

Cours de Pharmacocinétique

UE 18 Pk – DFGSP3

Pr Angelo PACI
Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy
Pharmacocinétique – Pharmacie clinique
angelo.paci@universite-paris-sud.fr

Cours 4

Variabilité pharmacocinétique

ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

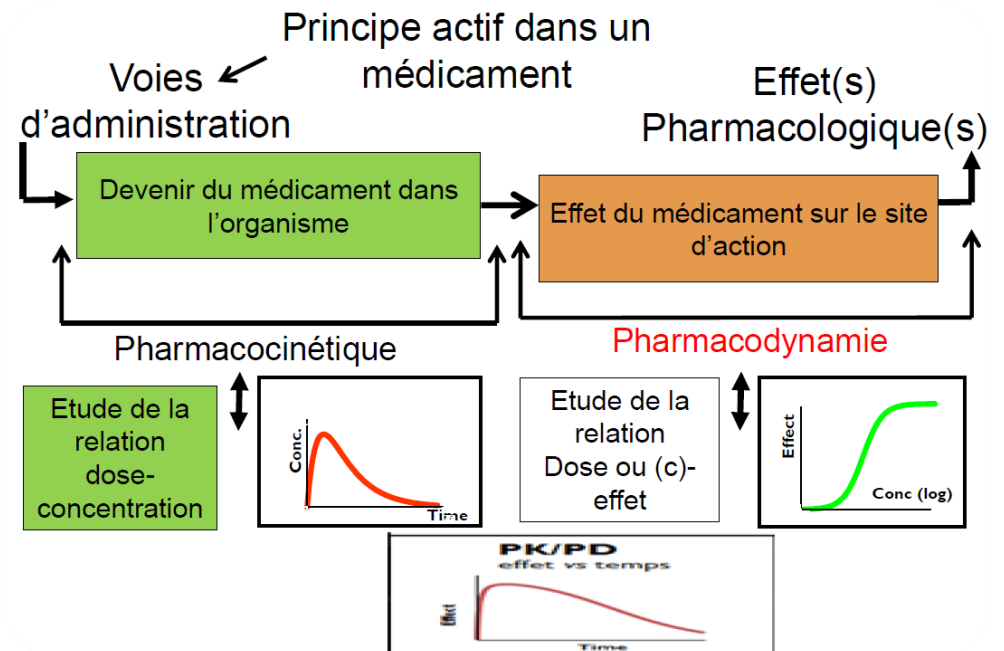
DFGSP3

- Cours 1 : Rappels des fondamentaux en Pharmacocinétique
- Cours 2 : Doses répétées IV bolus
- Cours 3 : Doses répétées voie orale
- **Cours 4 : Variabilité pharmacocinétique**
- Cours 5 : Interactions médicamenteuses et suivi thérapeutique
- Cours 6 : Pharmacocinétique non linéaire
- Cours 7 : Protocoles d'études pharmacocinétiques
- Cours 8 : Variabilité métabolique et polymorphisme

DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- Relations :
 - Relation pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD) : relation entre la quantité de p.a. (X_0) et l'effet pharmacologique (efficacité ou toxicité).

- Pharmacocinétique :
 - Concentration fonction du temps
- Pharmacodynamie :
 - Effet en fonction de la concentration
- Relation PK-PD :
 - Effet en fonction du temps
 - relation entre la **pharmacocinétique** du principe actif (p.a.) et l'effet du médicament (efficacité thérapeutique ou toxicité responsable d'effets indésirables) ou **pharmacodynamie**

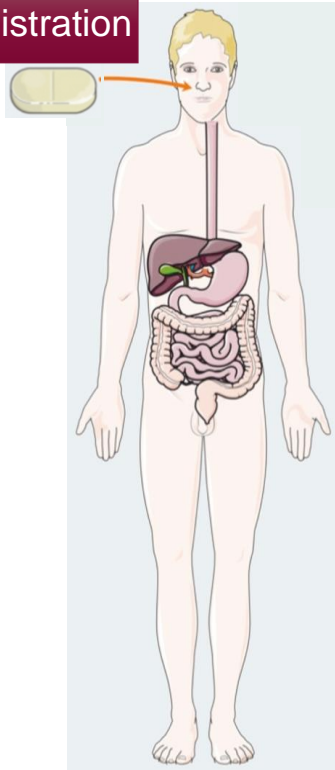


DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- La Pharmacodynamie : Effet (efficacité ou toxicité)

Ce que le médicament fait sur l'organisme

Administration



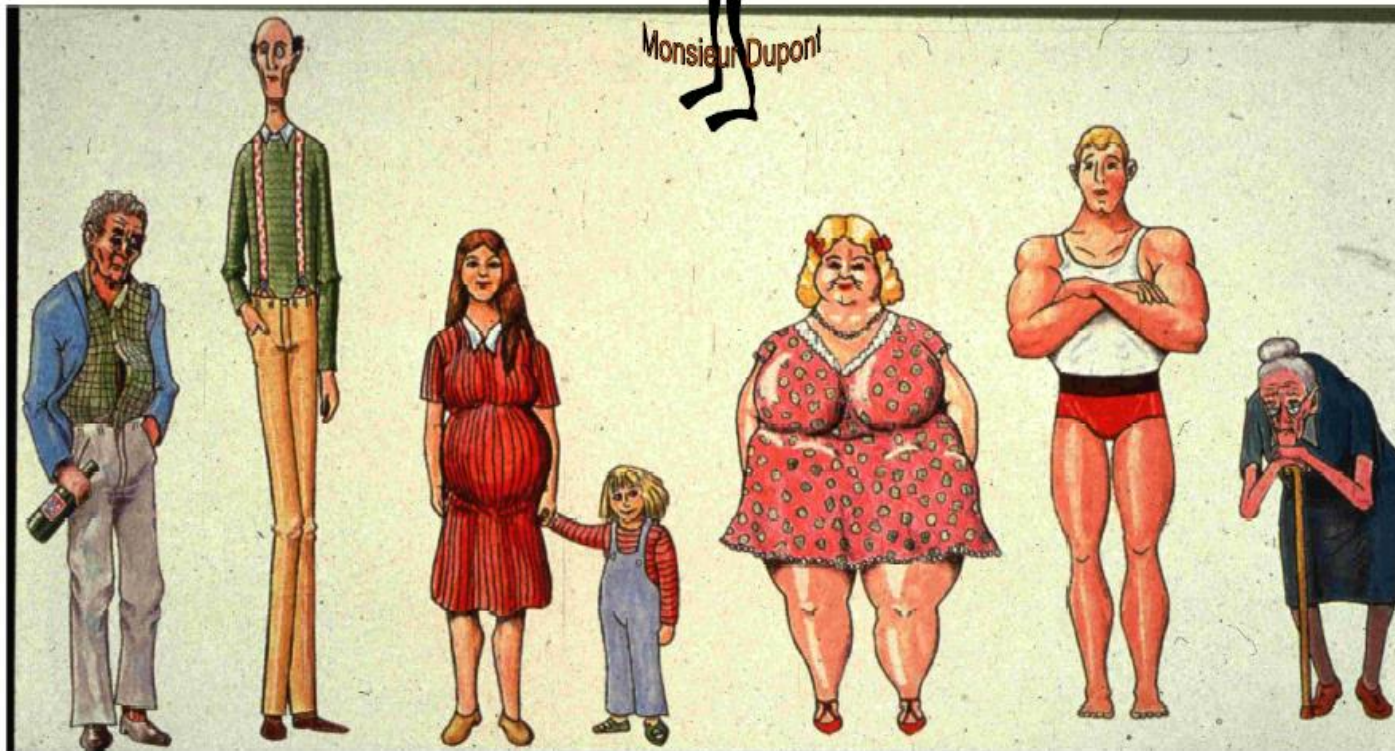
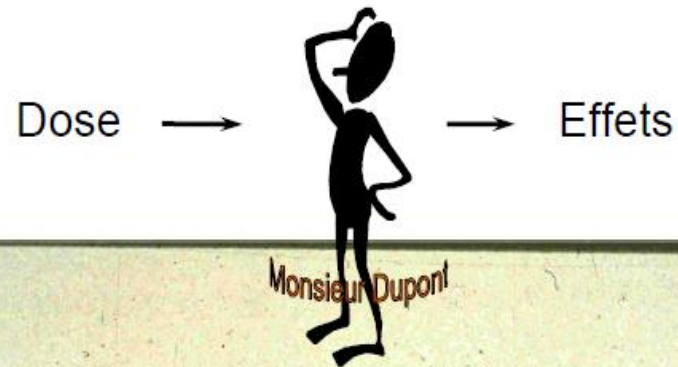
Effets du médicament

- **Pas d'effet**
→ non efficace
- **Effet thérapeutique**
→ efficace
- **Effets indésirables**
→ toxicité

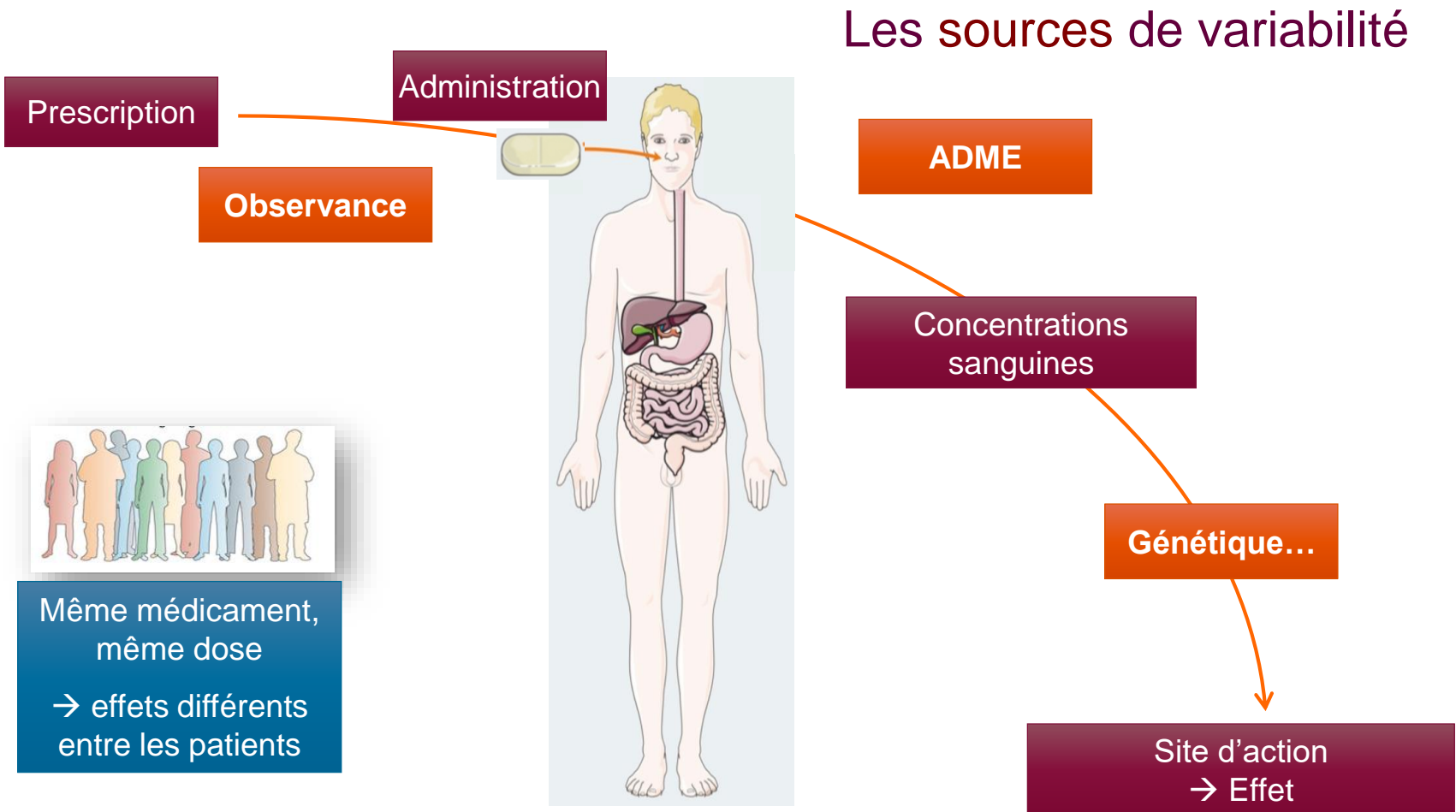
Même médicament,
même dose

→ effets différents
entre les patients

VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE : UNE DOSE POUR TOUS ?

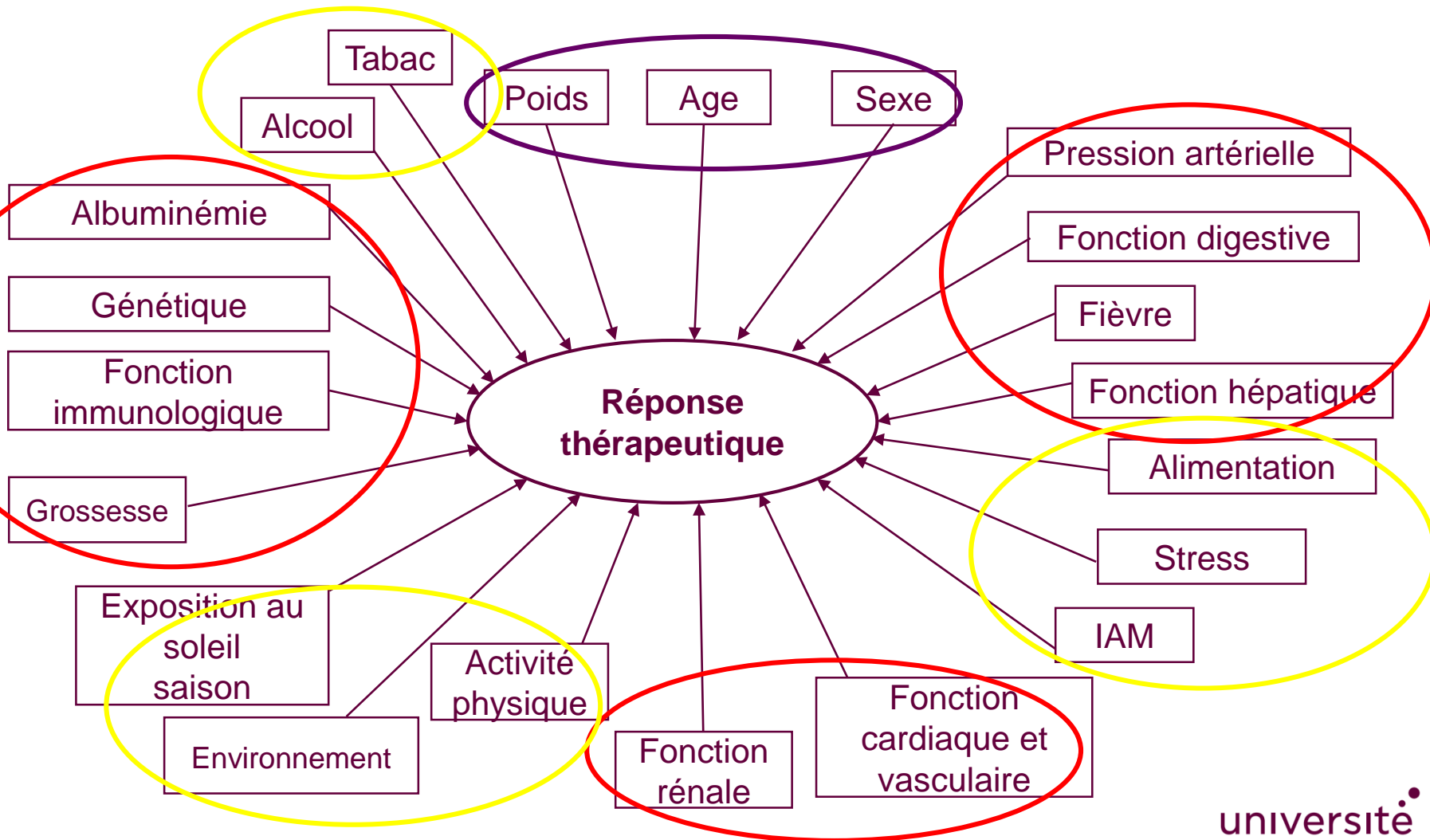


VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE : QUELLES SOURCES?



VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE

Facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments et la réponse thérapeutique



VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE

Facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments et la réponse thérapeutique

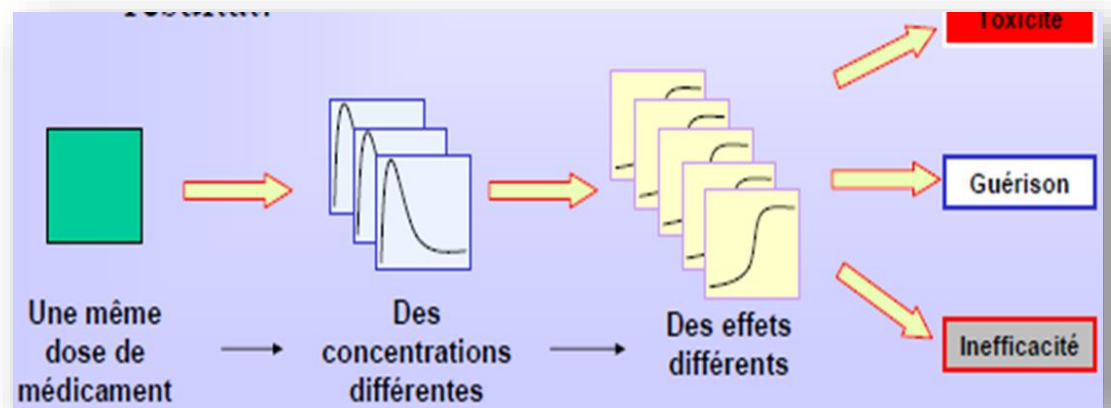
- Pharmacocinétiques → ADME
 - État physiologique (ethnie, sexe, taille, polymorphisme génétique...)
 - Etat pathologique (IR, IH, ...)
 - Traitements associés (interactions, induction, inhibition...)
 - Facteurs environnementaux (fumeur...)
 - Alimentation (jus de pamplemousse...)
- Pharmacodynamiques
 - Sensibilité des récepteurs
 - Polymorphisme génétique
 - Interactions médicamenteuses

PLAN

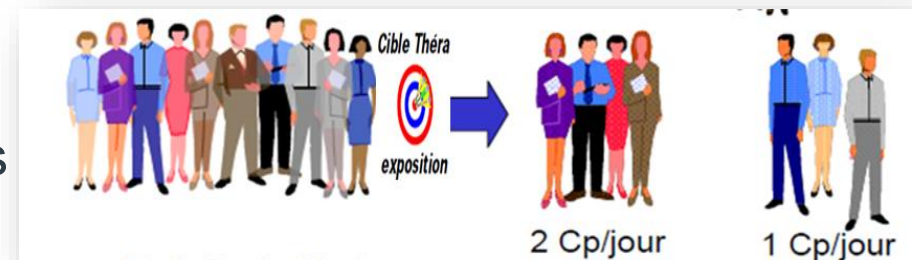
- Ce qu'il faut savoir avant
- **Quelles variabilités ?**
- Estimation de la variabilité pharmacocinétique
- Sources de variabilité
- Ce qu'il faut retenir

POURQUOI VOULOIR CONNAÎTRE LA VARIABILITÉ?

- La variabilité conditionne la réponse à une dose :
 - Inefficacité /efficacité
 - Effets indésirables



- La variabilité conditionne la posologie :
 - Sensibilité des récepteurs
 - Polymorphisme génétique
 - Interactions médicamenteuses



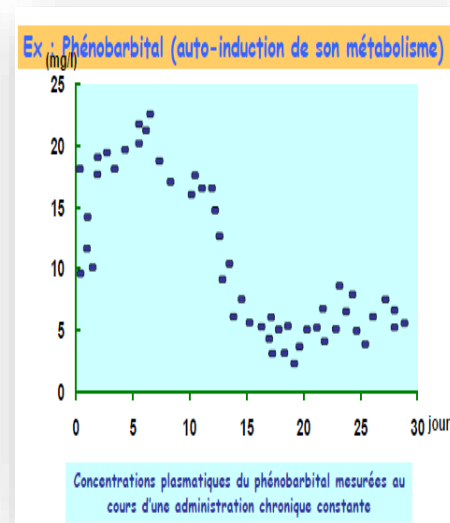
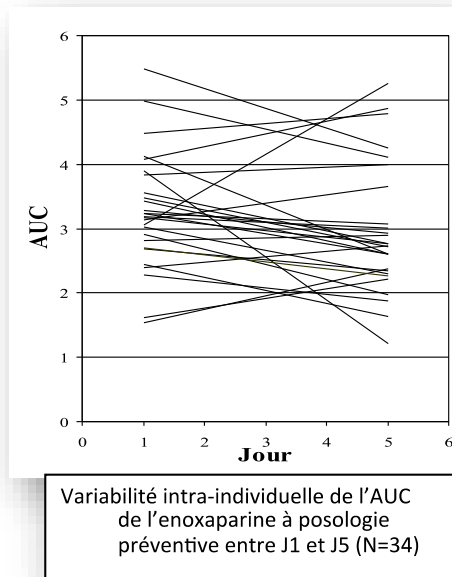
VARIABILITÉ : DÉFINITIONS

- **Variabilité totale** mesurée = Variabilité métrologique + biologique
- **Variabilité métrologique** = variabilité expérimentale + technique
 - Variabilité expérimentale : liée au protocole, à la précision de la dose,...
 - Variabilité technique : mesure à maîtriser, validation CV < 15%
- **Variabilité biologique** = Variabilité inter- + intra-individuelle

VARIABILITÉ : DÉFINITIONS

Variabilité intra-individuelle

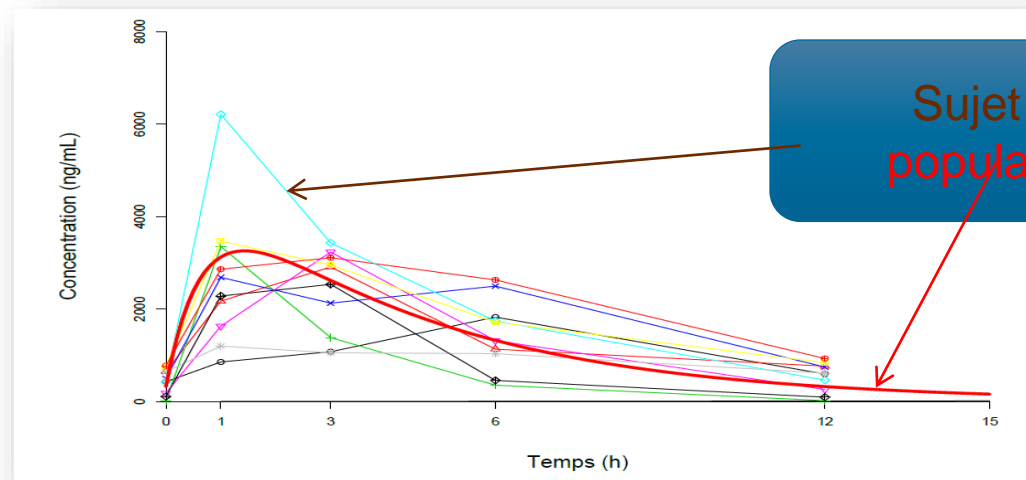
- **Variation des paramètres pharmacocinétiques chez un même individu entre différentes mesures :**
 - dans un intervalle de prise : repas vs à jeun
 - dans la période de traitement : stationnarité



VARIABILITÉ : DÉFINITIONS

Variabilité inter-individuelle

- Variation des paramètres pharmacocinétiques entre différents individus sur une même période :
 - Démographie, critères d'inclusion
 - Physiopathologie : variabilité globale qui correspond à la \odot des variabilités
 - Repas vs à jeun
 - Stationnarité dans la période de traitement : Steady-state ou état d'équilibre



PLAN

- Ce qu'il faut savoir avant
- Quelles variabilités ?
- **Estimation de la variabilité pharmacocinétique**
- Sources de variabilité
- Ce qu'il faut retenir

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ PK : PARAMÈTRES

- Les paramètres Pk importants sont : F, Cl_T & Vd

$$\frac{\text{Dose}}{\tau} = \frac{Cl_T}{F} \times C_{ss \text{ cible}} \quad \longrightarrow \quad \text{Dose} = \frac{Cl_T}{F} \times AUC_{ss \text{ cible}}$$

- Estimation de la variabilité :
 - par une mesure objective (Concentration systémique) avec une technique simple et validée
 - Par un protocole précis (modalités d'administration contrôlées)
 - Dose mesurée à +/-5%
 - Heures précises de prise
 - Horaires de prélèvements
 - Extrapolation limitées des paramètres tels que l'AUC et le k_e
- Approche à l'aide de cinétiques individuelles riches
- Approche à l'aide de cinétiques de population

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : CINÉTIQUES RICHES

- Etudes de phase I : population homogène sélectionnée

- Pharmacocinétique complète ou riche

- Avec + de 6 mesures par temps
- Temps précis et pertinents :
 - Encadrer le pic
 - Nb suffisant de points → décrire les phases d'éliminer

- Modélisation des Pk individuelles

- Calcul de Cl_T et V_d
- Calcul de F si contrôle IV associé

- Histogrammes de fréquence

Clinical Trial

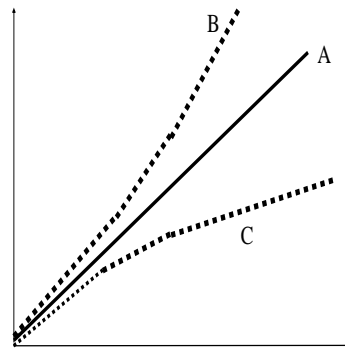


- Limited population (n<1 000)
- Highly selected patients
- Smoothed clinical co-variables.
- Age: 18-65 years
- Little, or well-known comorbidities
- Controlled lifestyle

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : CINÉTIQUES RICHES

Applications:
-Etude de linéarité

-Etude de
bioéquivalence



A : cinétique linéaire
B et C : cinétiques non linéaires

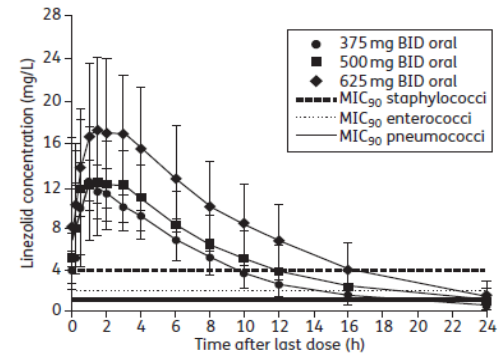


Figure 1. Area under the curve for different doses of linezolid in relation to MICs of Gram-positive pathogens (reproduced from Stalker DJ et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**: 1239-46).² BID, twice daily.

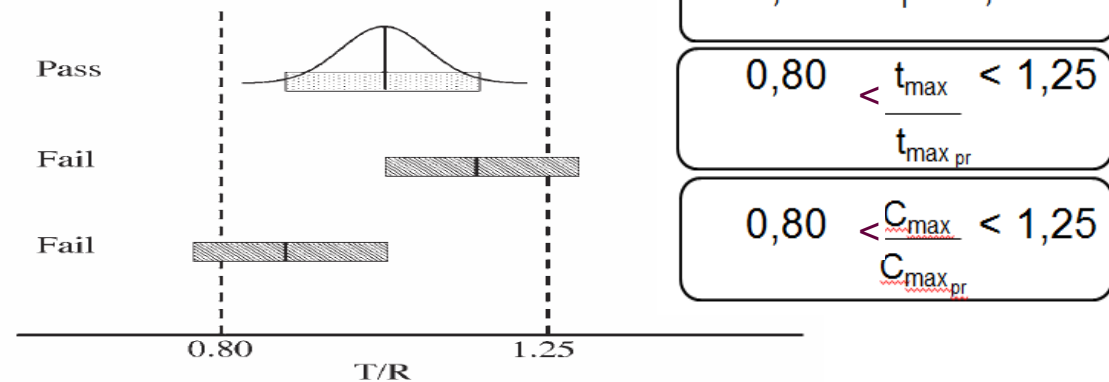
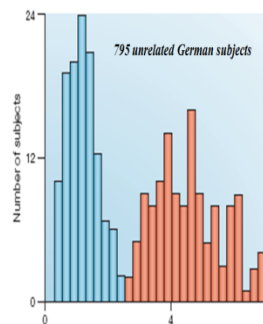


Figure 1. Schematic diagram illustrating possible bioequivalence study outcomes. T/R = test/reference.

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : ANOVA

- Test statistiques de comparaison intergroupes ou ANOVA
- Distribution normale ou Log normale :
 - Analyse de variance
 - Hypothèse H0 :
 - Toutes les valeurs appartiennent à la même population (**Unimodale**)
 - Rapport des variances intragroupe et intergroupe
 - Si seuil de significativité du rapport au seuil de sécurité de 95% (99%) est dépassé → H0 est rejetée et les populations sont différentes (**Bimodale**)

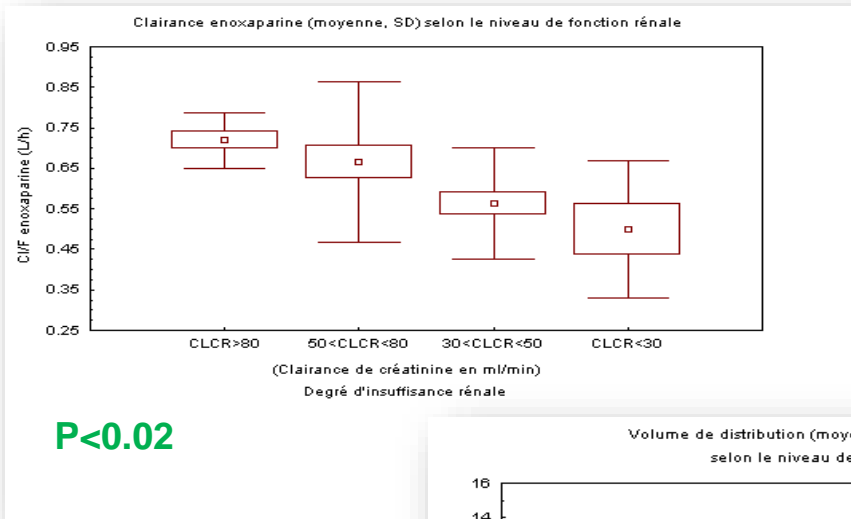
Si répartition
binomiale ou CV
élevé ($> 0,5$) ;
⇒ plusieurs populations ?
Exemple : **bimodale**



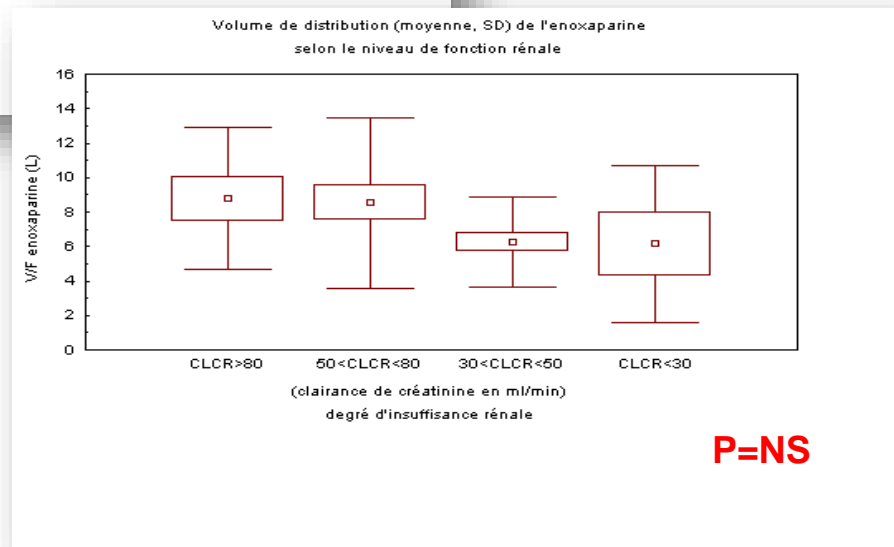
Unimodale ne veut pas dire qu'il n'y a pas une sous population non visible car en nombre trop faible et en différentiel de valeur trop faible ⇒
analyse en PK population

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : ENOXAPARINE

Distribution normale : Cl_r/F



Vd/F

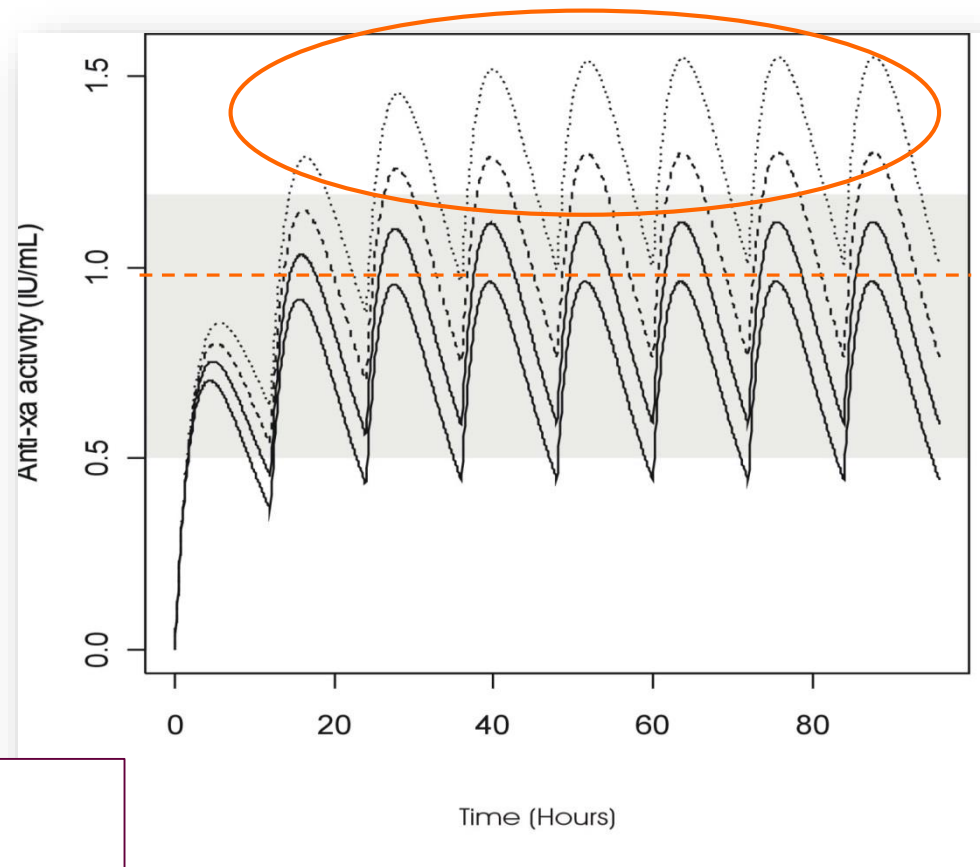


ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : ÉNOXAPARINE

Exemple : énoxaparine conséquences

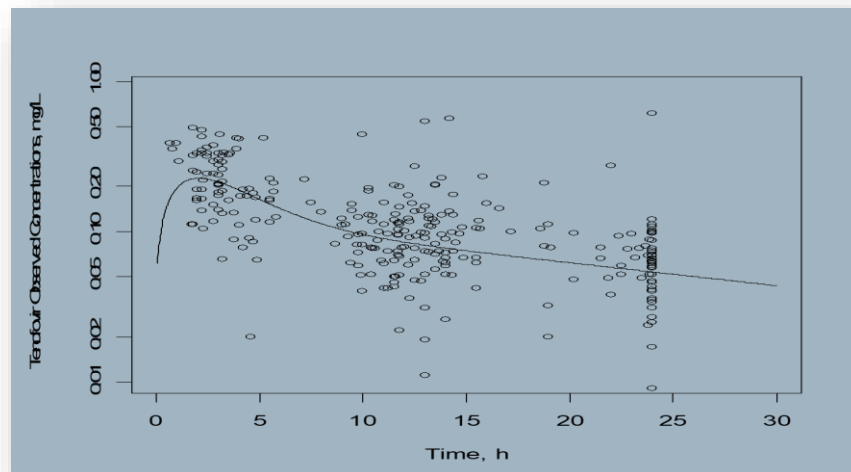
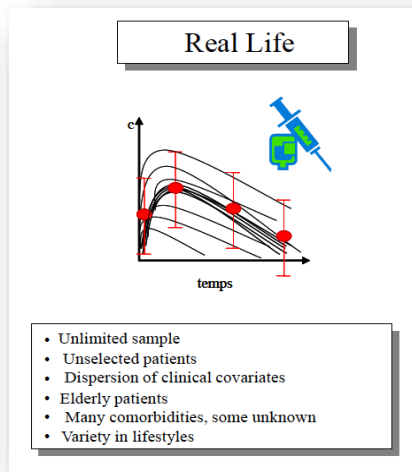
IR Sévère ($CL_{CR} < 30$ mL/min)

IR modérée ($30 < CL_{CR} < 60$ mL/min)



ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : PK POPULATION

- Cinétiques pauvres (peu de prélèvements), mais n élevé (beaucoup de patients)
- Permet des études **chez des malades** qui étaient exclus : enfants, sujets âgés, sujets de réanimation ; soins intensifs (vraie vie)
- Détermination des paramètres moyens $\pm \sigma$ à partir du modèle structural
- **Recherche des facteurs individuels** (covariables) qui influenceront significativement un paramètre PK
- **Etude de leur influence par analyse univariée** (modèles multiplicatifs, modèle additifs) puis **analyse multivariée**



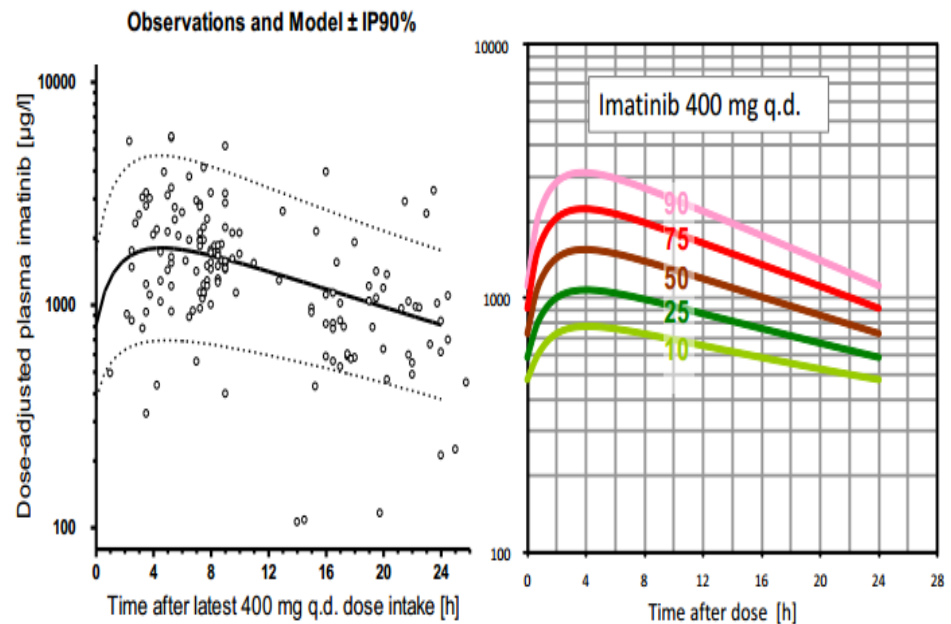
ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : PK POPULATION

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont un bon exemple de forte variabilité Pk

- Voie orale :
 - Observance
 - Alimentation
 - Biodisponibilité
- Métabolisme et transport
- Interactions
- Elimination (CL)

L'imatinib a une forte variabilité PK

Percentiles de l'étude de PK de population lausannoise 2006
(50 patients CML et GIST) :



Widmer N, Buclin T et al. Br J Clin Pharmacol 2006;97:112

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : PK POPULATION

pharmacocinétique des ITK...

- Biodisponibilité par voie orale très variable : 15 à 98%
- Effet du bol alimentaire notamment les repas riches en lipides :
- Recommandations de prise à jeun (RCP) pour certains,
 - Erlotinib : ↗ AUC + 109% Pazopanib : ↗ AUC + 100%
 - Lapatinib : ↗ AUC + 80 à 160% Vémurafenib: ↗ AUC + 200%
- Recommandations de prise à horaires fixes → limiter la $\Delta I I$ (CV_{AUC} : 9 à 221%)
- Forte liaison aux protéines plasmatiques (> 93%)
- Rôle important du métabolisme par les CYP450 (CYP3A4, 1A2, 2C19). IAM
- Certains sont eux-mêmes inducteurs ou inhibiteurs → IAM
- Certains métabolites sont actifs
- Elimination majoritairement biliaire → Adaptation en cas d'IH
- Importante variabilité inter- et intra-individuelle justifiant un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) avec adaptation posologique

ESTIMATION DE LA VARIABILITÉ : PK POPULATION

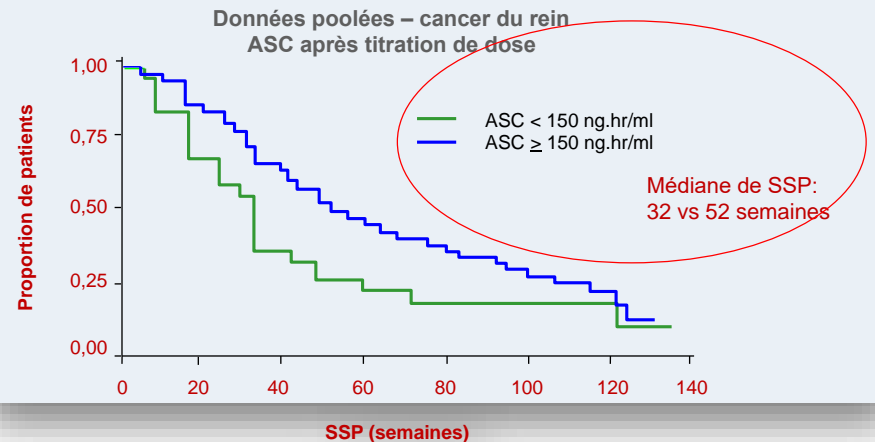
Variabilité de l'exposition plasmatique aux ITK

Droque	Posologie	CV Cmax	CV AUC
Axitinib	5-10 mg	36-93%	39-94%
Sorafenib	400 mg bid	41-107%	24-91%
Sunitinib	50 mg	46%	41%
Vandetanib	100 mg	73%	58%

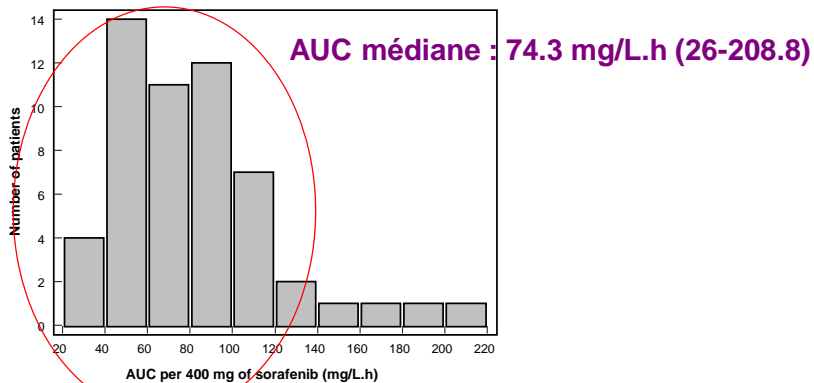
Klumpen et al., Cancer Treat Rev 2010

Etude de phase II de l'axitinib dans les cancers du rein métastatiques et corrélation pharmacocinétique / pharmacodynamie (PK/PD)

Dose standard: 5 mg x2/jour, mais variabilité PK importante
Intérêt d'une escalade de doses ?



D'après Rini BI et al., abstr. 4503, ASCO 2012



25 Large variabilité inter-individuelle de l'exposition plasmatique au sorafenib

PLAN

- Ce qu'il faut savoir avant
- Quelles variabilités ?
- Estimation de la variabilité pharmacocinétique
- **Sources de variabilité**
- Ce qu'il faut retenir

SOURCES DE VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE : OBSERVANCE/ALIMENTATION

- Maitrise de la dose absorbée (voie orale)
 - observance
 - alimentation

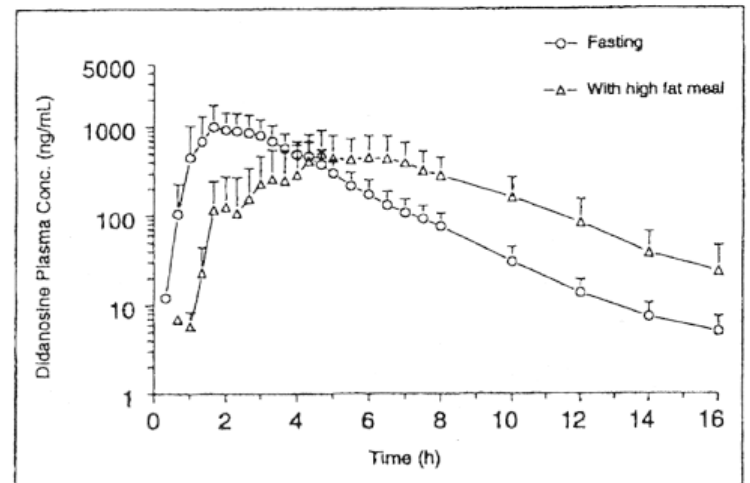
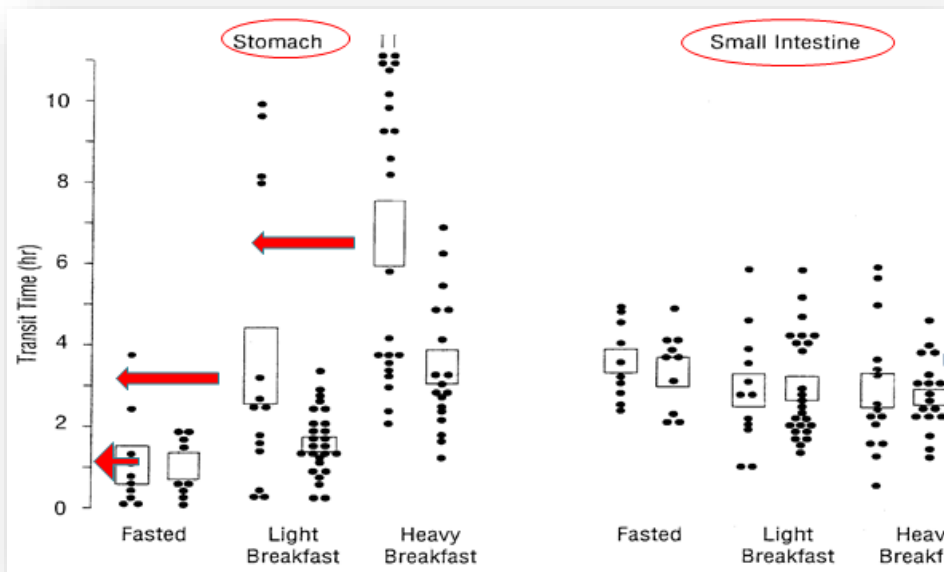


Figure 1. Mean (SD) plasma concentrations of didanosine in Study 1.

AUC identiques mais C_{max} et T_{max} modifiés

SOURCES DE VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE : OBSERVANCE/ALIMENTATION

- **Maitrise de la dose absorbée (voie orale)**

- observance
- alimentation (vidange gastrique)

400 mg de posaconazole à jeun ou 5 minutes avant un repas riche en graisses (50 g de graisses)
400 mg de posaconazole avec un repas riche en graisses ou 20 minutes après augmente l'AUC de 380 % / à jeun

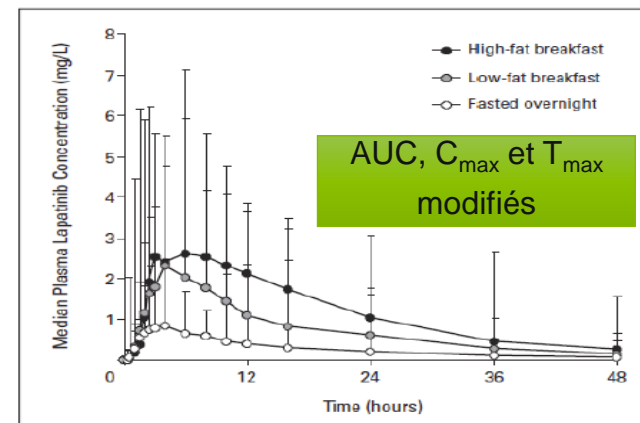
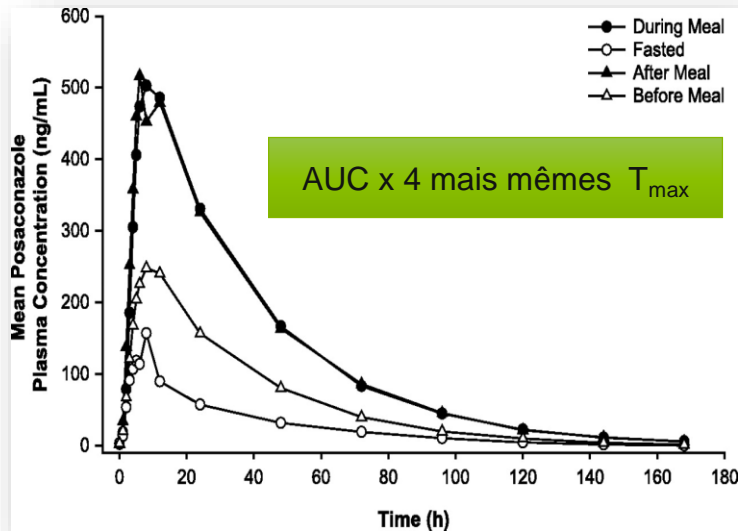
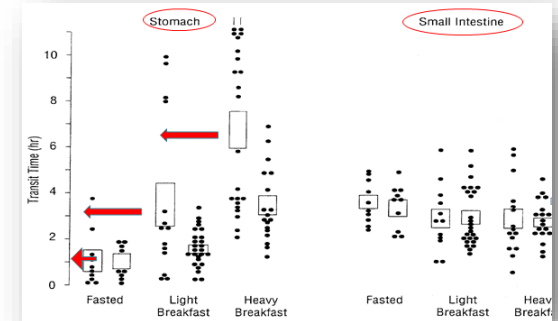


Fig 1. Median and upper ranges of plasma lapatinib concentrations versus time following a 1,500-mg dose administered after fasting overnight, after a low-fat breakfast, and after a high-fat breakfast.

SOURCES DE VARIABILITÉ : IAM À L'ABSORPTION

Interactions médicamenteuses dans le TD :

- **Complexation : Sels d'Al ou de Mg**

Exemple de la Norfloxacine seule ou en présence de sels d'Al ou de Mg

- **pH-dépendant : anti-acides, anti-H₂, IPP**

Cas de l'IM esomeprazole /pazopanib

- Les ITK ont une solubilité pH-dépendante
- L'administration concomitante de traitements augmentant le pH est à éviter
- Diminution de l'absorption avec les IPP, les anti-H₂ et anti-acides (hydroxyde d'Al ou de Mg)
- Eviter également les résines chélatrices, les topiques gastro-intestinaux

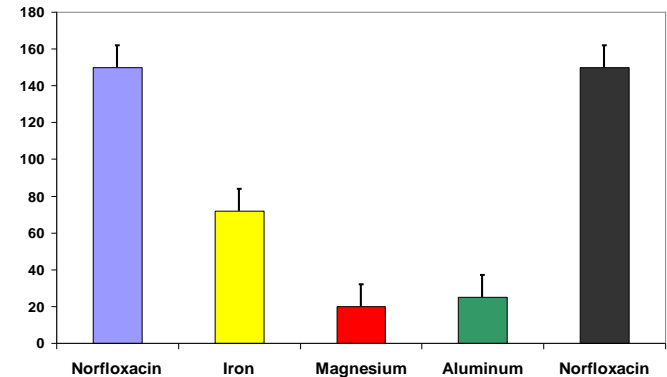
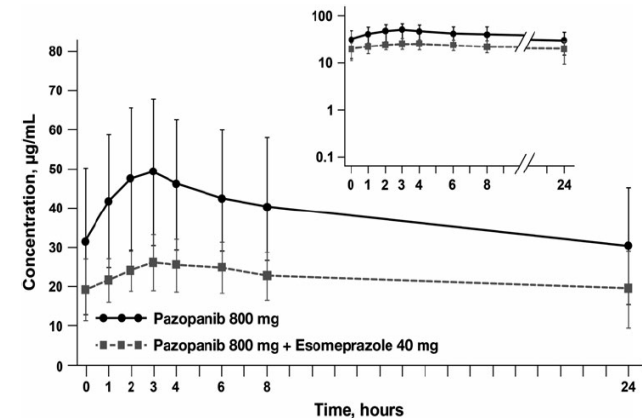


Fig. 2 Mean (\pm standard error) plasma concentrations of pazopanib following administration of pazopanib 800 mg for 7 days or coadministration of pazopanib 800 mg plus esomeprazole 40 mg for 5 days (linear scale). Inset semi-log scale



SOURCES DE VARIABILITÉ : EPP HÉPATIQUE & TRANSPORTEURS

Effet de premier passage hépatique

Métabolisme CYP450-dépendant :

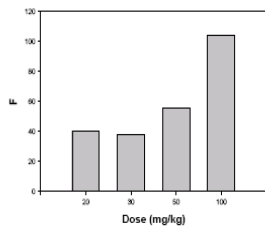
- Interactions
- Polymorphisme

Transporteurs et polymorphisme :

- ATP binding protein (ABCB1 / P-gp)
- Solute carrier (SLCO1B1 / OATP)

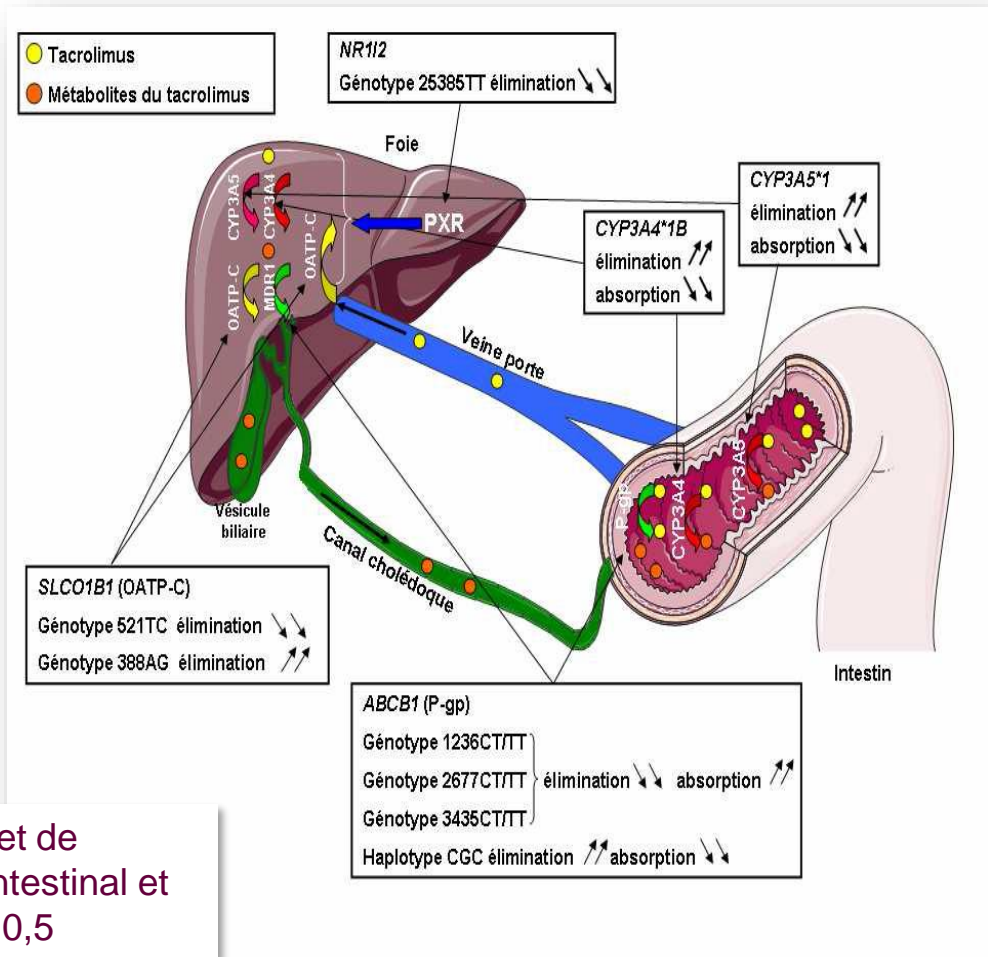
1. F increases with dose

Saturable first-pass metabolism, saturable efflux system



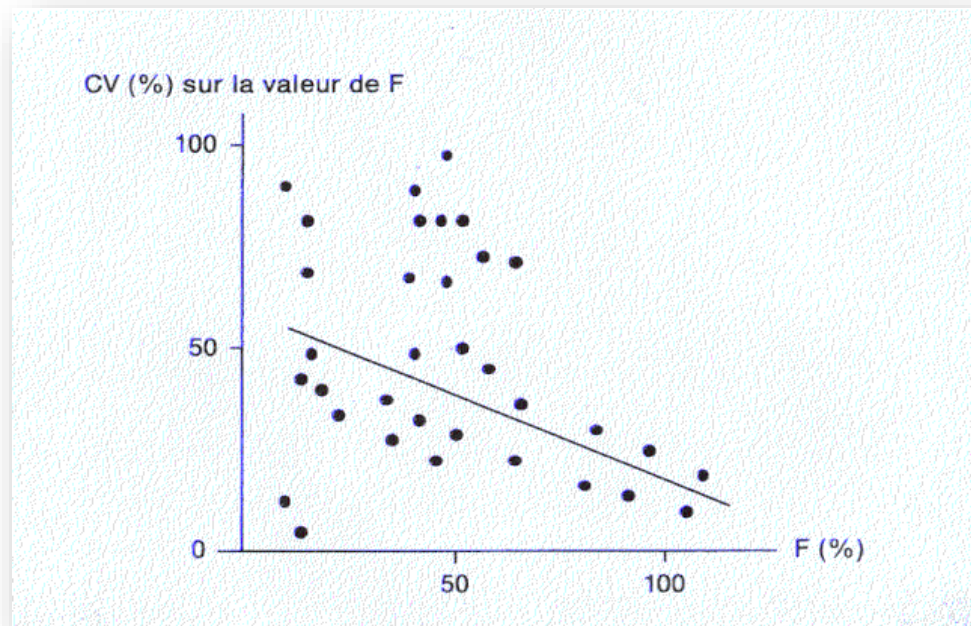
F = résorption, effet de premier passage intestinal et hépatique - si $F < 0,5$

J Pharm Sci, 92 (11), 2185-2195, 2003



SOURCES DE VARIABILITÉ : F

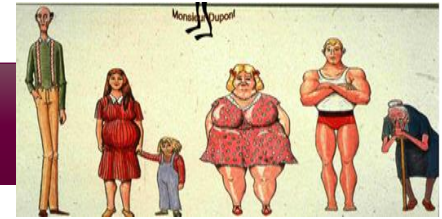
F = résorption, effet de premier passage intestinal et hépatique - si $F < 0,5$



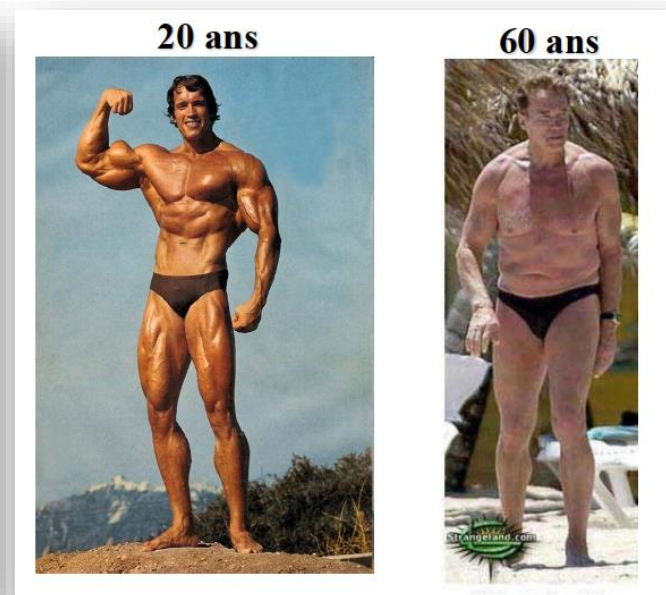
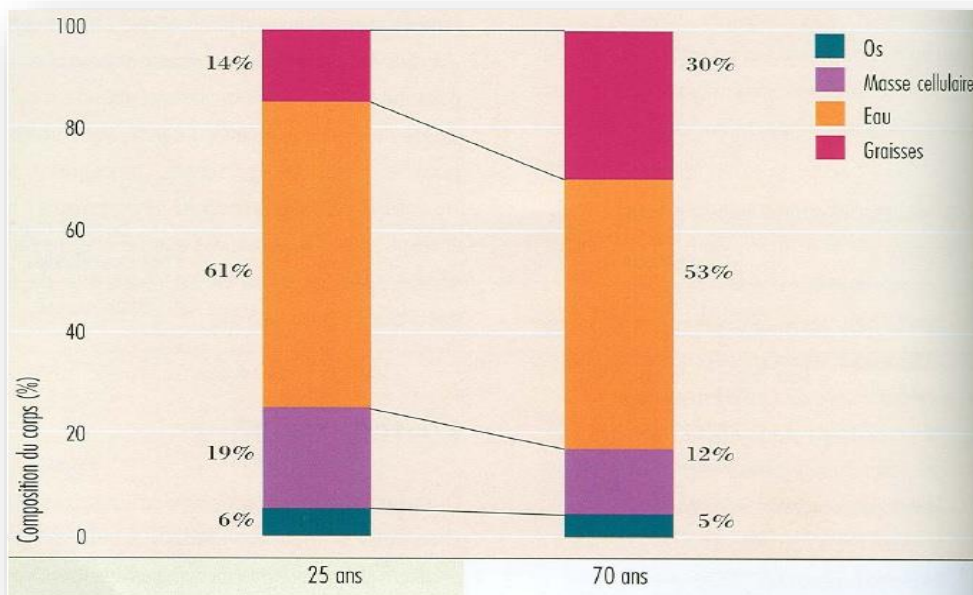
Variabilité
diminue
avec la F

Influence de la valeur de la biodisponibilité absolue d'un médicament sur la variabilité de ce paramètre, d'après la compilation de 149 études.

SOURCES DE VARIABILITÉ : Vd



- Débit cardiaque (IC, grossesse)
- Répartition masse grasse / masse maigre (âge, obésité : poids idéal?)
- Lipoprotéines, protéines, dénutrition (hypo-albuminémie)
- Grossesse (foetus)
- Réanimation (petits Vd)



SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

$$CL_T = CL_R + CL_{NR}$$

$CL_R > 0,5 CL_T$: âge, IRC, IRA

CL_R Proche de $CL_{créat}$

- DFG

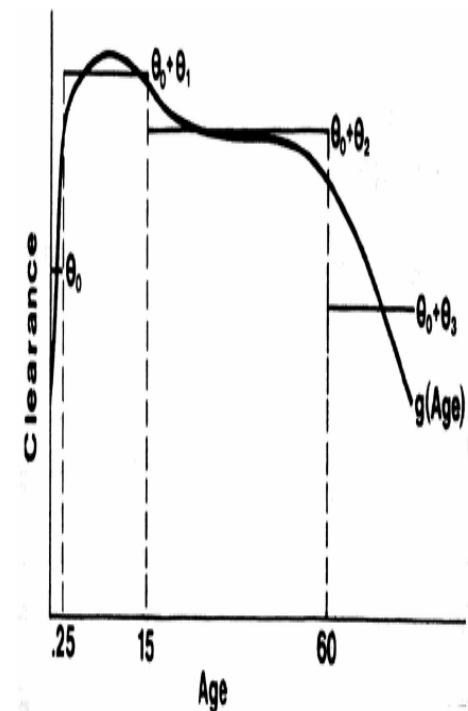
- 20 ml/min à 2 sem

- 40 ml/min à 1 mois

- 120 ml/min à 6 mois

- Sécrétion normale à 6 mois

La fonction rénale à travers l'âge



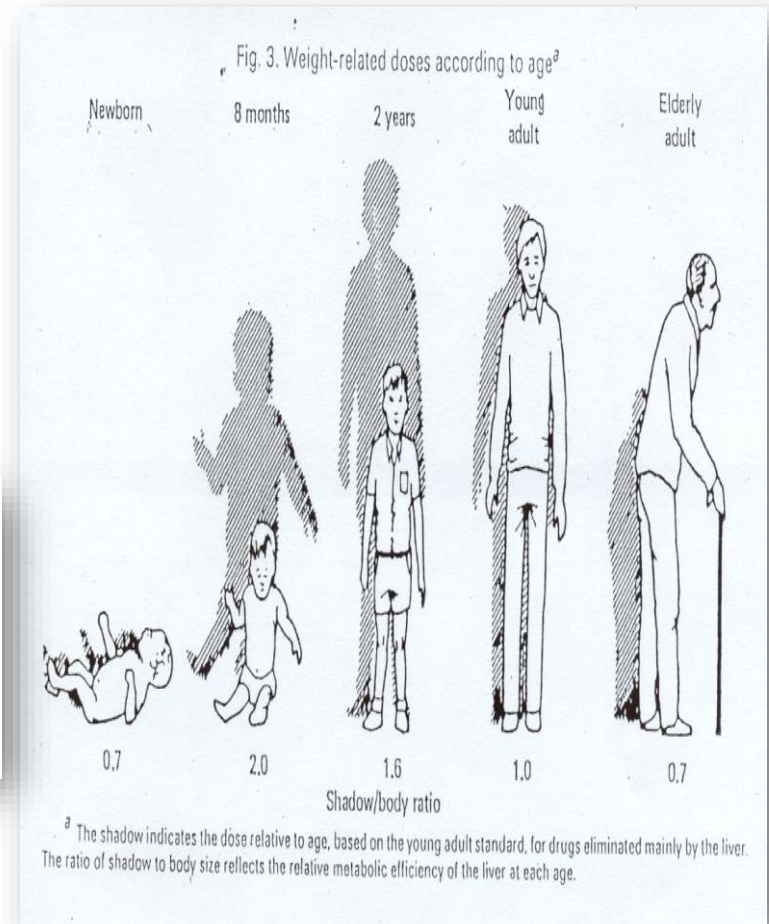
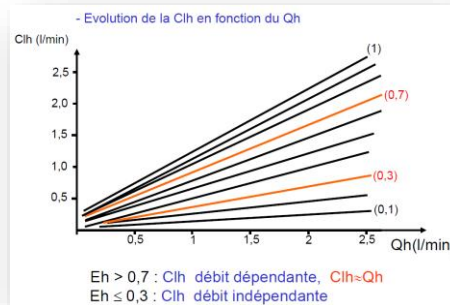
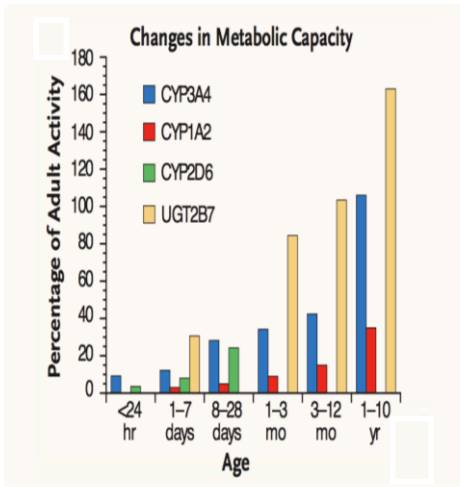
Sheiner,
1984, JPB

SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

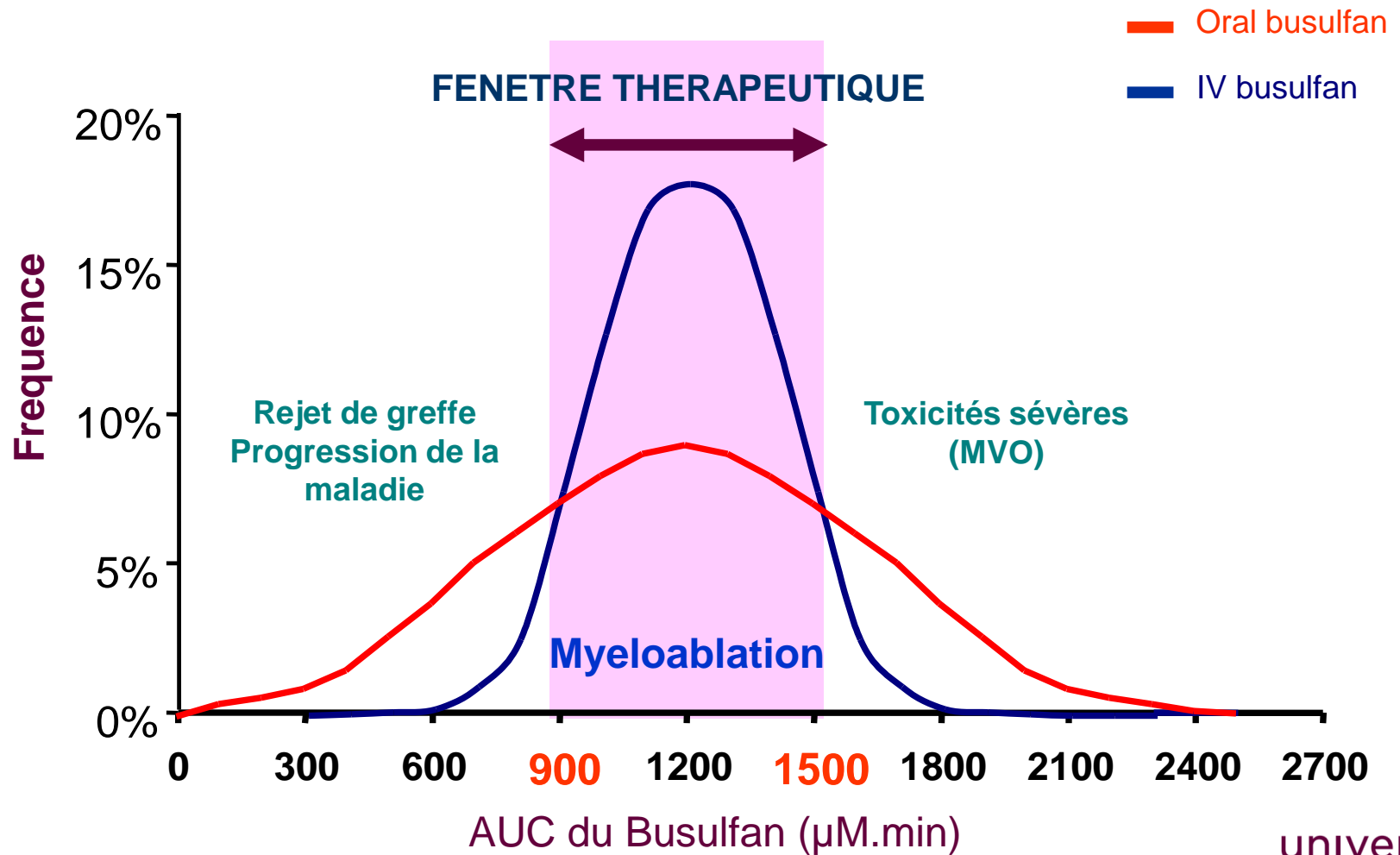
$$Cl_{NR} = Cl_H \quad Cl_H = Q_H \times E_H$$

$$Cl_H = Q_H \times (f_u Cl_{int}/Q_H + f_u Cl_{int})$$

- $E_H > 0,7 \Rightarrow Cl_H = Q_H$ dépendant
(cirrhose, fibrose, sujet âgé)
- $E_H < 0,3 \Rightarrow Cl_H = f_u Cl_{int}$ dépendante

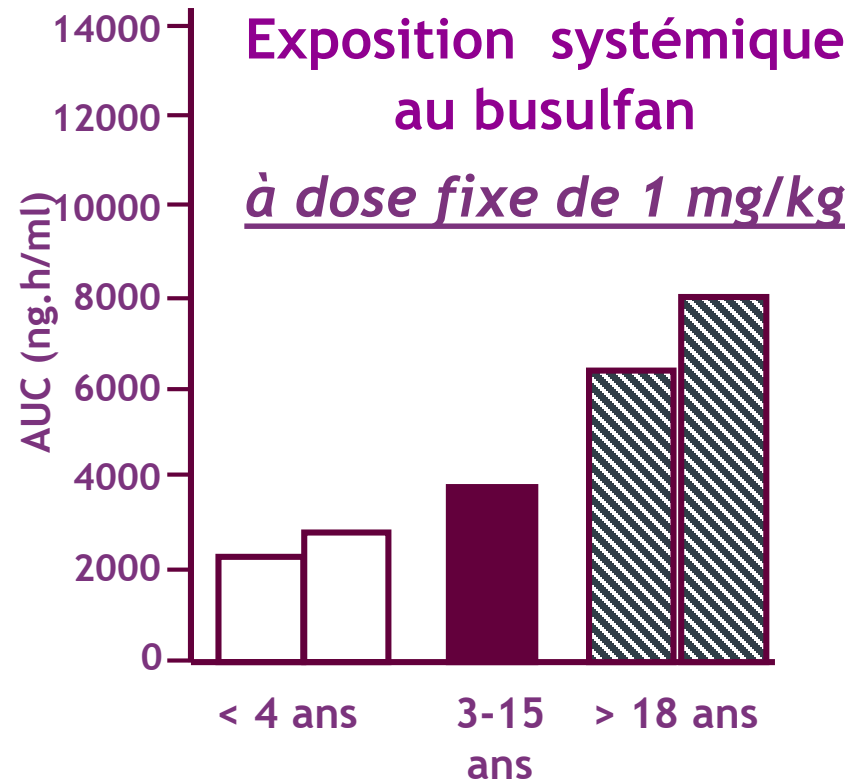
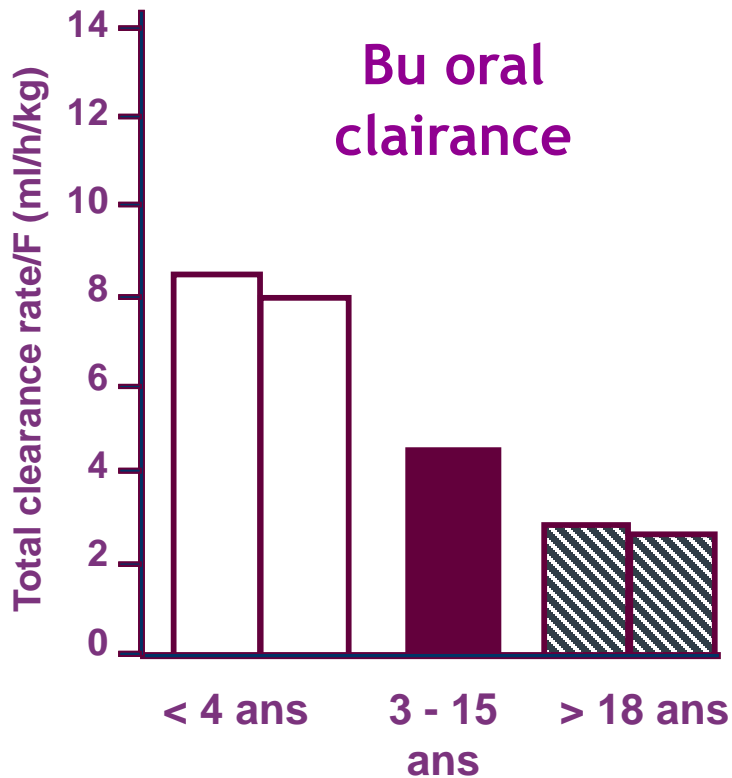


SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T



SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

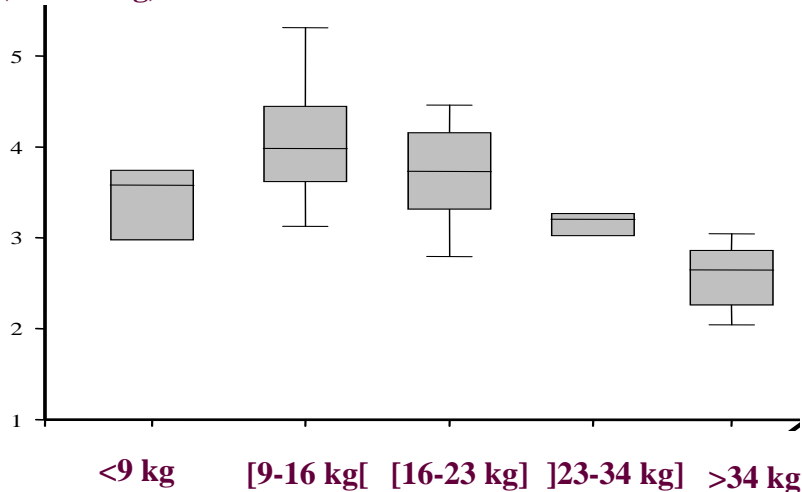
Variations de l'AUC : comparaison avec les adultes



Variation décroissante de la clairance

SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

Clairance Bu
(ml/min/kg)



Doses recommandées chez l'enfant pour atteindre la cible thérapeutique

Poids	Dose
< 9 kg	1 mg/kg
9 à < 16 kg	1,2 mg/kg
16 à 23 kg	1,1 mg/kg
> 23 à 34 kg	0,95 mg/kg
> 34 kg	0,8 mg/kg

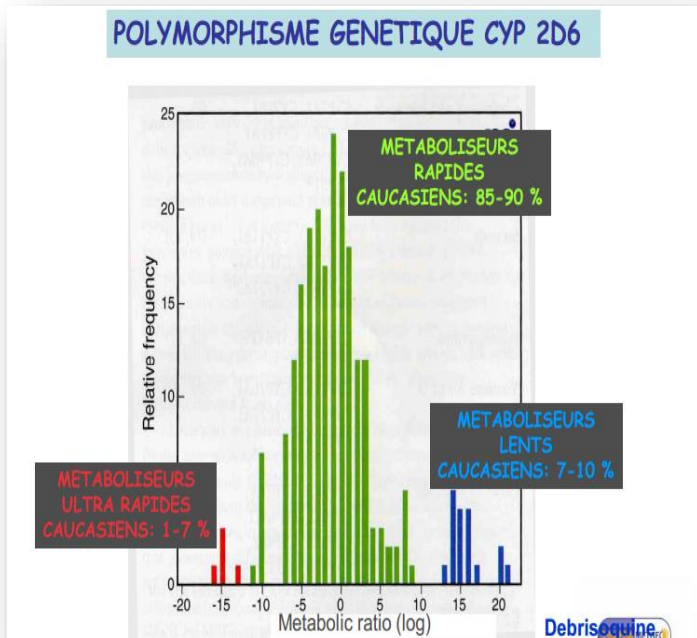
o Pharmacocinétique dans la population pédiatrique

- La clairance **varie** de manière continue de 2,49 à 3,92 ml/minute/kg chez l'enfant < à 6 mois jusqu'à 17 ans.
- La demi-vie d'élimination **varie** de 2,26 à 2,52 h.
- Les **variabilités inter et intra-patient** de l'exposition plasmatique sont respectivement < à 30% et à 20%.
- Le **poids** est la covariable principale pour expliquer la **variabilité pharmacocinétique** du busulfan.

SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

$Cl_{NR} > 0,5 Cl_t$: polymorphisme génétique CYP-UGT

TRANSFORMATION DE LA CODÉINE EN MORPHINE PAR LE CYP2D6



Taux de transformation de 10% mais variable en fonction des individus

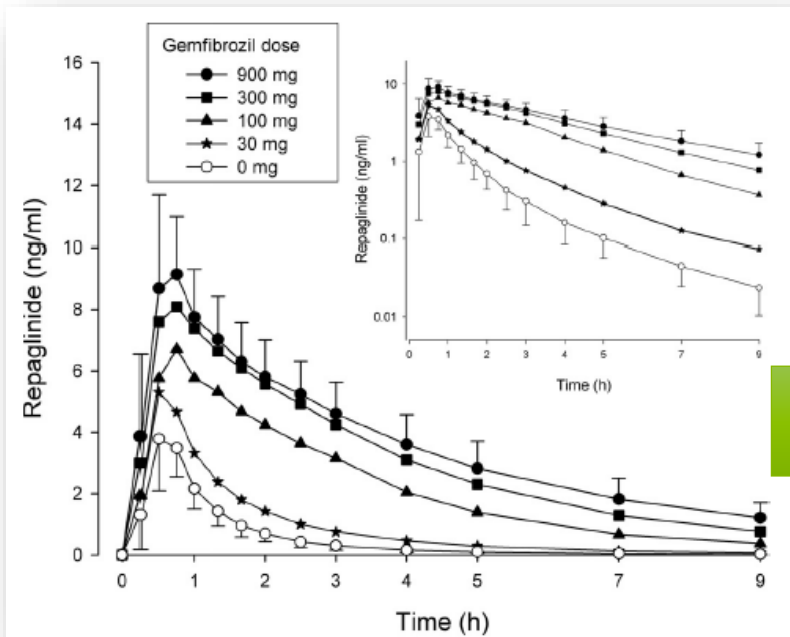
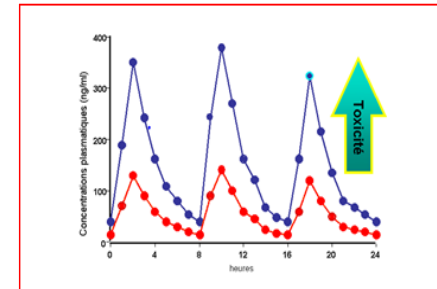
- **Métaboliseurs lents** (10% des caucasiens) sont résistants à l'effet analgésique
- **Métaboliseurs rapides** (↗ du taux de conversion) sont susceptibles de **sur-exposition à la morphine** avec risques de sédation importante voire détresse respiratoire

SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

IAM si 2 principes actifs métabolisés ou IA alimentation

Inhibition enzymatique : Diminution de l'activité d'une isoenzyme (**rapide / réversible**)

- ⊘ du métabolisme du **principe actif** :
 - Cl_H ⊘ AUC_{0-inf} et $t_{1/2}$ ↗ → **sur-exposition**
- ⊘ du métabolisme de la **prodrogue** :
 - ⊘ AUC_{0-inf} du métabolite → **sous-exposition**



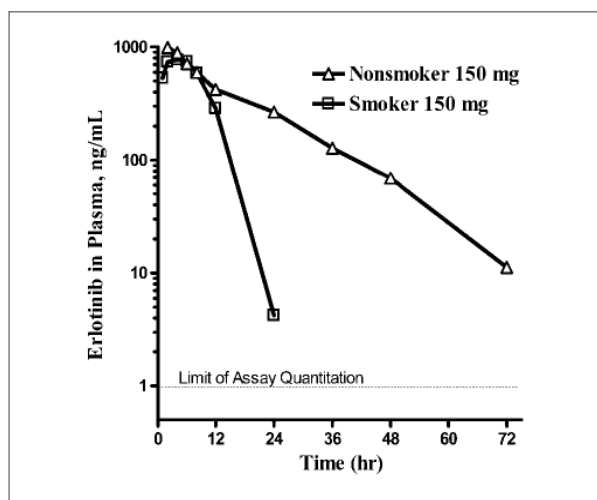
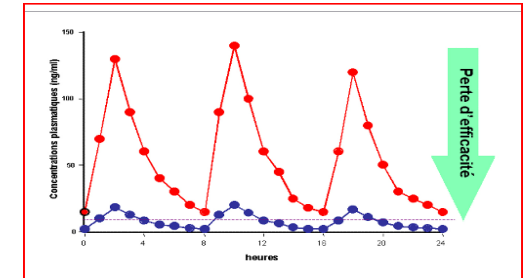
Profils cinétiques du repaglinide associé à des doses croissantes de gemfibrozil (Honkalami et al. DMD 2011)

SOURCES DE VARIABILITÉ : CL_T

IAM si 2 principes actifs métabolisés ou IA alimentation

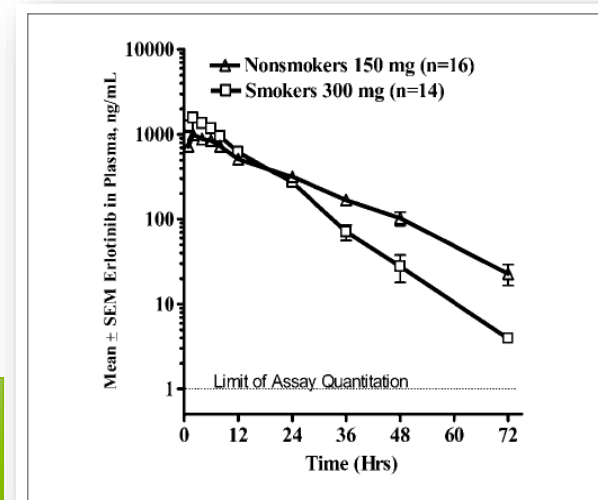
Induction enzymatique : ↗ de l'activité d'une isoenzyme (instauration + lente, durable par induction des gènes codant pour ces enzymes → sur-expression protéique)

- ↗ du métabolisme du principe actif et ↘ de la C° sg → sous-exposition
- ↗ du métabolisme de la prodrogue et ↗ de la C° sg → sur-exposition



Profils cinétiques chez le fumeur et chez le non fumeur pour une même dose 150 mg/j

Nécessité d'augmenter la dose à 300 mg/j pour avoir un profil similaire



PLAN

- Ce qu'il faut savoir avant
- Quelles variabilités ?
- Estimation de la variabilité pharmacocinétique
- Sources de variabilité
- Ce qu'il faut retenir

CE QU'IL FAUT RETENIR

- Sources de variabilité nombreuses :
 - Compliance, ADME, génétiques
- Facteurs modifiant la Pk :
 - Morphométriques
 - Physiologiques – physiopathologiques
 - Exogènes
- Pourquoi connaître la variabilité ?
 - Dose et posologie
- Quelle variabilité ?
 - Totale = métrologique + biologique
 - Totale = exp. + technique + Pharmacocinétique
- Quels paramètres Pk ?
 - F , Cl_T , V_d
- Pk complète :
 - Cinétiques riches, essais cliniques (n faible),
 - Normalisation, ANOVA, uni/bimodale
- Pk de population :
 - Cinétiques pauvres, varie vie (n élevé),
 - Analyse uni/multivariée
- Sources de variabilité :
 - Observance/alimentation/environnement/pratiques
 - F , V_d , Cl_T
 - Interactions, métabolisme et transport/EPP (E_H) / Cl_{int}

