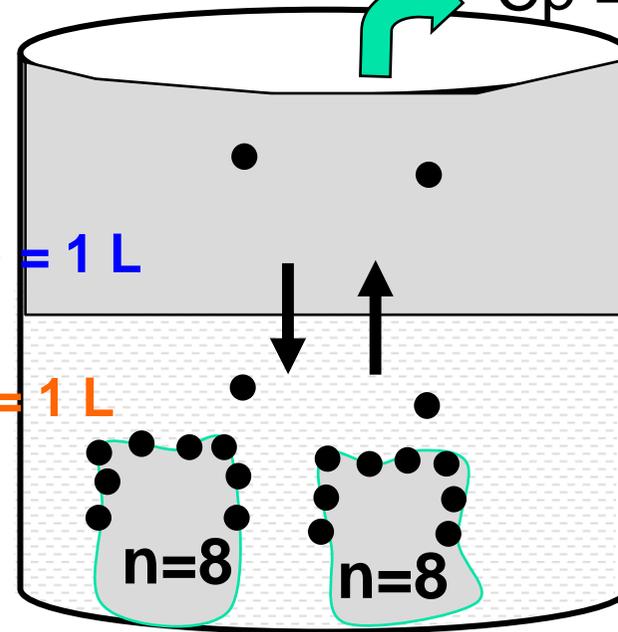
Bécher + charbon activé
(adsorbe les molécules)

Dose = 20 mg

$C_p = 2 \text{ mg/L}$

$n=2$

$n=18$



$V_d = 10 \text{ L}$

Distribution

Volume de distribution

- Indique la proportion de médicament hors plasma

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

$$V_{\text{plasma}} = \frac{\text{Quantité dans le plasma au temps } t}{\text{Concentration plasmatique au temps } t}$$

$$\frac{V_d}{V_{\text{plasma}}} = \frac{\text{Quantité dans l'organisme au temps } t}{\text{Quantité dans le plasma au temps } t}$$

- Intoxication: Plus V_d est élevé, moins la dialyse est efficace

Distribution

Volume de distribution

- Relation avec volumes physiologiques

A l'équilibre

($C_{u,plasma} = C_{u,tissus}$) :

$$V_d = V_{plasma} + \frac{f_u}{f_{u_T}} \times V_{Tissus}$$

Donc: $V_d = V_{plasma} + \mathbf{V_{extraplasma}}$

- Distribution dépend de:
 - f_u, f_{u_T}
 - Transport à travers les membranes
 - Débit sanguin de l'organe
 - Taille de l'organe

Distribution

Volume de distribution

$$Q_{TOT} = Q_{plasma} + Q_{tissus}$$

$$C_{plasma} \times V_d = C_{plasma} \times V_{plasma} + C_{Tissus} \times V_{Tissus}$$

$$V_d = V_{plasma} + \frac{C_{Tissus}}{C_{Plasma}} \times V_{Tissus}$$

Equilibre

$$\longrightarrow C_{u,plasma} = C_{u,Tissus}$$

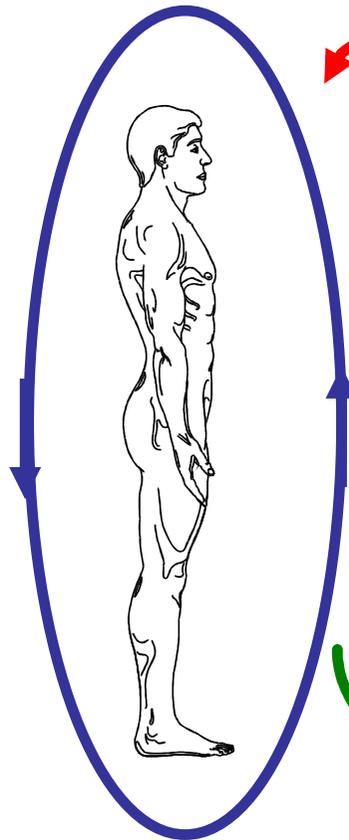
$$f_{u,plasma} = \frac{C_{u,plasma}}{C_{Plasma}}$$

$$f_{u,tissus} = \frac{C_{u,tissus}}{C_{Tissus}}$$

$$V_d = V_{plasma} + \frac{f_u}{f_{uT}} \times V_{Tissus}$$

Les étapes pharmacocinétiques

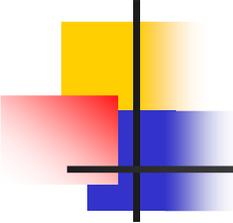
DISTRIBUTION



ABSORPTION



ELIMINATION



Elimination

- Ensemble des processus qui permettent aux produits administrés de quitter l'organisme

Excrétion

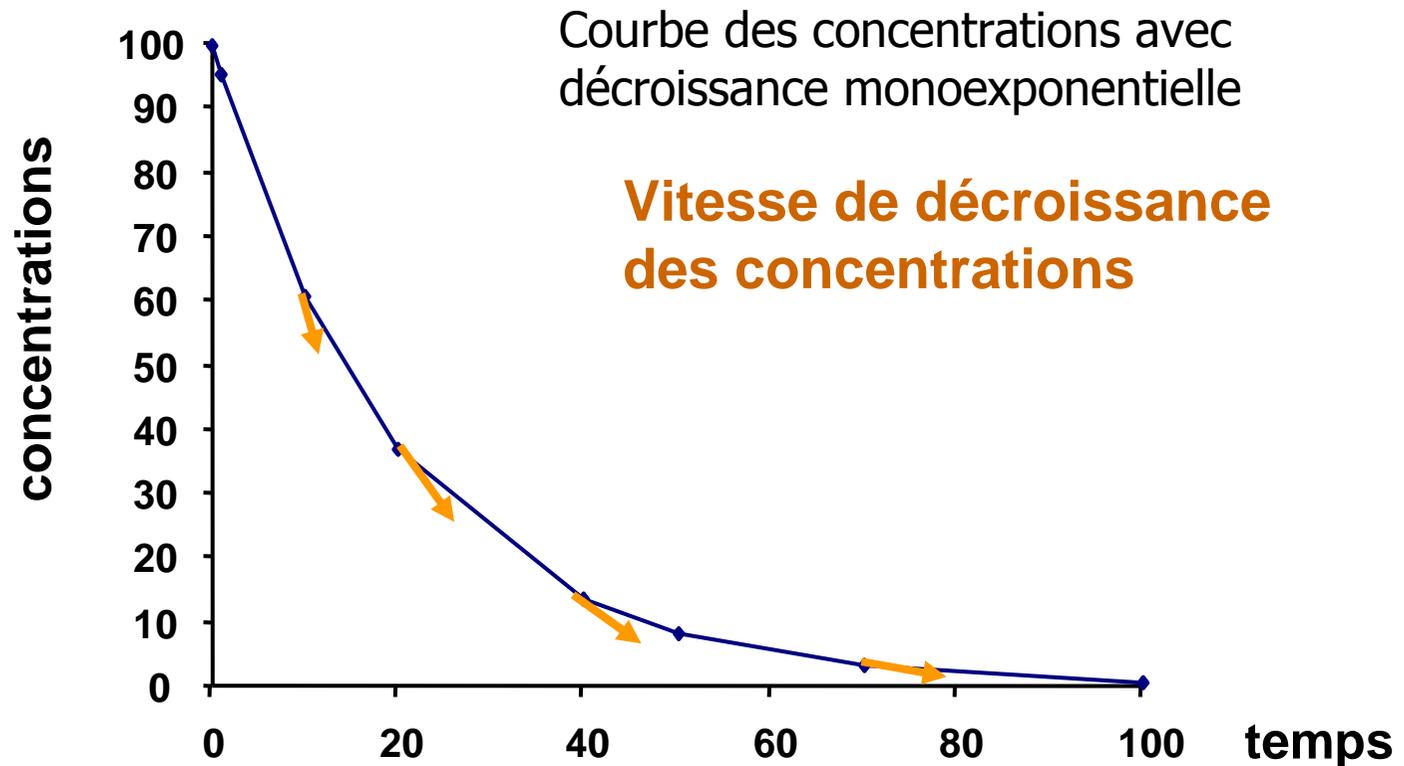
- Le produit administré est éliminé sous **forme inchangée**
- Excrétion biliaire, urinaire, salivaire, dans le lait ...

Métabolisme

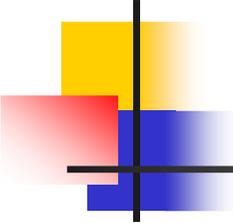
- Ensemble des processus qui **modifient** les structures chimiques des produits administrés
- Essentiellement au niveau du foie, mais aussi intestins, poumons, sang, reins ...

Quantification de l'élimination

Notion de clairance (CL)



$$CL = \frac{\text{vitesse élimination}}{C_{\text{site d'élimination}}}$$



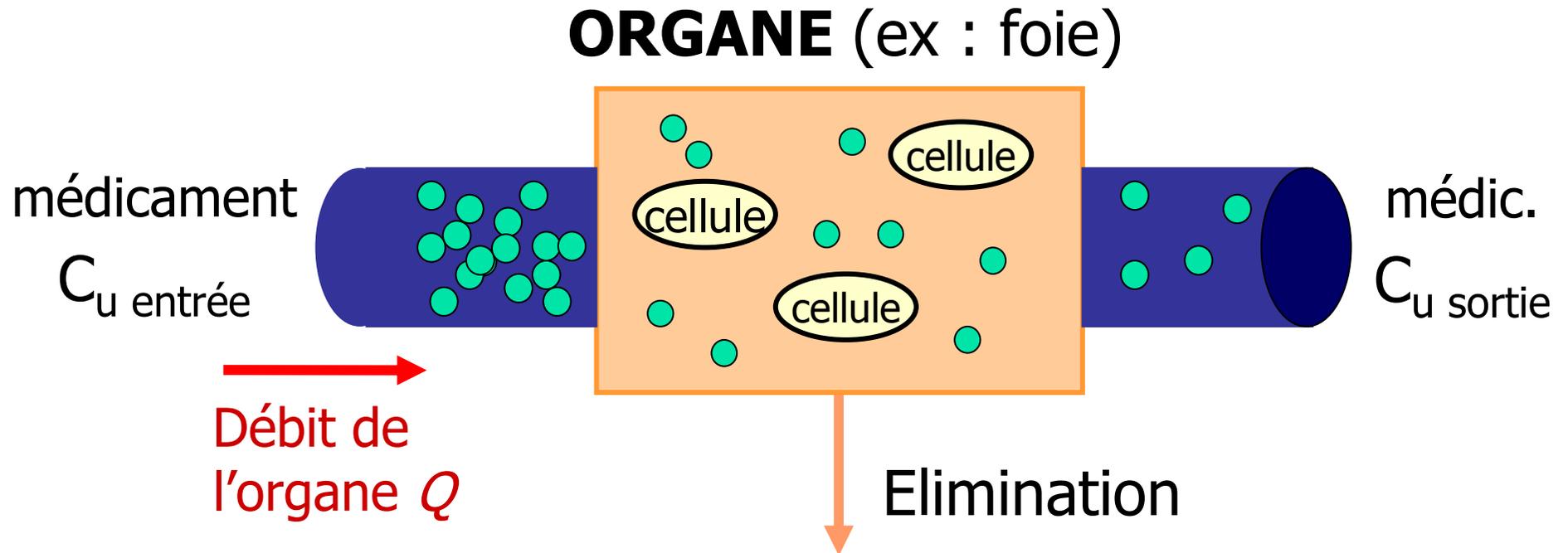
Clairance (CL)

- Définition

$$CL = \frac{\text{Vitesse élimination}}{C_{\text{site d'élimination}}} = \frac{\text{Masse} \cdot \text{Temps}^{-1}}{\text{Masse} \cdot \text{Volume}^{-1}}$$

- Dimension d'un débit : $\text{Volume} \cdot \text{Temps}^{-1}$
- Seul paramètre quantifiant la capacité d'élimination du médicament par un organe ou l'organisme

Modèle de clairance



$$CL_{\text{organe}} = \frac{\text{vitesse élimination}}{C_{\text{site d'élimination}}} = \frac{Q_{\text{organe}} \times (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}})}{C_{\text{entrée}}}$$

$= E_{\text{organe}}$

Clairance

Modèle général

$$CL = Q \times E = Q \times \left(\frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}} \right)$$

- E compris entre 0 et 1 $\Rightarrow CL_{\text{max}} = Q$
- Clairance totale: $Q = \text{débit sanguin cardiaque}$
 - $C_{\text{entrée}} = \text{conc. aortique approximée par conc. veine jugulaire}$
- Clairance d'un organe: $Q = \text{débit sanguin de l'organe}$
 - $C_{\text{entrée}} = \text{concentration artérielle pour reins}$
 - $C_{\text{entrée}} = \text{concentration veine porte pour le foie}$

Clairance organes

Classification coefficients d'extraction

Low (<0.3) Intermediate (0.3-0.7) High (>0.7)

Hepatic extraction

Paroxetine

Aspirin

Alprenolol

Diazepam

Codeine

Cocaine

Ibuprofen

Cyclosporine

Morphine

Sacylic acid

Nifedipine

Nicotine

Warfarin

Ondansetrone

Verapamil

Renal extraction

Amoxicillin

Acyclovir

Metformin

Atenolol

Benzylopenicillin

p-aminohippuric acid

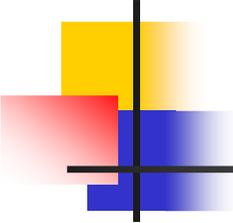
Digoxin

Ciprofloxacin

Peniciclovir

Gentamicin

Cimetidine



Clairance: classification

- Par entité d'élimination :
 - Organisme : CL totale
 - Organe : CL hépatique (CL_H), CL rénale (CL_R)

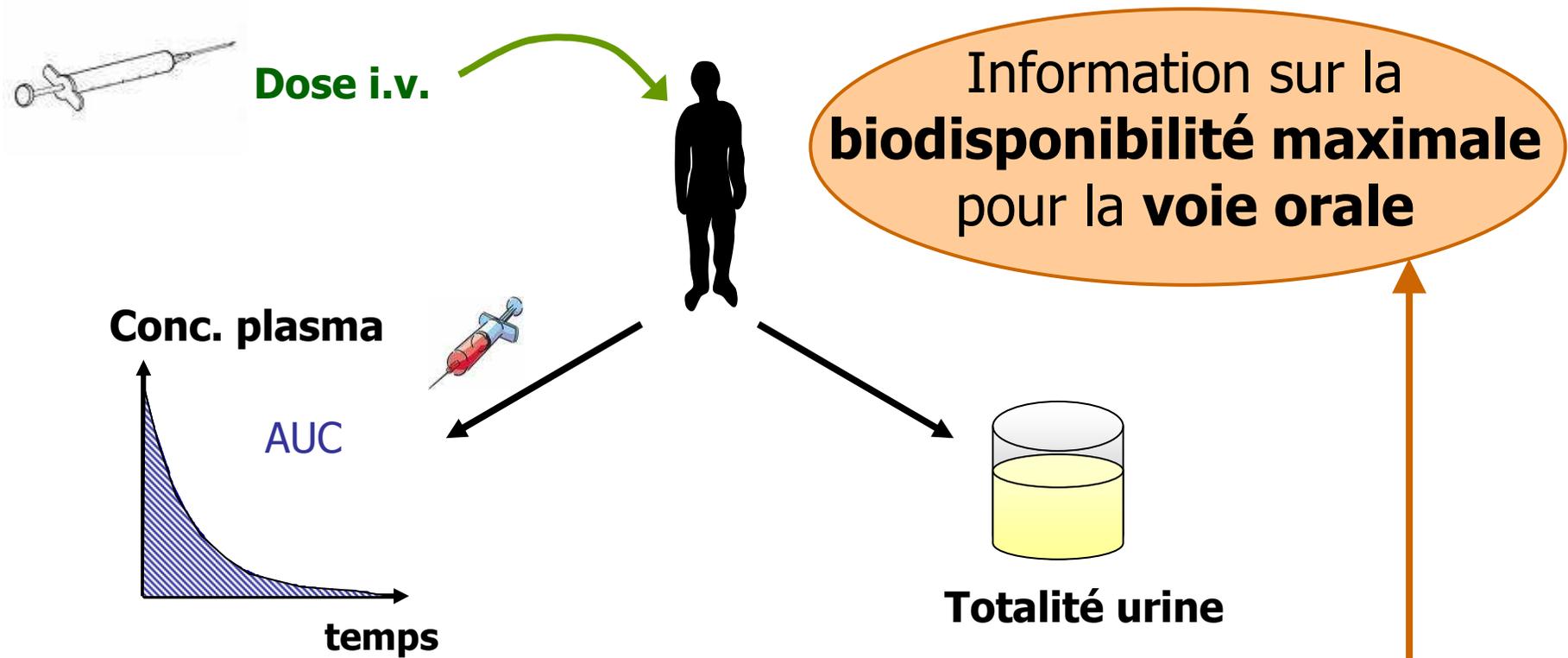
$$CL_{\text{Totale}} = CL_{\text{rénale}} + CL_{\text{extra-rénale}} (CL_H)$$

- Par mécanisme :
 - Clairance métabolique (souvent CL_H)
 - Clairance d'excrétion (rénale, biliaire)

- Clairance sanguine vs plasmatisque :

$$CL_{\text{plasma}} = CL_{\text{sanguine}} \times \text{Ratio}_{\text{sang/plasma}}$$

Calcul de la clairance



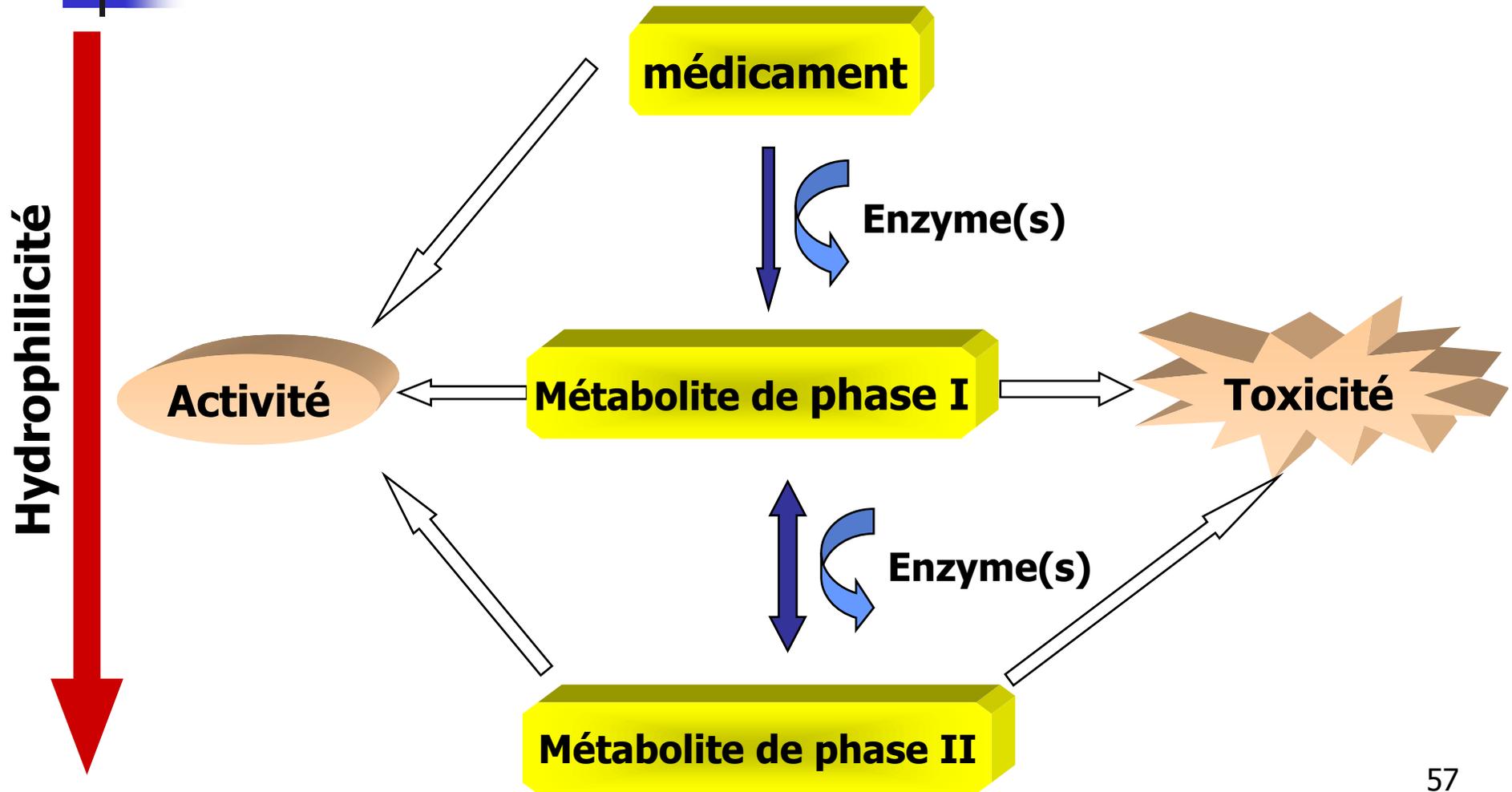
$$CL_{\text{totale}} = \frac{\text{Dose}_{\text{I.V.}}}{AUC_{\text{plasma}}}$$

$$CL_{\text{rénale}} = \frac{Qté_{\text{totale urine}}}{AUC_{\text{plasma}}}$$

$$CL_{\text{hépatique,plasma}} = CL_{\text{tot}} - CL_{\text{rénale}}$$

$$F_H = 1 - E_H = 1 - \frac{CL_{\text{hépatique, sanguine}}}{Q_{\text{hépatique, sanguine}}}$$

Métabolisme

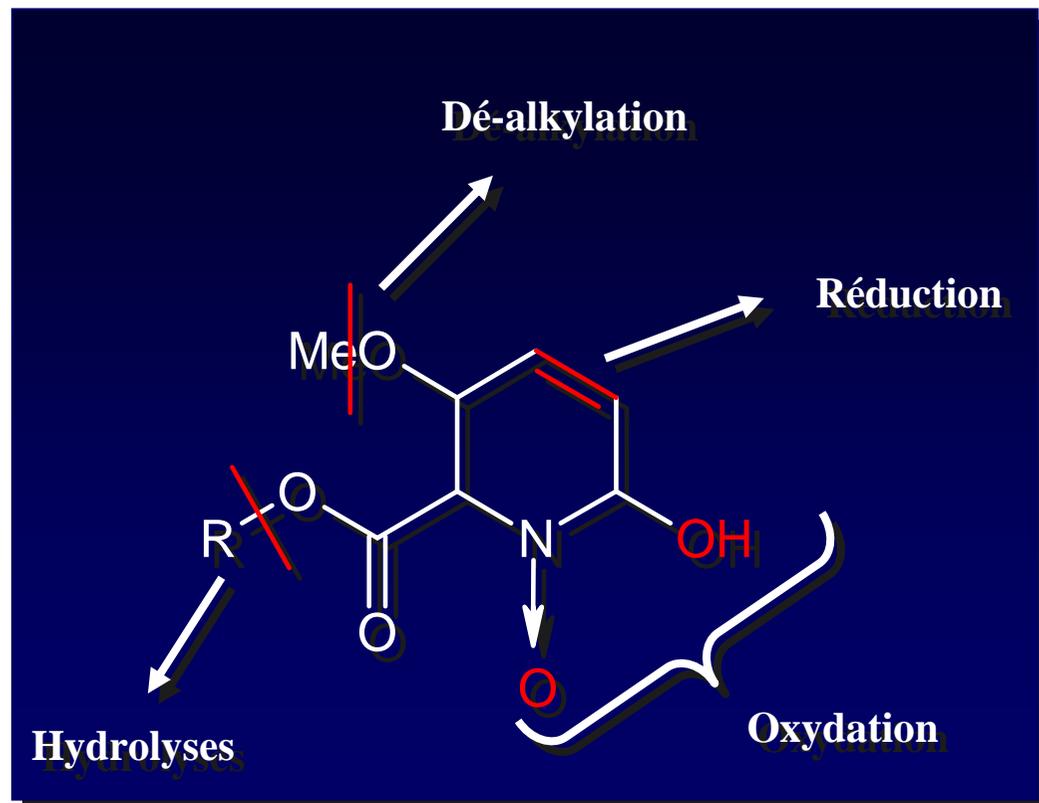


Métabolisme

Réactions de Phase I

- Phase I: Modification de la structure de la molécule
 - Oxydation
 - Réduction
 - Dé-alkylation
 - Hydrolyses (estérases)

e.g. enzymes CYP450 - microsomes



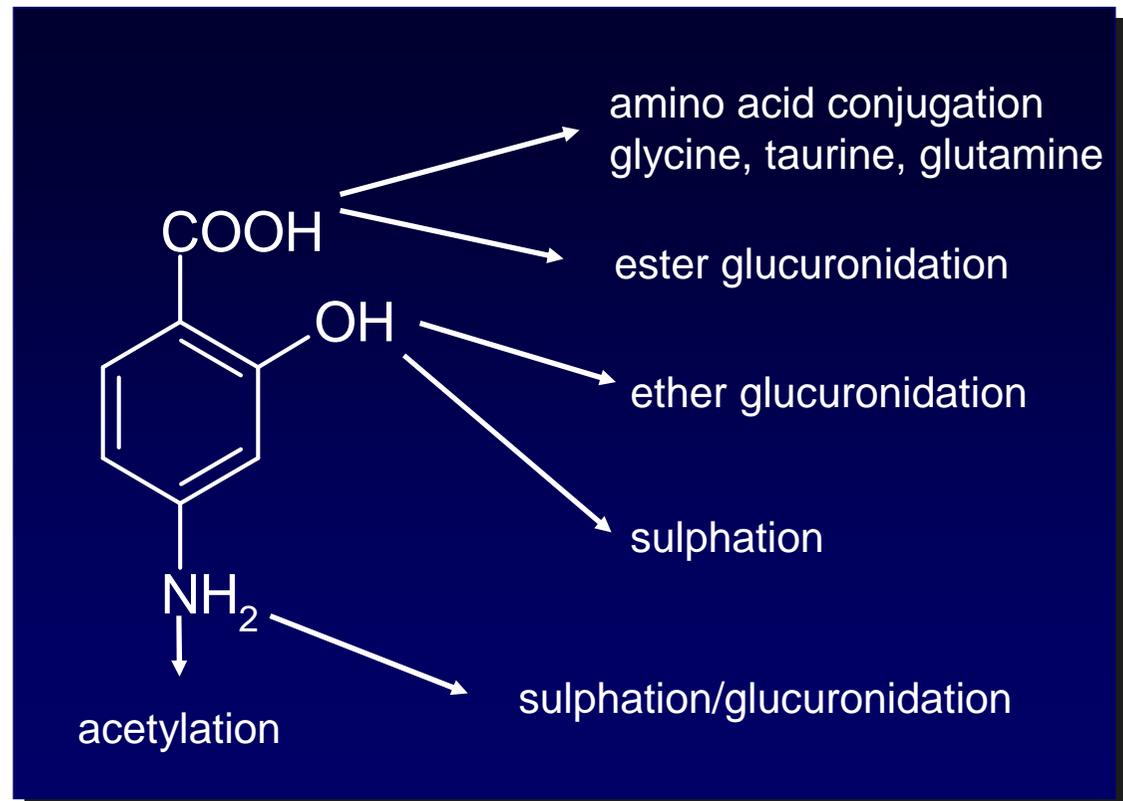
Métabolisme

Réactions de Phase II

■ Phase II: Ajout de groupements - conjugaison

- Glucuronidation (UGTs)
- Sulphoconjugaison
- Acétylation
- Conjugaison glutathione
- Méthylation

e.g. sulphotransférases - cytosol

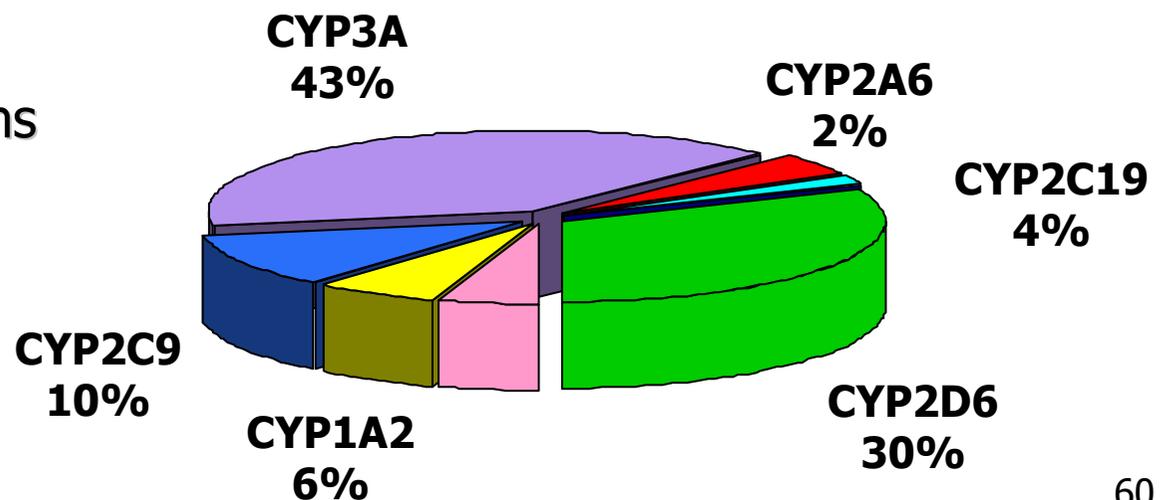


Métabolisme

Source de variabilité interindividuelle

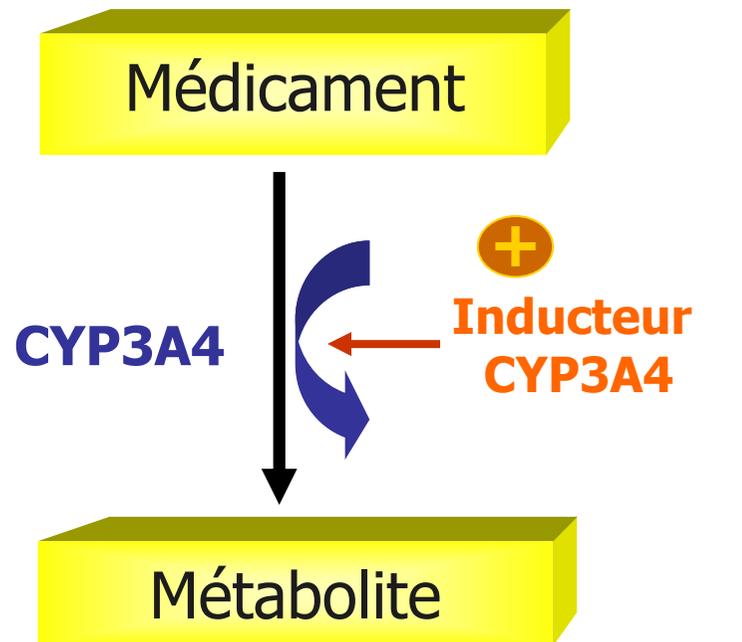
- Métabolisme = enzymes
 - Inhibition, induction, interactions médicamenteuses ...
 - Influence des gènes, environnement
 - Variabilité inter- et intra-individuelle

% CYP 450 impliqués dans
le métabolisme des
médicaments



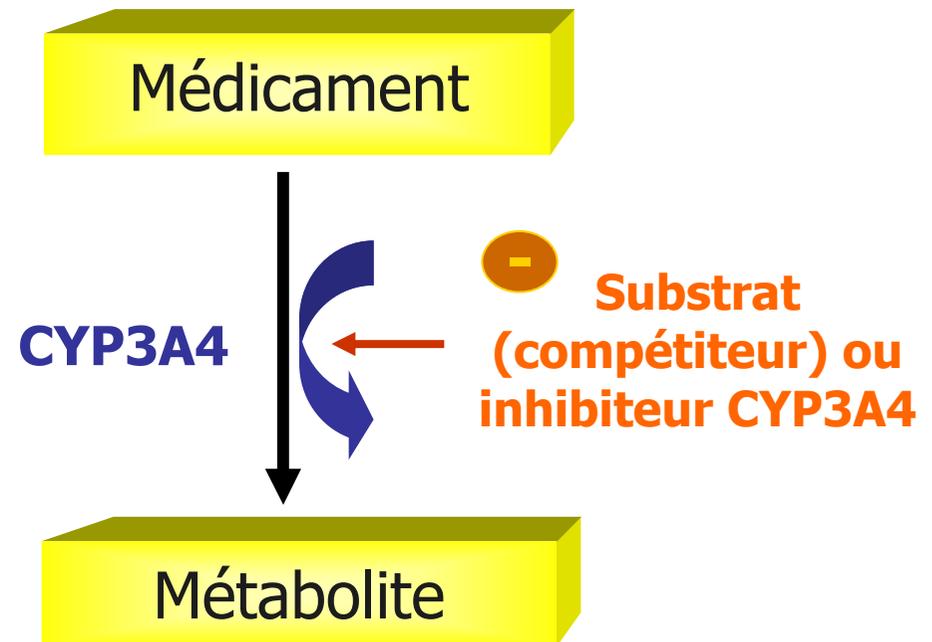
Métabolisme

Interaction médicamenteuse



Exposition au médicament ↘
Exposition au métabolite ↗

INDUCTION

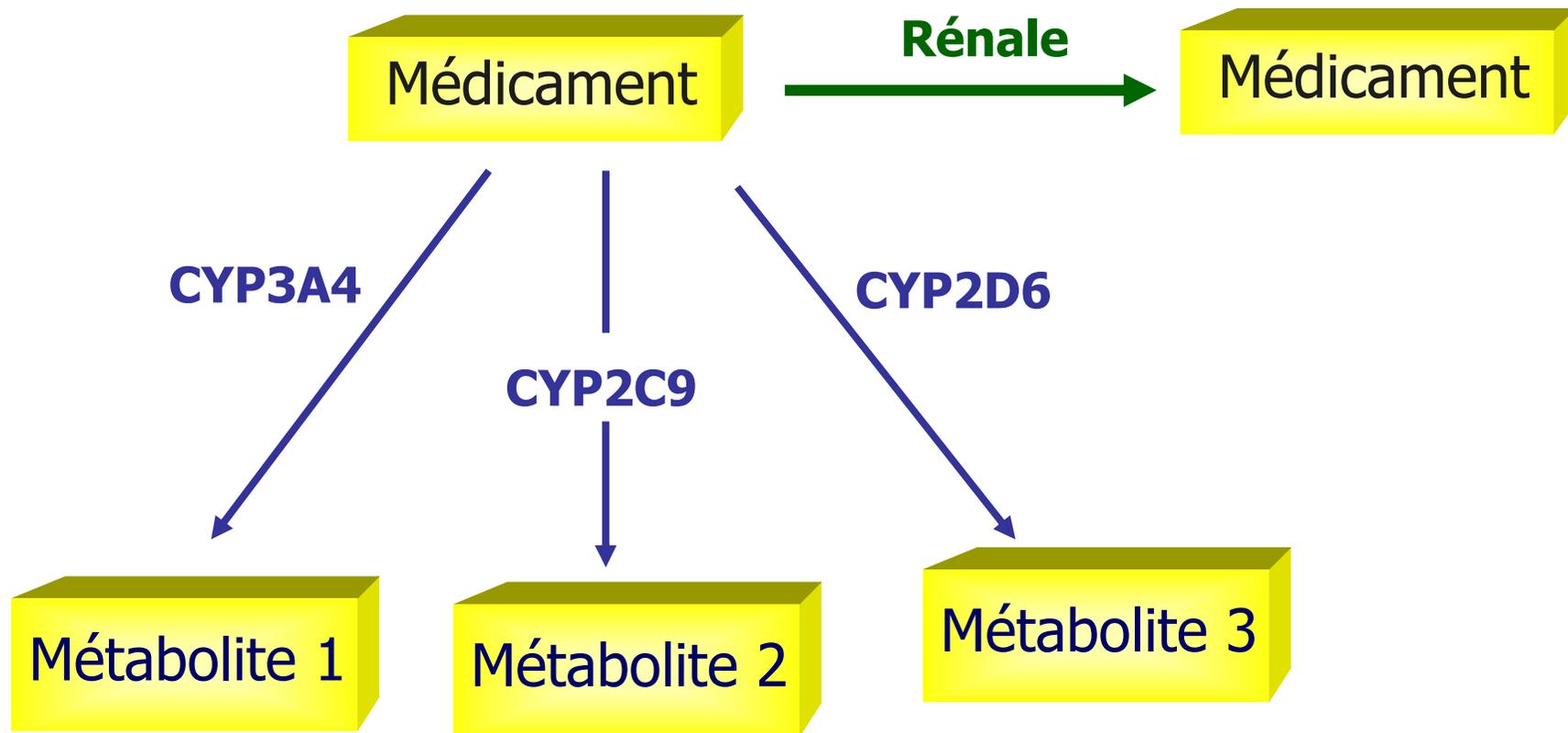


Exposition au médicament ↗
Exposition au métabolite ↘

INHIBITION

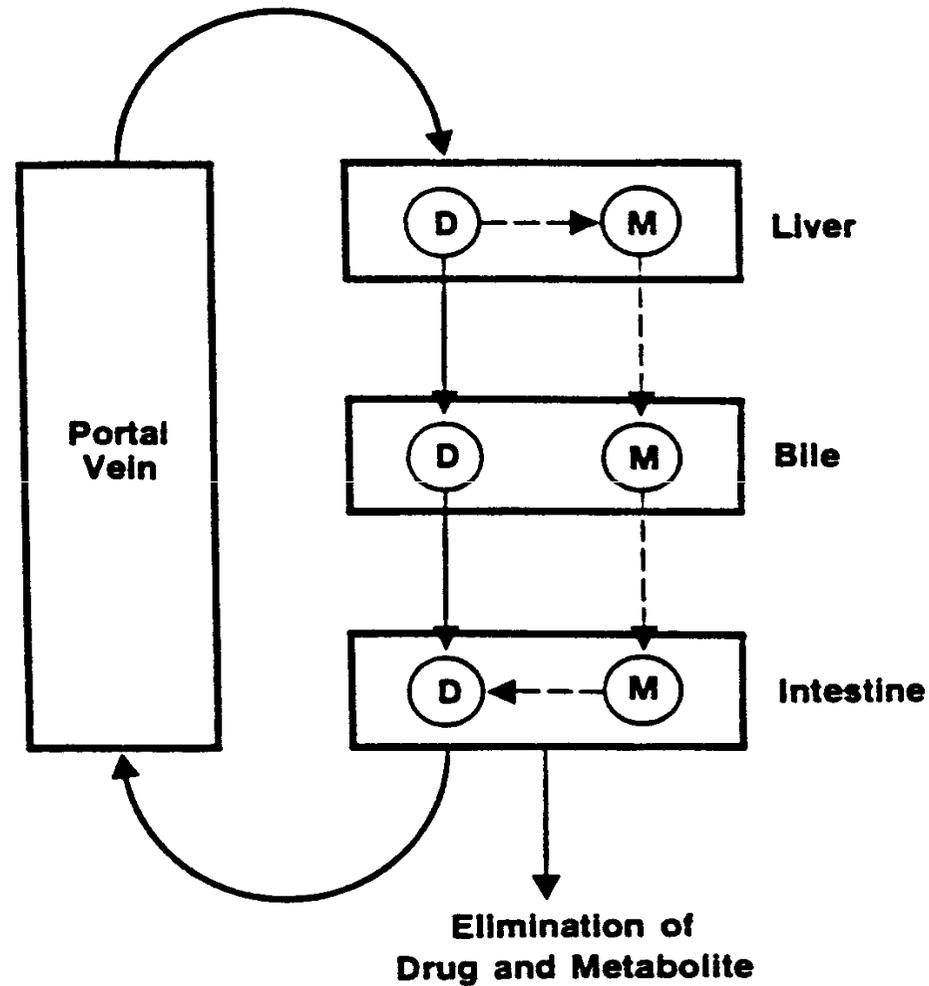
Métabolisme

Interaction médicamenteuse



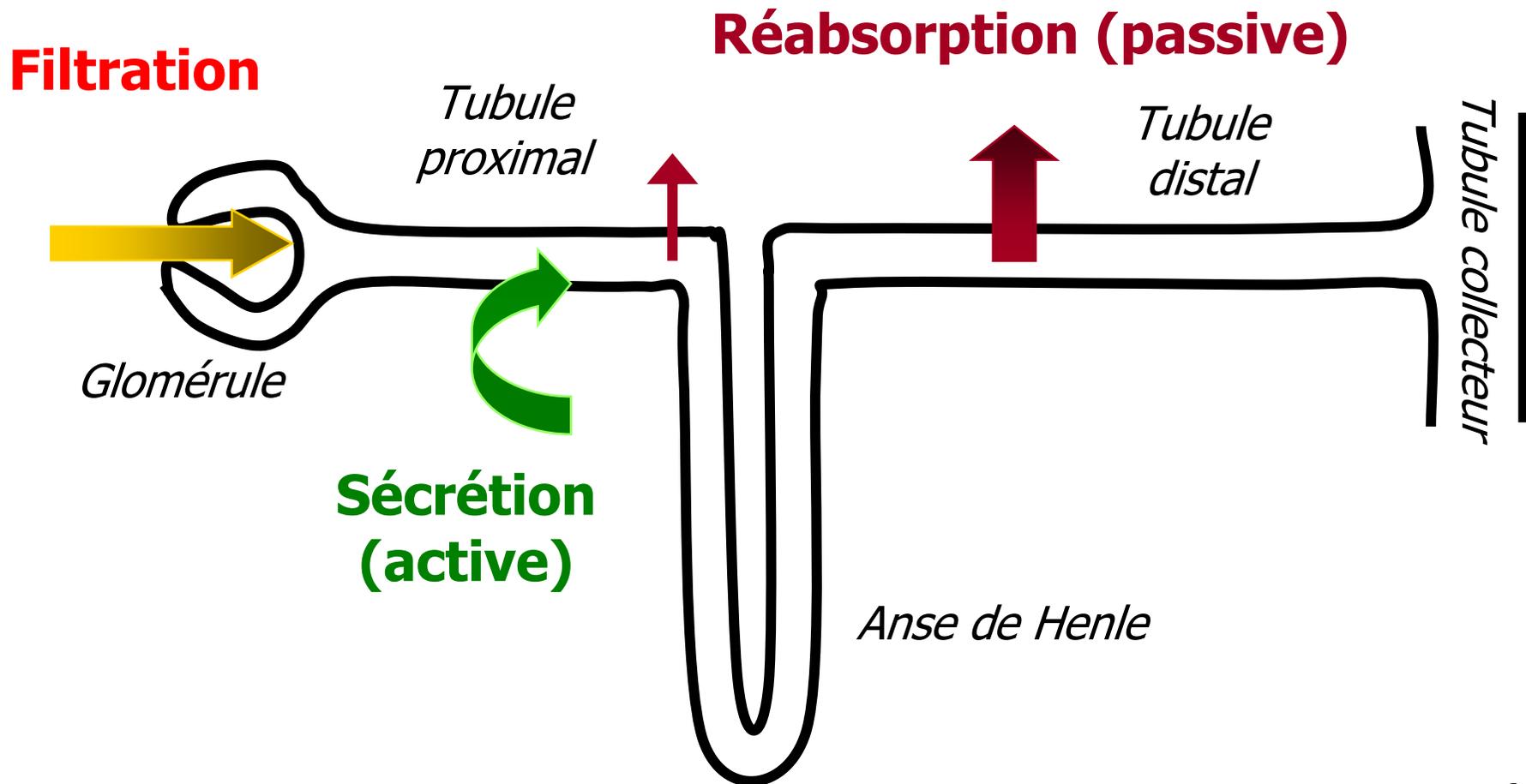
Faible risque d'interaction médicamenteuse

Cycle entéro-hépatique



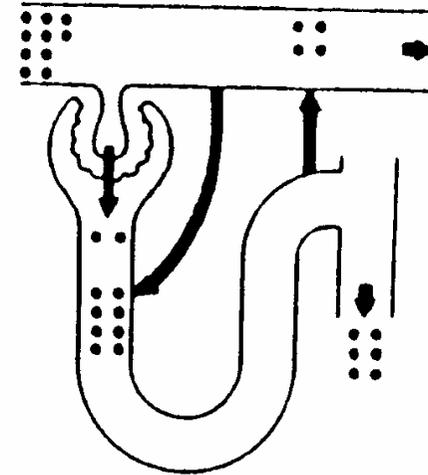
Élimination rénale

Unité fonctionnelle = néphron



Élimination rénale

Clairance rénale



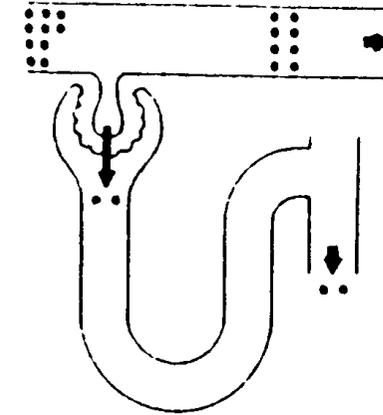
V excrétion rénale = V filtration + V sécrétion - V réabsorption

$$\frac{V \text{ excrétion rénale}}{C} = \frac{V \text{ filtration}}{C} + \frac{V \text{ sécrétion} - V \text{ réabsorption}}{C}$$

$$CL_R = CL_{\text{filtration}} + CL_{\text{sécrétion}} - CL_{\text{réabsorption}}$$

Élimination rénale

Filtration glomérulaire



■ Débits

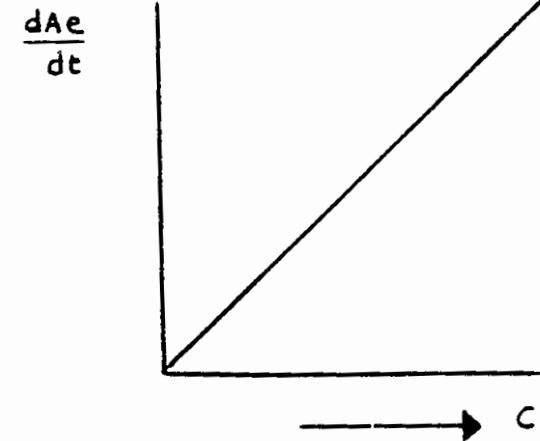
- Débit sanguin rénal : 1200 mL/min pour les 2 reins (20-25 % débit cardiaque)
- Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) : 125 mL/min

■ Ultrafiltration

- Mécanisme passif
- Molécules de PM < 68000
- Seule la **fraction libre** est filtrée

$$CL_{R \text{ filtration}} = f_u \times DGF$$

glomerular filtration



Note: Créatinine $f_u=1$ et $CL=CL_R \cong DGF$

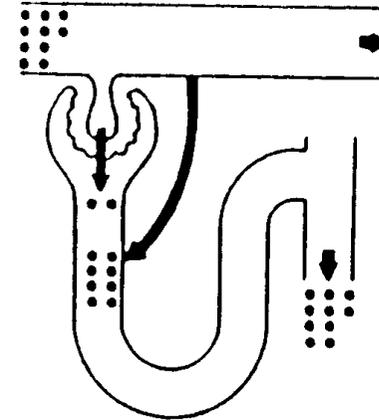
Élimination rénale

Sécrétion tubulaire

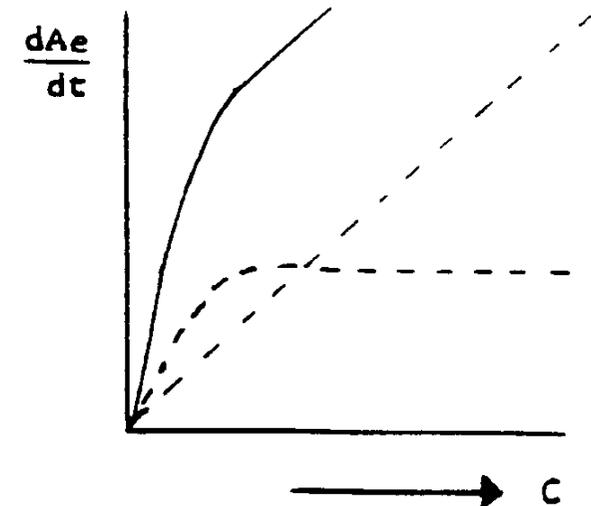
- Tube contourné proximal (TCP)
- Acides faibles / bases faibles

■ Mécanisme

- Transport actif
 - ex: P-glycoprotéine et digoxine
- Processus saturable, phénomènes de compétition
- Applications : pénicilline et probénécide
 - Pénicilline: 10% filtration, 90% sécrétion



glomerular filtration →
tubular secretion



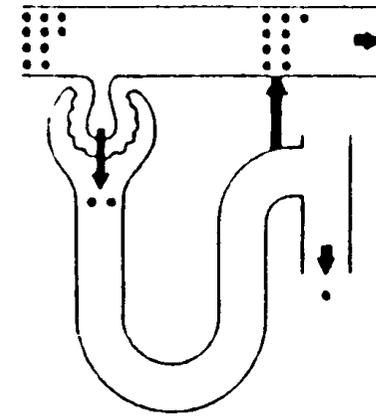
Élimination rénale

Réabsorption

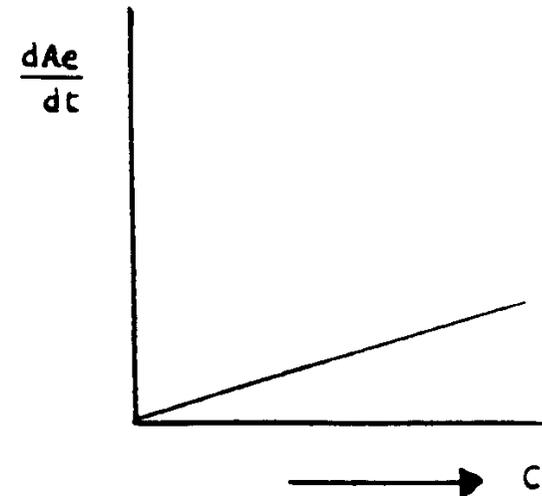
- Tube contourné distal (TCD)+++
- Molécules lipophiles

■ Mécanisme

- Transport passif
- Influence du pH urinaire

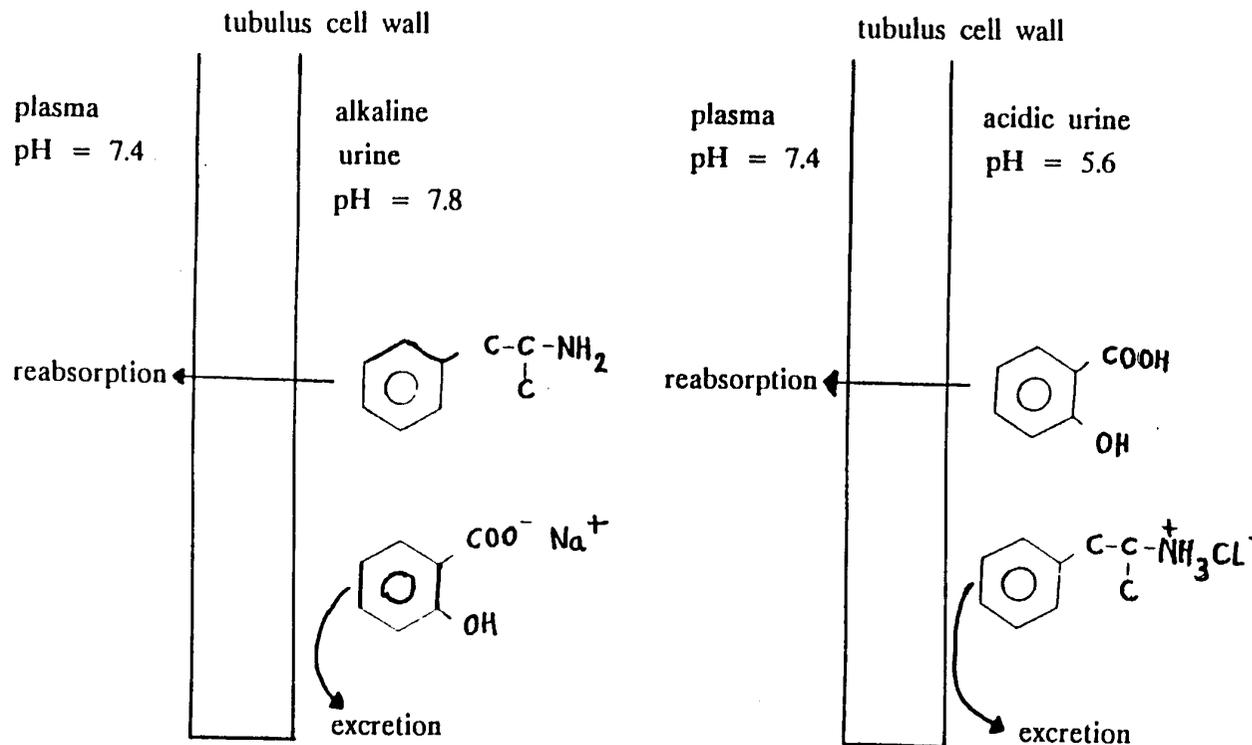


glomerular filtration +
tubular reabsorption



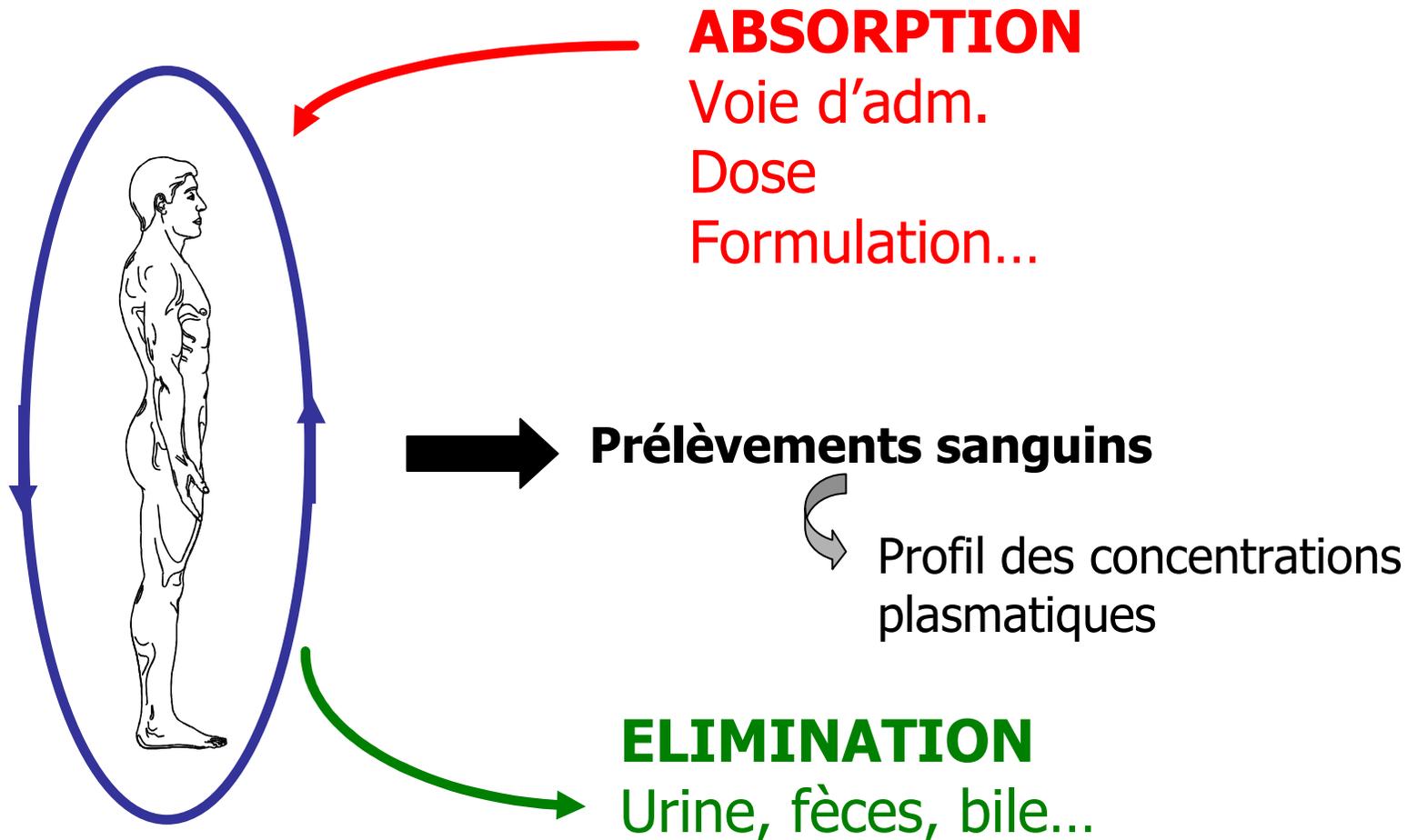
Élimination rénale

Réabsorption – influence pH urinaire



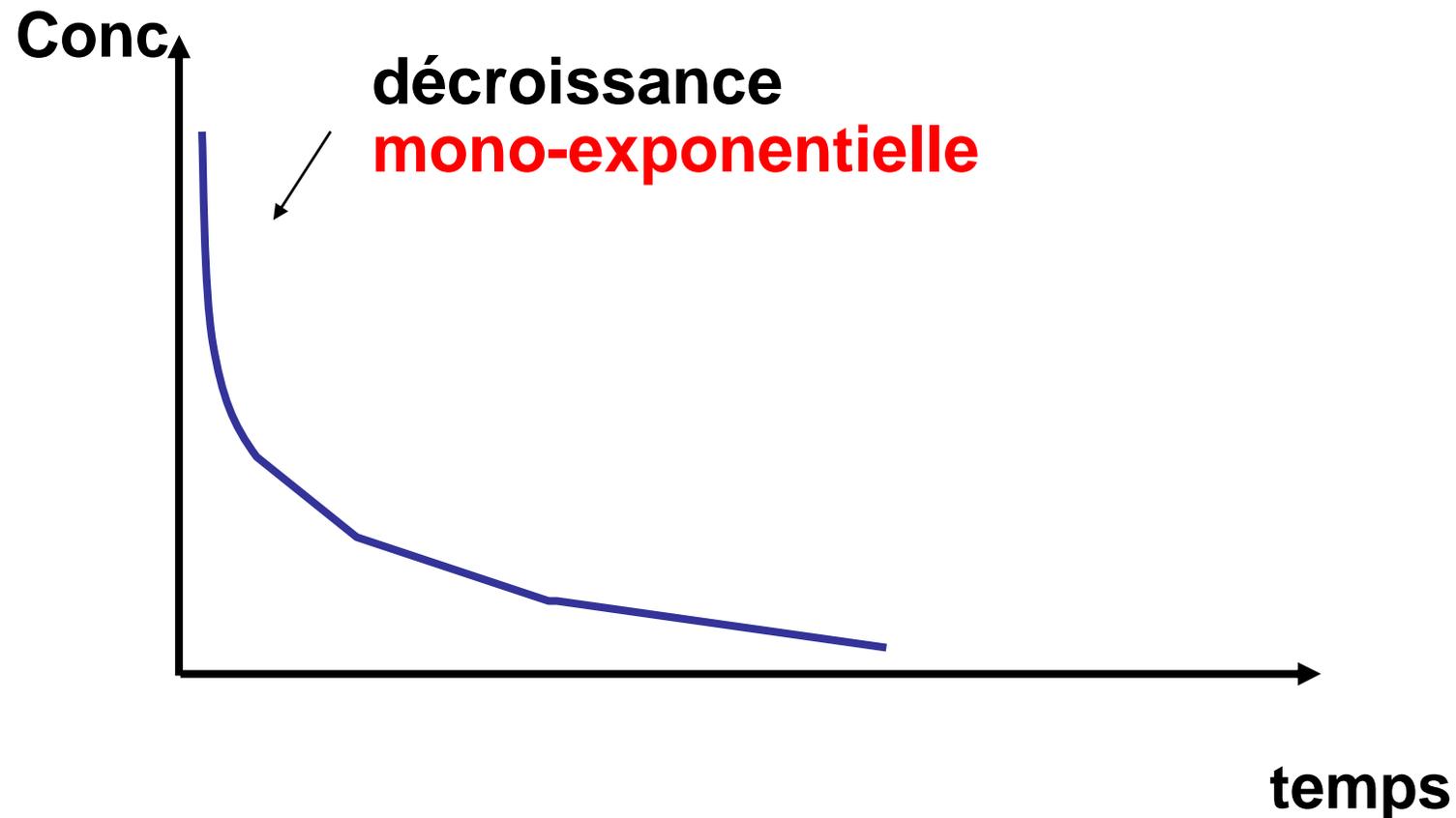
- L'alcalinisation urinaire peut être recommandée comme première mesure thérapeutique dans les intoxications avec l'aspirine
 - CL de l'acide salicylique x 4 quand pH passe de 6 à 8.

Comment calculer les paramètres PK?



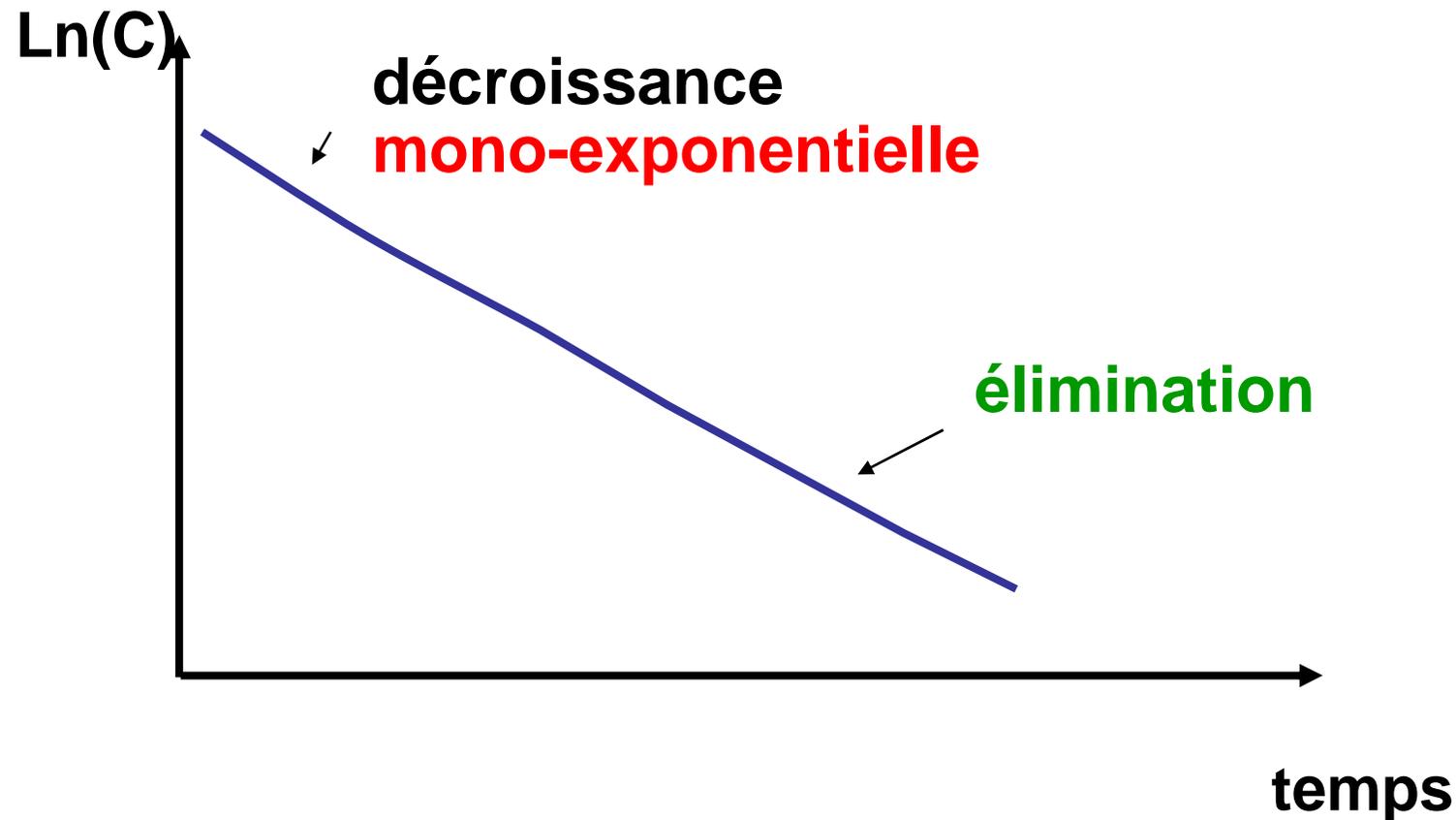
Profils de concentrations plasmatiques

- Voie intraveineuse : bolus



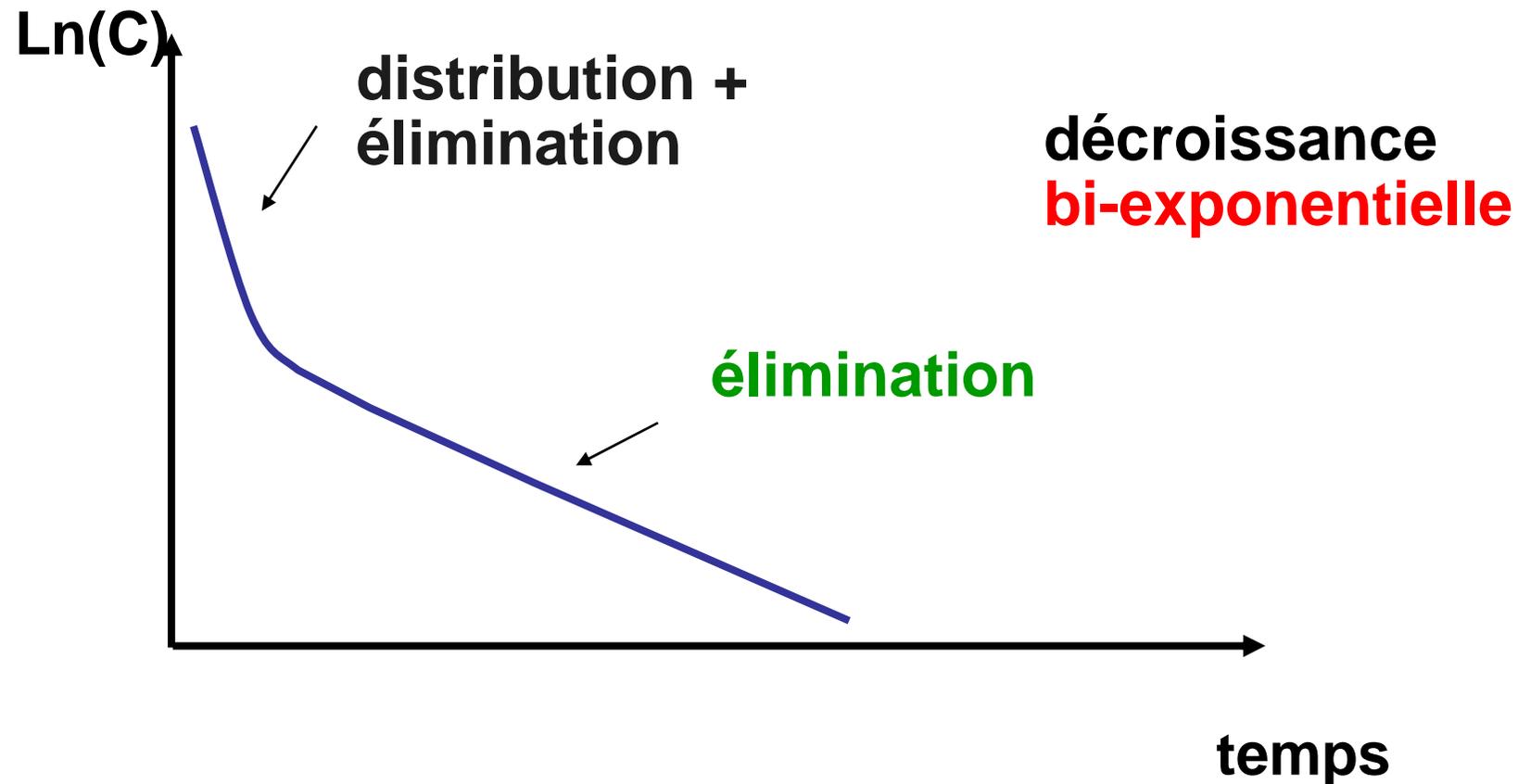
Profils de concentrations plasmatiques

- Voie intraveineuse : bolus



Profils de concentrations plasmatiques

- Voie intraveineuse : bolus

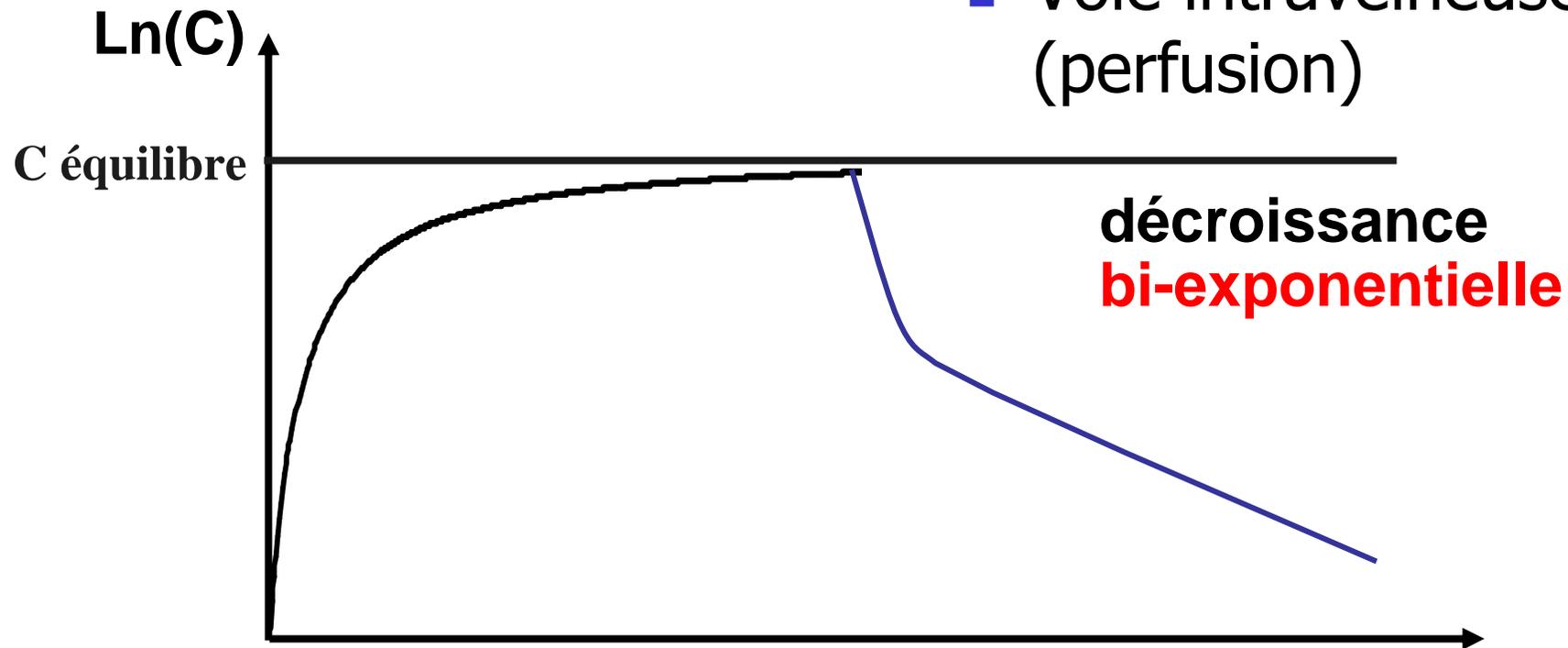


Profils de concentrations plasmatiques

http://www.icp.org.nz/icp_t1.html



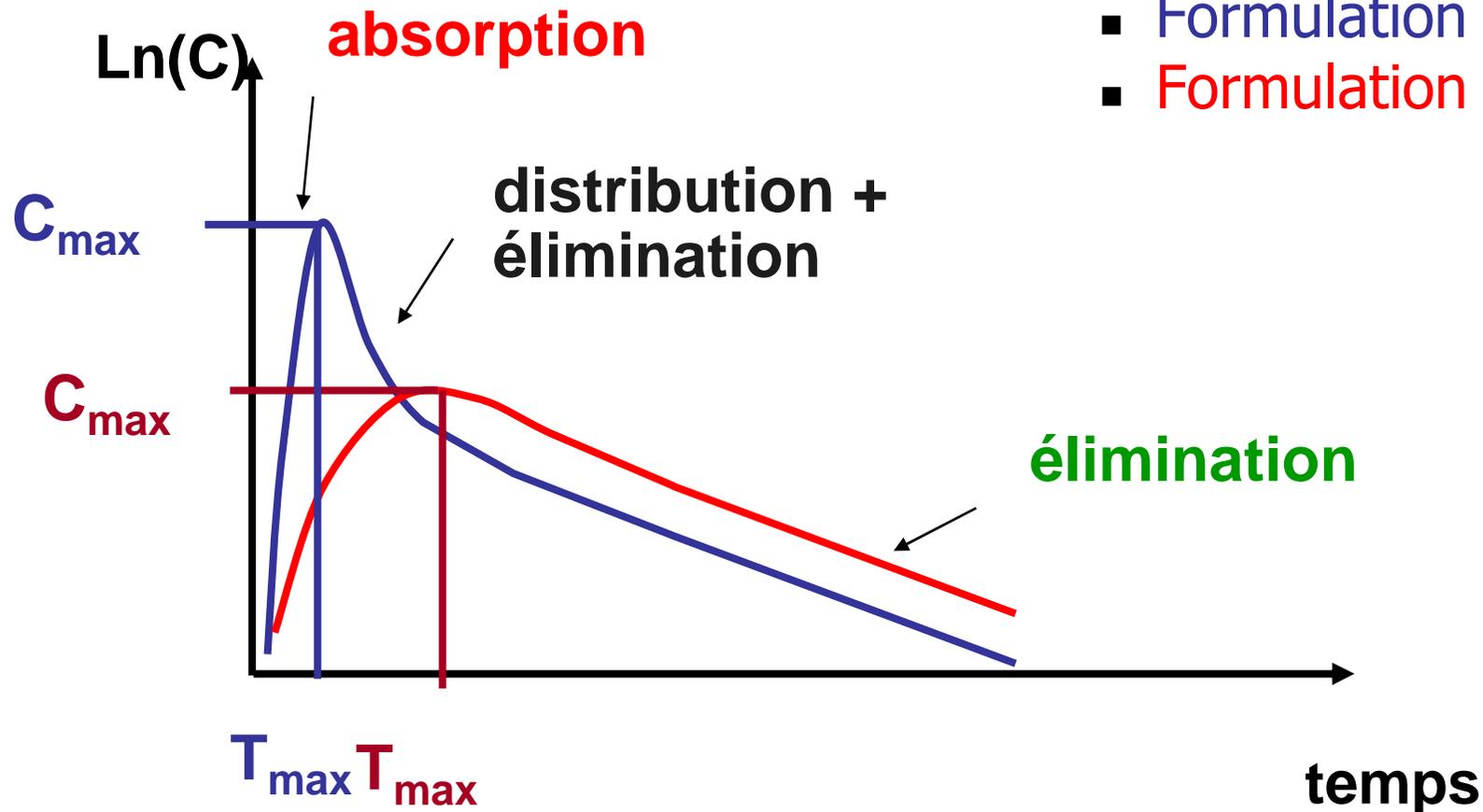
- Voie intraveineuse (perfusion)



Durée de la perfusion

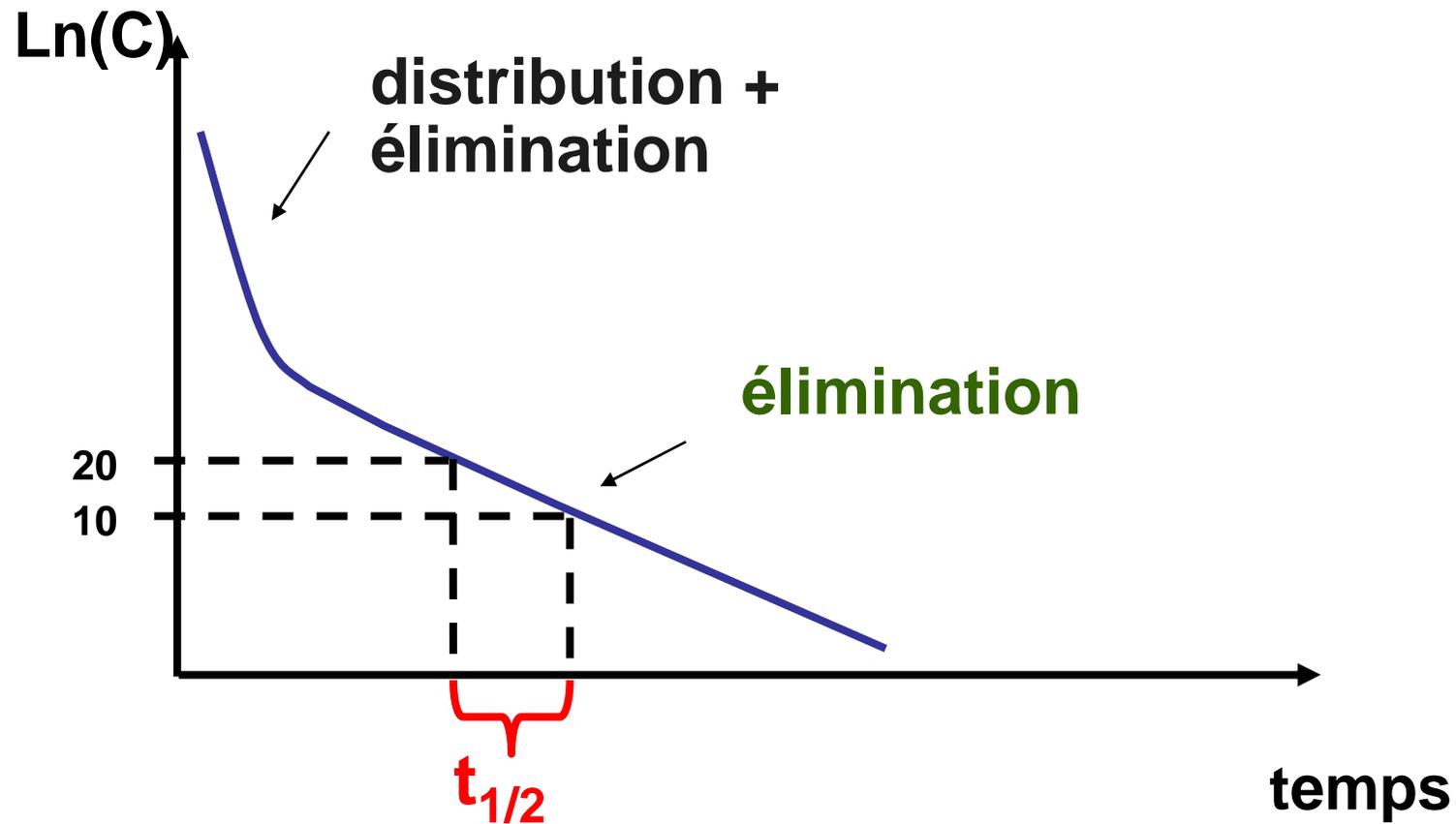
Profils de concentrations plasmatiques

- Voie extravasculaire
 - Formulation 1
 - Formulation 2



Profils de concentrations

Temps de demi-vie

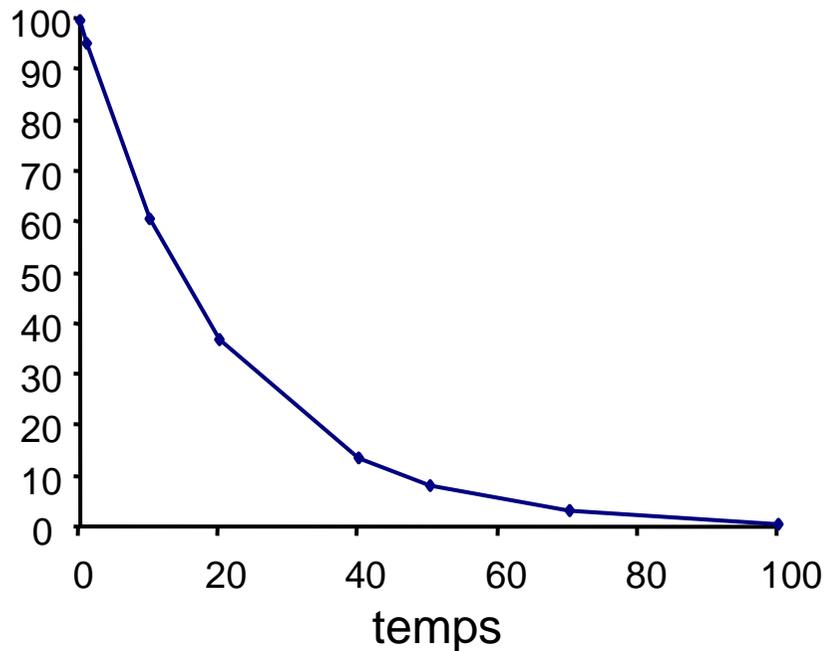


Profils de concentrations

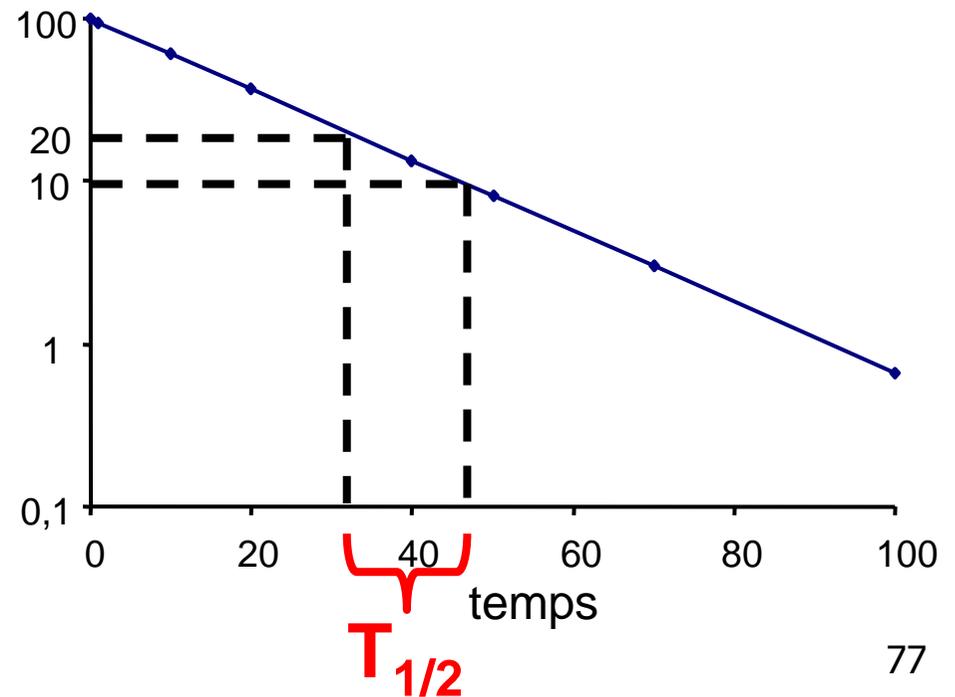
Temps de demi-vie

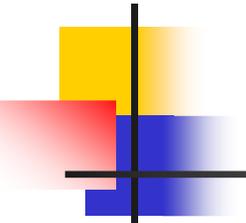
- Cas d'une décroissance mono-exponentielle

concentrations



Log (concentrations)





Temps de demi-vie

Définition

Temps nécessaire pour **diviser par 2 les concentrations** plasmatiques **lorsque l'équilibre de distribution est atteint**

Temps de demi-vie: paramètre hybride de distribution et d'élimination

$$t_{1/2} = \frac{\ln(2) \times V}{CL}$$

(organisme=1 compartiment)

V = 10 L

CL = 2 L/h

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

V = 20 L

CL = 4 L/h

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

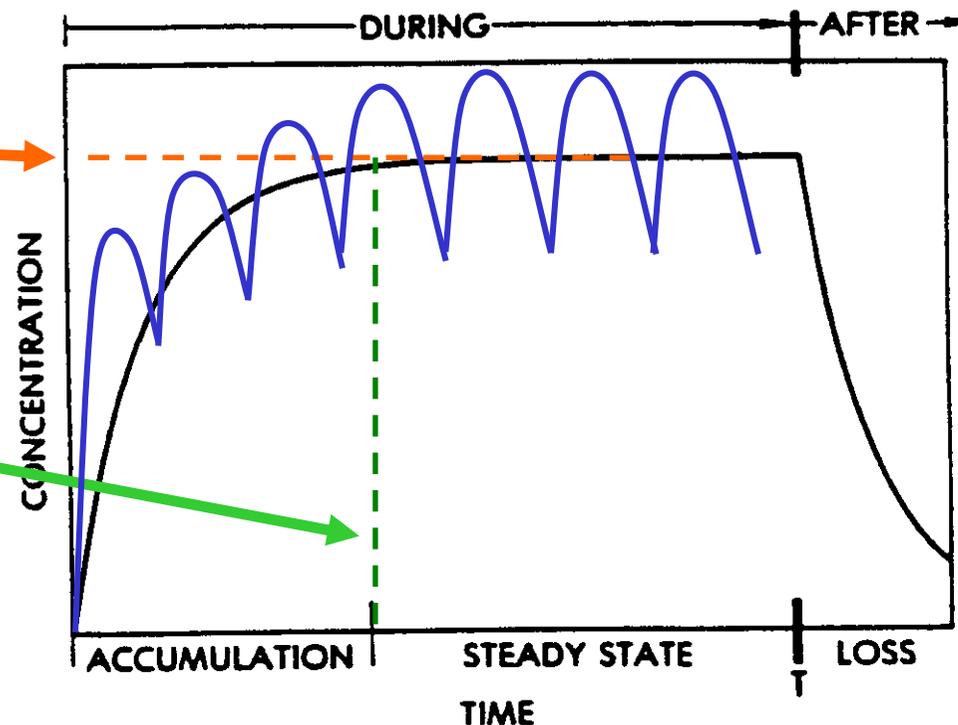
Même temps de demi-vie mais la capacité d'élimination du système (clairance) est 2 fois plus grande

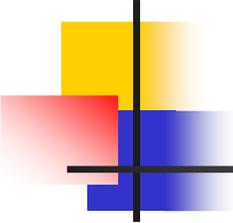
Intérêt du temps de 1/2 vie

- Prédire le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre (steady-state) lors d'une perfusion ou de prises répétées
- Prédire l'accumulation après prises répétées

$$C_{SS} = \frac{R_{inf}}{CL}$$

Temps d'atteinte du SS dépend seulement du temps de demi-vie (5x $t_{1/2}$ => 97% C_{SS})





Paramètres PK

Étapes

Paramètres PK

1 - Absorption

1 - Biodisponibilité

2 - Distribution

**2 - Volume de distribution,
% de liaison aux protéines plasmatiques**

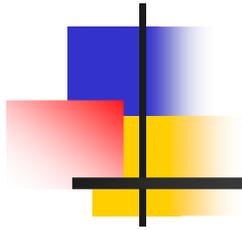
3 - Métabolisme

3,4 - Clairance

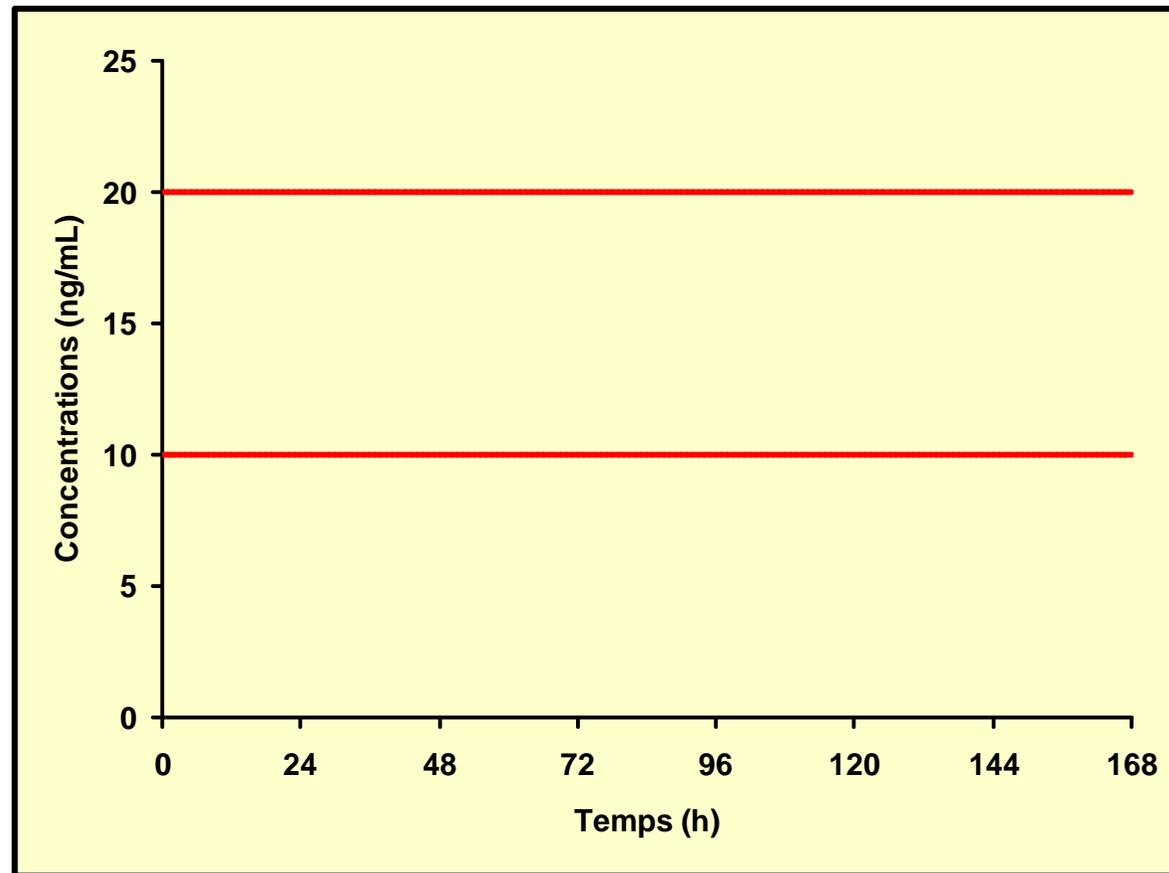
4 - Excrétion/Élimination

2,4 – Temps de demi-vie

Utilisation des paramètres pharmacocinétiques pour le choix rationnel d'une dose



Définition d'une exposition cible



FENETRE D'INTERET

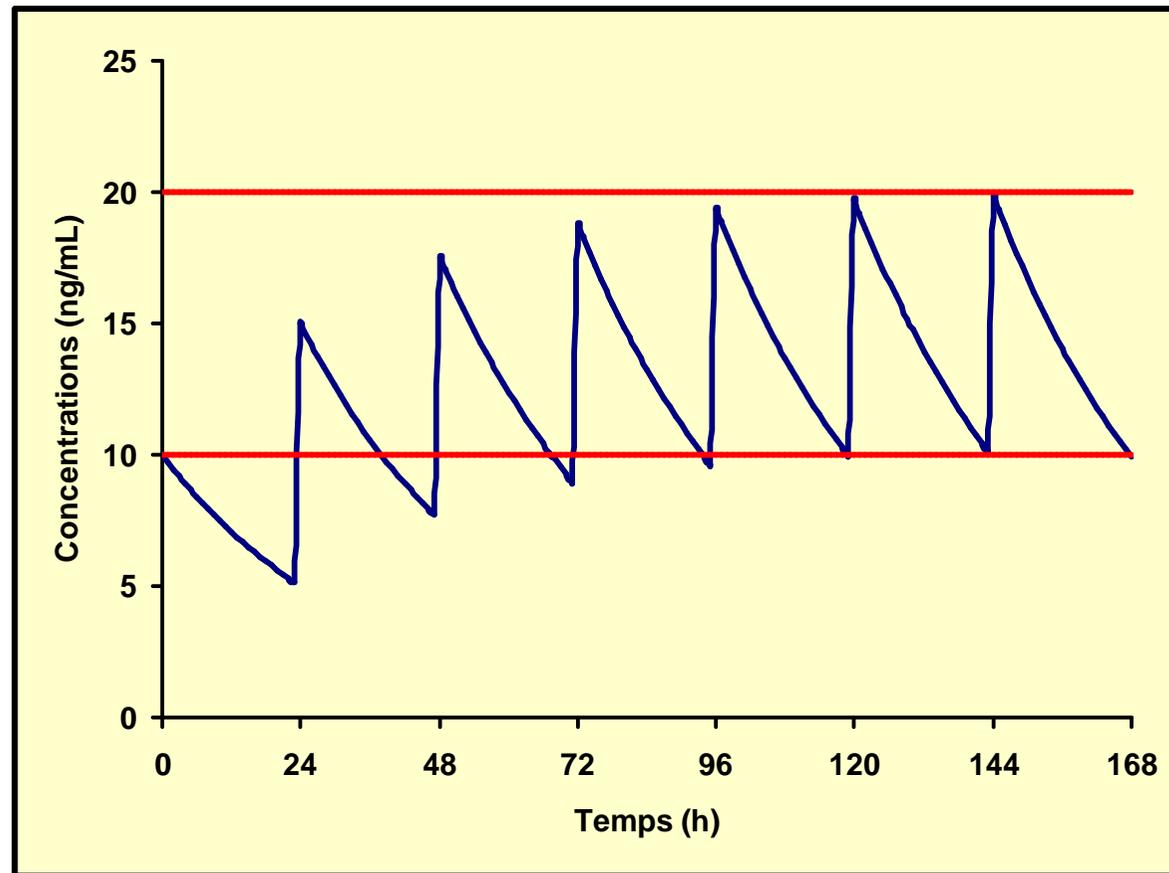


Exposition



Effets

Définition d'une exposition cible



FENETRE
D'INTERET



Posologie

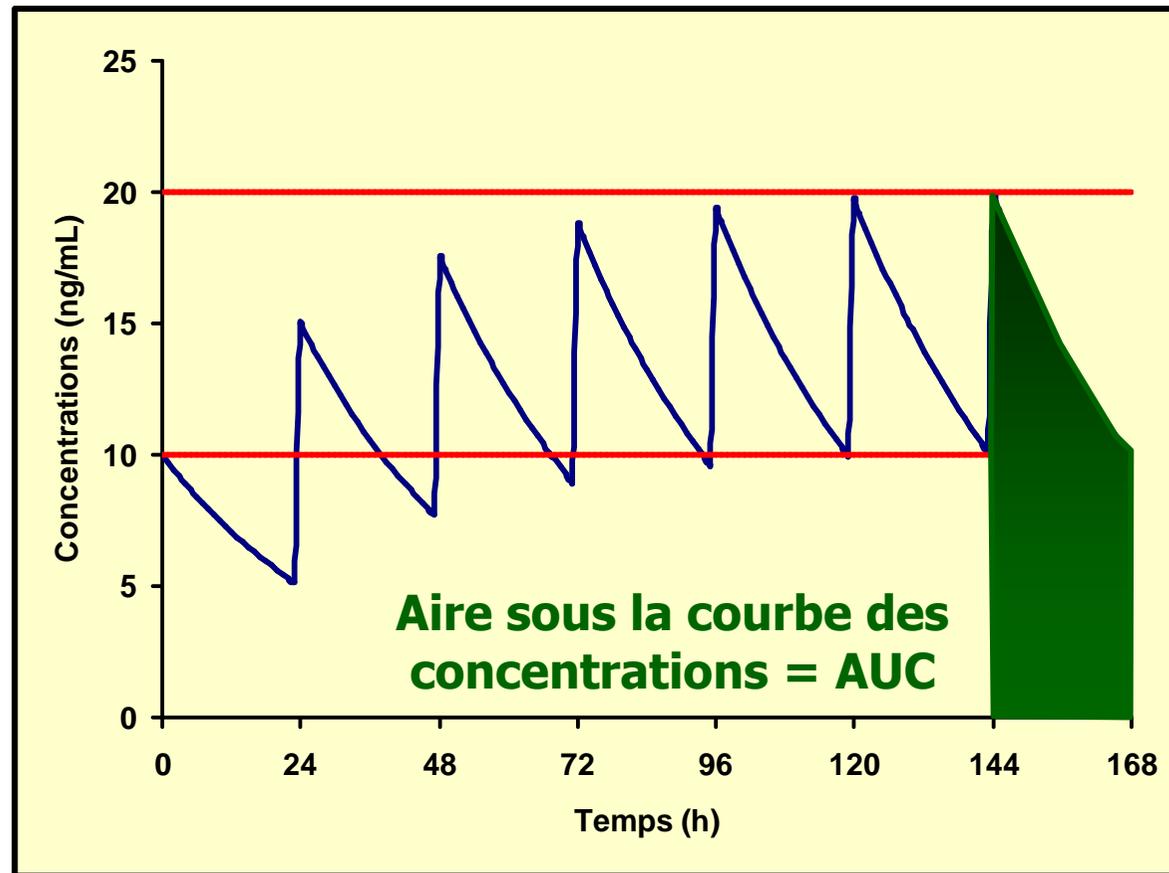


Exposition



Effets

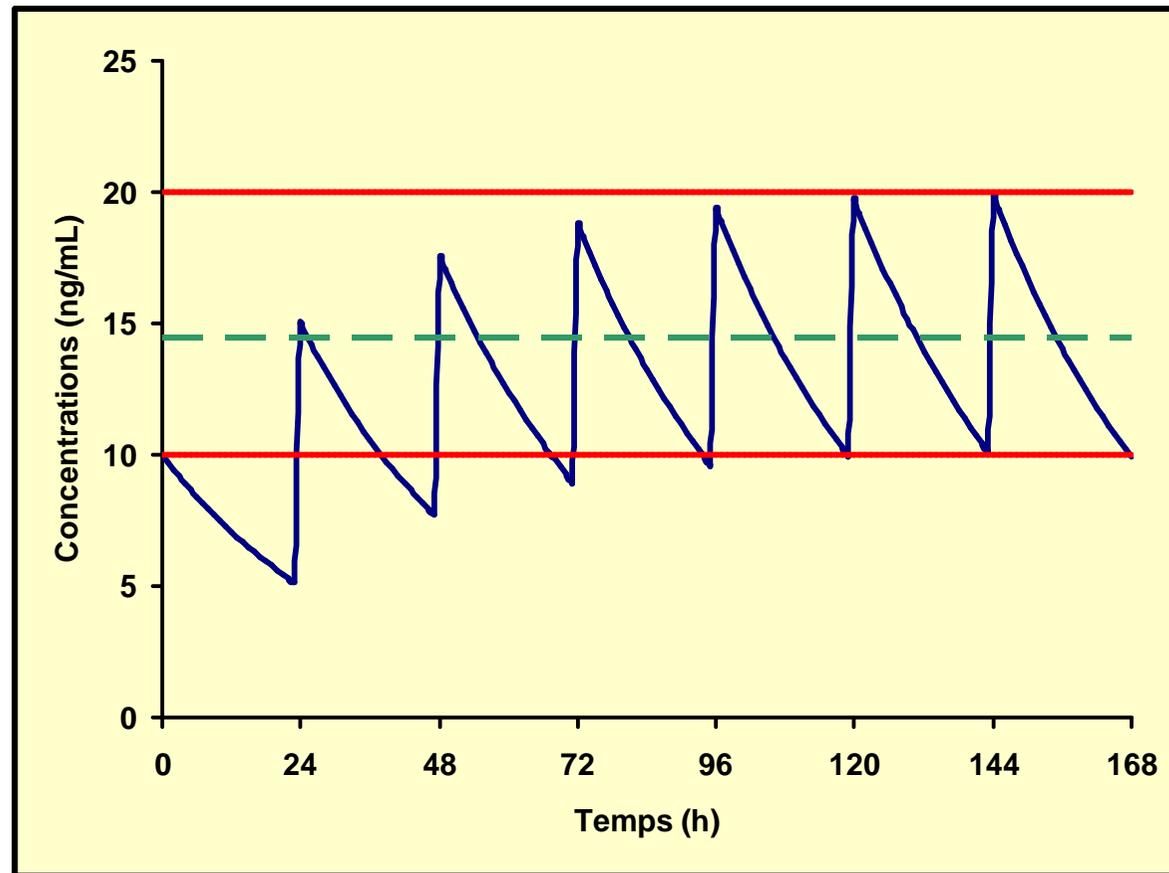
Définition d'une exposition cible



FENETRE D'INTERET



Définition d'une exposition cible



Concentration moyenne

Posologie



Exposition



Effets

Utilisation de ces paramètres pour définir un schéma posologique

http://www.icp.org.nz/icp_t1.html



$$\text{Dose} = \frac{\text{Clairance}}{\text{Biodisponibilité}} \times \text{AUC cible}$$

$$\text{Dose} = \frac{\text{Capacités d'épuration}}{\text{Entrée dans l'organisme}} \times \text{Exposition cible}$$

➡ Façon rationnelle de déterminer une dose

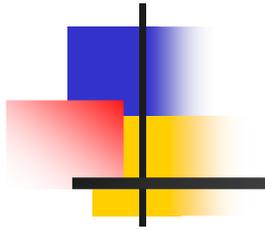
Utilisation de ces paramètres pour définir un schéma posologique

$$\text{Dose}_{\text{ / unité temps}} = \frac{\text{Clairance}}{\text{Biodisponibilité}} \times \text{Conc. moyenne cible}$$

Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacodynamiques

Intérêt de la pharmacocinétique au cours du développement du médicament



Développement du médicament

Recherche

Extrapolation in vitro/in vivo

Préclinique

Clinique

- La PK fait partie du cahier des charges e.g.
 - Bonne absorption par voie orale
 - Cultures cellulaires Caco-2
 - Pas ou peu d'effet de premier passage hépatique (bonne biodisponibilité orale)
 - Microsomes, hépatocytes =>CL_H
 - Pas ou peu d'interactions médicamenteuses (ex: due à métabolisme exclusif par le CYP3A4)
 - Passage BHE si destiné au SNC (substrat P-gp?)

Développement du médicament

Recherche

Préclinique

Clinique

- Etudes chez l'animal et *in vitro*
 - Toxicocinétique chez l'animal (dose unique, répétée)
 - Identification des voies d'élimination (*excretion balance*), distribution tissulaire, absorption
 - Identification des métabolites, recherche interactions médicamenteuses *in vitro*
 - Détermination f_u , ratio sang/plasma

Développement du médicament

Recherche

Préclinique

Clinique

■ Phase I (volontaires sains sauf cancérologie)

- Etudes PK dose unique/répétée pour recherche dose maximale tolérée
- Etude i.v. éventuelle pour détermination de la biodisponibilité absolue
- Identification des voies d'élimination/métabolisme (*excretion balance*)
- Etudes population spéciales (insuffisants rénaux/ hépatiques, métaboliseurs lents)
- Etudes d'interaction médicamenteuse/ effet de la prise alimentaire
- Etudes PK/PD si applicable

Développement du médicament

Recherche

Préclinique

Clinique

■ Phase II-III (patients)

- Etudes PK/PD pour documenter la PK et la relation PK/PD chez le patient: **recherche de la dose optimale**
- Analyse avec la méthodologie de « population » (« PK/PD de population ») pour documenter la variabilité inter-individuelle d'origine PK et PD et tenter d'expliquer cette variabilité à l'aide de covariables => objectif: proposer d'éventuels ajustements de posologie