

Cours de Pharmacocinétique

UE 18 Pk – DFGSP3

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

Cours 7

Interactions médicamenteuses (IAM) Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

DFGSP3

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

PLAN DU COURS

- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

Définitions

-Attention : Quand il s'agit d'une **réaction physicochimique** on parle **d'incompatibilité**

-Quand il s'agit d'une **réaction *in vivo* enzymatique** on parle **d'Interaction Médicamenteuse (IAM) d'origine pharmacodynamique (PD) ou d'origine pharmacocinétique (PK)**

Elles modifient l'action de Médicament 1 (M1) « victime » par Médicament 2 (M2) « perturbateur » ou *vice versa* :

Comparaison deux à deux : M1 et M2 (Augmentation ou diminution)

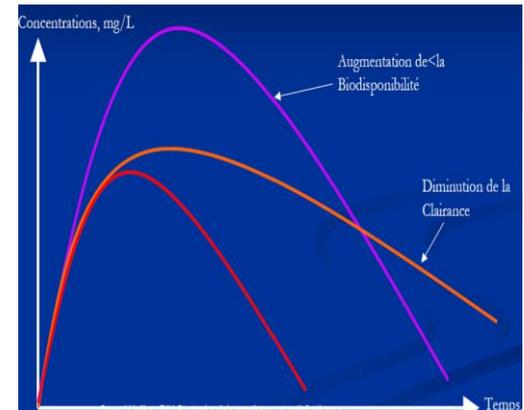
- de l'effet *via* les récepteurs : **IAM PD**
- de l'effet *via* l'exposition systémique : **IAM PK**

INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINÉTIQUE (IAM PK)

Elles modifient l'exposition de l'organisme à M1 par l'action de M2 dans le sens d'une **augmentation** ou d'une **diminution de l'AUC en dose unique ou à l'équilibre**.

Interviennent des interactions impliquant :

- l'absorption gastro-intestinale (A)
- la distribution via liaison PP (D)
- le métabolisme intestinal / hépatique (M)
- l'excrétion biliaire ou rénale (E)



- F
- f_u
- AUC, Cl_H
- AUC, Cl_R , Cl_T

Qu'est ce qu'une IAM pharmacocinétique cliniquement significative ?

On considère qu'une variation de l'AUC d'un p.a. « victime » d'un facteur 2 par un p.a. « perturbateur » nécessite des recommandations posologiques, voire une CI si l'index thérapeutique du premier est faible

PLAN DU COURS

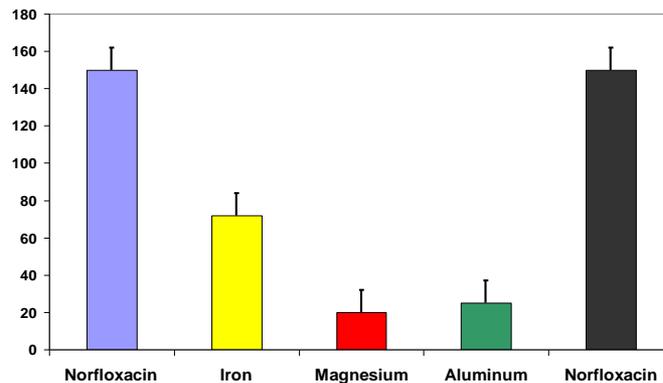
- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES IMPLIQUANT : ABSORPTION

1) Complexation par les ions calcium :

- Biphosphonates (Fosamax[®], Zometa[®]) /Ca²⁺
- Tétracyclines /Ca²⁺, Fer ↘ AUC 80 %
- Fluoroquinolones/Ca²⁺/Fer /sucralfate : ↘ AUC 50 %



INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES IMPLIQUANT : ABSORPTION

- **2) Adsorption** : anti-acides, alginates, argiles :
 - β -lactamines, tétracyclines, sulfamides, ... + adsorbants : éviter !
- **3) Chélation/Echange d'ions** : colestyramine (Questran®), résine chélatrice des sels biliaires ayant un effet hypocholestérolémiant par inhibition du cycle entéro-hépatique des sels biliaires dérivés du cholestérol :
 - contraceptifs oraux, acide valproïque, furosémide

Ces IAM sont gérables par un délai de prise

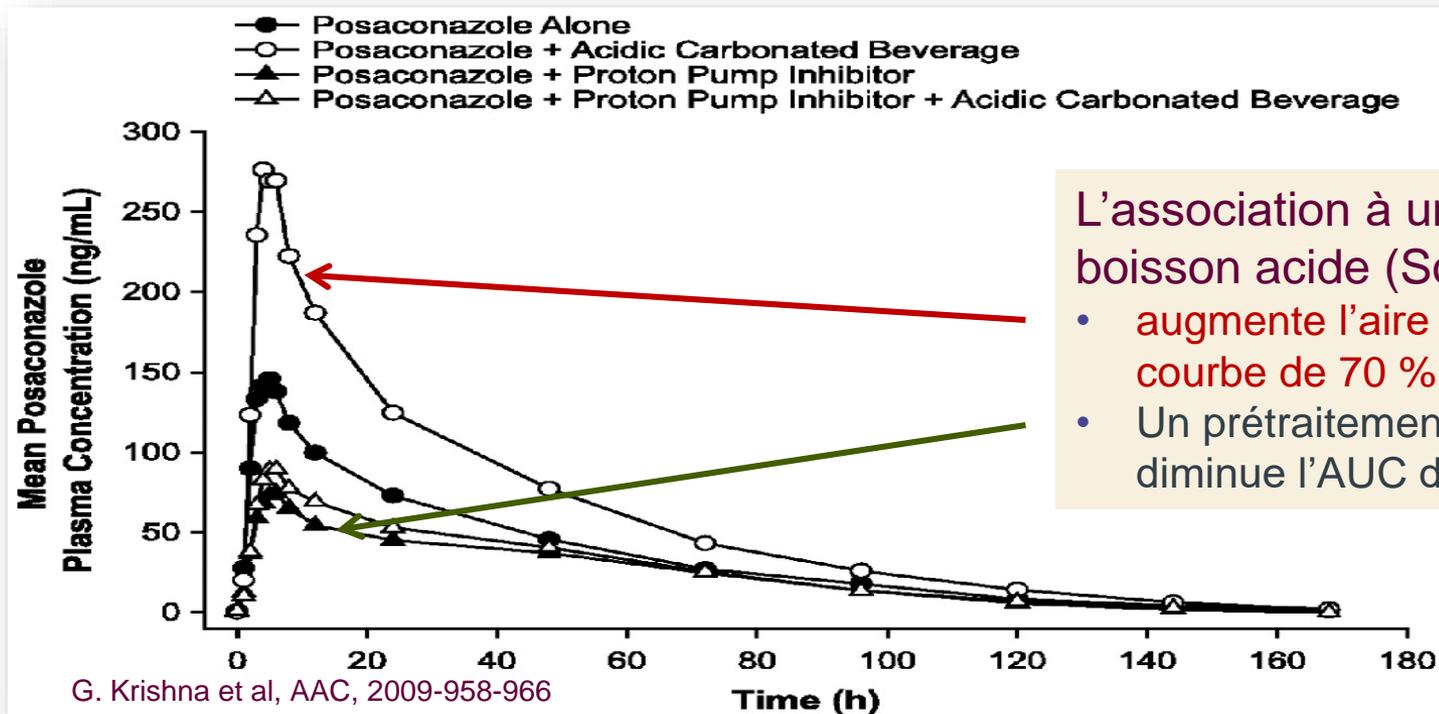
- **4) Modification du pH gastrique et diminution de la solubilité** :
 - Anti-acides : ↗ pH estomac ~ 4 pendant 0,5 à 2h
 - Anti-H₂ : ↗ pH estomac ~ 5 pendant quelques heures
 - **IPP**: ↗ pH estomac ~ 4 ~ 20h ; ce qui n'est plus gérable par un délai de prise

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES IMPLIQUANT : ABSORPTION

Cas du posaconazole (Noxafil®) (per os)

Utilisé en prophylaxie et en traitement d'aspergilloses et candidoses

Dans un contexte de RGO, diarrhées



INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES IMPLIQUANT : ABSORPTION (CAS DES IPP)

La biodisponibilité du **raltégravir** (Inh intégrase anti-VIH) est x 3 (sans modification de l'élimination) lorsqu'associé à **l'oméprazole (IPP)**

- par augmentation de sa **solubilité** (effet de classe)
- et par **inhibition partielle de la Pgp intestinale** (spécifique oméprazole)

Le **ritonavir** et le **lopinavir** (Inh intégrase anti-VIH) ont une F augmentée de 25 % en association à l'oméprazole.

La biodisponibilité de **l'atazanavir** est diminuée de **90 %** lors d'un traitement par **IPP** par **diminution de sa solubilité** (effet de classe)

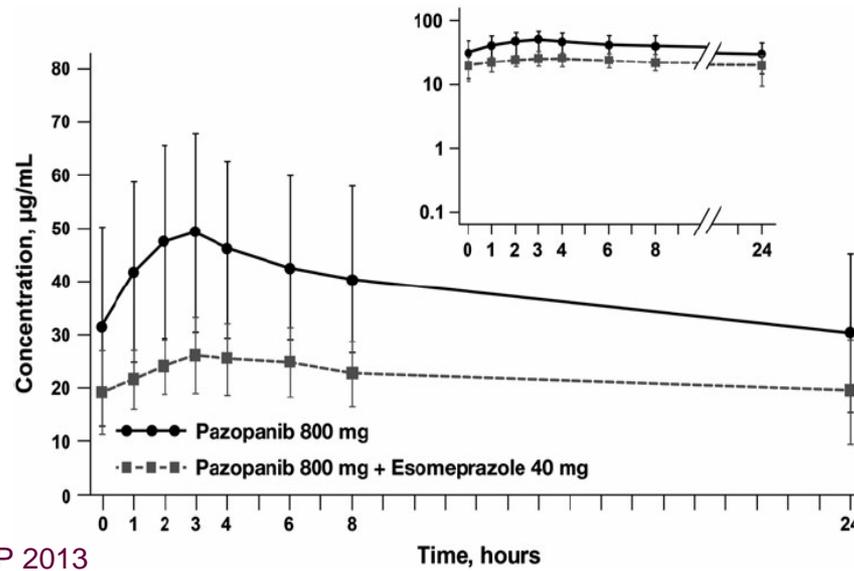
Un décalage de 2h entre les prises respectives annule cette augmentation liée à l'inhibition de la Pgp intestinale par l'oméprazole.

INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES IMPLIQUANT : ABSORPTION (CAS DES IPP)

Cas de l'IM ésomeprazole/pazopanib (Votrient®)

- 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 / 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



Tan AR et al, CCP 2013

MODIFICATION DU TEMPS DE VIDANGE GASTRIQUE OU MODIFICATION DE LA MOTILITÉ INTESTINALE

La durée de résidence du médicament dans l'estomac influe sur son absorption :

- Bases faibles : absorption intestinale
- Acides faibles : absorption stomacale + intestinale

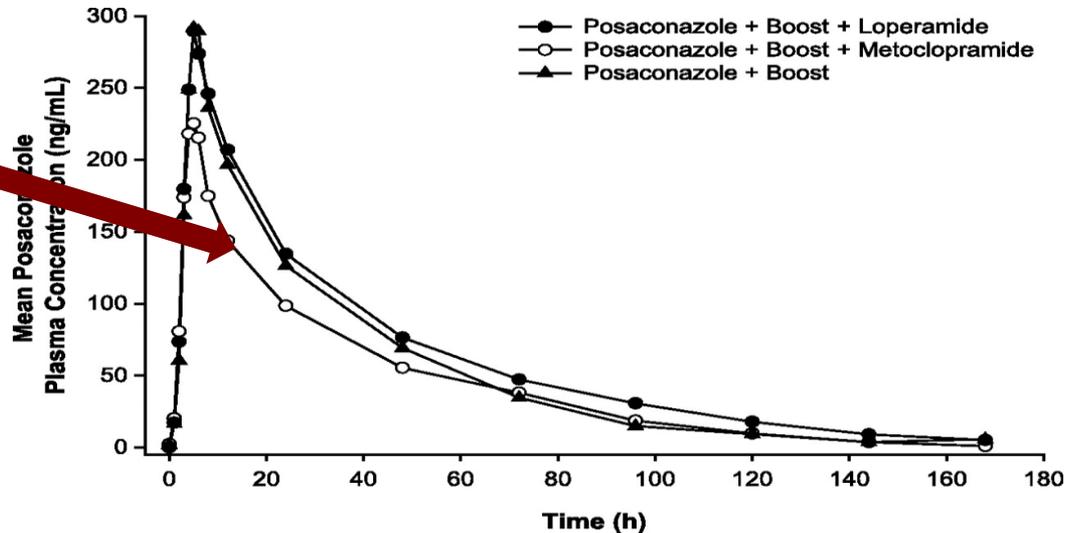
Δ du temps de vidange peut \nearrow ou \searrow l'AUC, mais aussi modifier T_{\max} et C_{\max}

Vidange gastrique	
Accélère	Ralenti
Métoclopramide Dompéridone Bicarbonate Na	Isoniazide Phénytoïne Analgésiques centraux Sels Alu, Mg Antidépresseurs tricycliques

MODIFICATION DU TEMPS DE VIDANGE GASTRIQUE OU MODIFICATION DE LA MOTILITÉ INTESTINALE

L'accélération de la vidange
gastrique par 10 mg de
métoclopramide **réduit l'AUC de
11 %**

Le ralentissement du transit par
4 mg de loperamide **ne modifie
pas l'AUC**



Mais tous les **laxatifs** altèrent la biodisponibilité des médicaments co-administrés per os
et surtout les moins solubles ⇨ **temps de contact** → ⇨ **AUC**

PLAN DU COURS

- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

IAM DISTRIBUTION : LIAISON AUX PROTÉINES

Peu d'interactions de déplacement. Elles concernent des p.a. à liaison aux PP > 95 %

	Composé A	Composé B	Comp C
fu =	0,01 (1%)	0,05 (5%)	0,5 (50%)
si Δ +1% fu =	0,02 (2%)	0,06 (6%)	0,51 (51%)
C_u	X 2	X 1,2	X 1
Vd	X 2	X 1,2	X 1
Cl_H			
-E _H < 0,3	X 2	X 1,2	X 1
-E _H > 0,7	≈	≈	≈
Cl_{FG}	X 2	X 1,2	X 1
Conséquences	Oui	Faible	Aucune
$Vd = V_p + \sum V_{tis} \frac{fu_p}{fu_T}$	diminution de la [C] _{totale} car Vd X2 Si E _H < 0,3 et/ou élimination rénale majoritaire → l'augmentation de C_u est compensée par l'augmentation des clairances	l'augmentation de C _u est compensée par l'augmentation des clairances	
$Cl_H = Q_X \frac{fu_p Cl_{int}}{Q + fu_p Cl_{int}}$			
$Cl_{FG} = fu_p \times DFG$	Si E _H > 0,7 ↗ C _u et Cl hépatique majoritaire et non augmentée ⇒ conséquences ++		

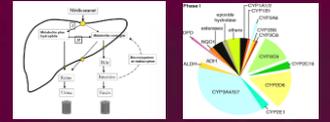
PLAN DU COURS

- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

RÉACTIONS DE PHASES I ET II

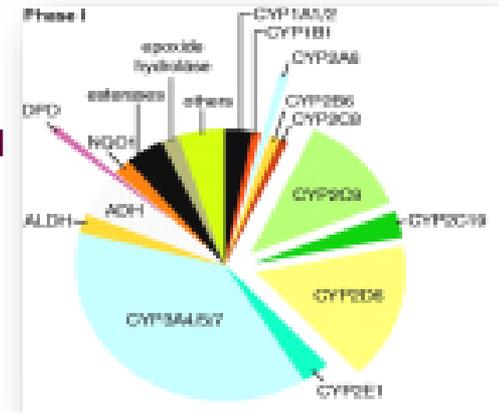
RAPPELS



Conduisent à des dérivés plus polaires et plus hydrosolubles

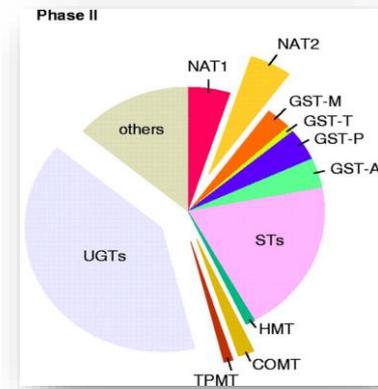
❑ Réactions de phase I

- Ajout / révélation de groupements fonctionnels : -OH, -NH₂, -SH, -COOH
- **Oxydation** : **cytochromes P450**
- **Réduction** : moins fréquent – foie et intestin (flore bactérienne)
- **Hydrolyse** : estérases, non spécifiques – différents tissus et plasma

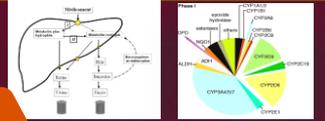


❑ Réactions de phase II

- **Conjugaison** : ajout de composés endogènes aux groupements fonctionnels issus des réactions de phase I :
 - acide glucuronique - *glucuronosyl-transférases, UDP-GT*
 - Glutathion – *Glutathion S-transférase*
 - Sulfate - *sulfonyl-transférases*
 - Acétyl - *acétyl-transférases*

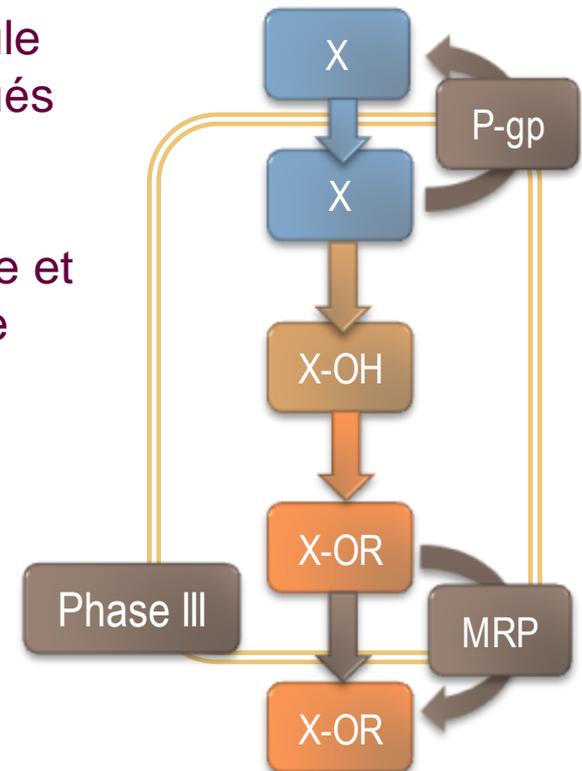


RÉACTIONS DE PHASE III : PROTÉINES D'EFFLUX



RAPPELS

- ❑ **Transporteurs membranaires** : éliminent de la cellule soit les principes actifs soit leurs métabolites conjugués (hydrophiles).
- ❑ Situés sur la face apicale ou basolatérale de la cellule et ainsi éliminent les composés dans le sang, la lumière intestinale, la bile ou l'urine.
- ❑ **Inductibles – sources d'interactions**
 - P-glycoprotéine (P-gp) : immunosuppresseurs, antirétroviraux, vérapamil, digoxine
 - MRP : - vincristine, doxorubicine, méthotrexate



MÉTABOLISME : DÉTERMINANTS IMPLIQUÉS DANS LES PROCESSUS CINÉTIQUES ?

RAPPELS

- **Enzymes** : CYP, UGT, glutathion-S-transférases (GST), NAT, MAO, xanthine oxydases (XO), flavine MO (FMO), alcool déshydrogénase (ADH)
- **Transporteurs** : transporteurs d'efflux ABC (*ATP-Binding cassettes*) et SLC (*solute carriers*) impliqués dans l'influx et dans l'efflux cellulaire
 - ABC : Pgp, BCRP, MRP1 et 2 : intestin BHE, foie, rein
 - SLC : OATP : surtout OAT P1B1 (influx hépatique des statines) ; OCT1 et 2 (transport hépatique et rénal de la metformine) OAT3 (sécrétion rénal du méthotrexate) ; PEPT1 / PEPT2 (dipeptides)

RISQUES D'INTERACTIONS MÉTABOLIQUES

- **Un PA peut être substrat et inhibiteur**

Ex. oméprazole et CYP2C19 ; ciclosporine et CYP3A4

- **Un PA peut être substrat et inducteur**

Ex: efavirenz et CYP2B6

- Le fait qu'un PA **soit métabolisé par une enzyme ne signifie pas qu'il l'inhibe**

Ex. quinidine inhibe le CYP2D6 mais est métabolisée par le CYP3A4

- **L'inhibition enzymatique n'est pas associée à une importante clairance métabolique de l'inhibiteur : inhibiteur mais pas substrat**

Ex. le posaconazole inhibe le CYP3A4 mais est principalement éliminé sous forme inchangée par excrétion biliaire

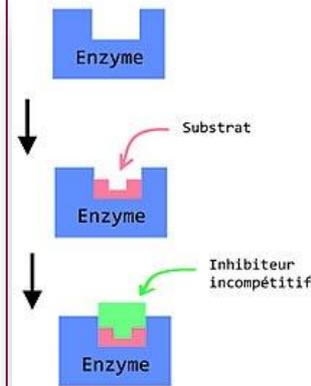
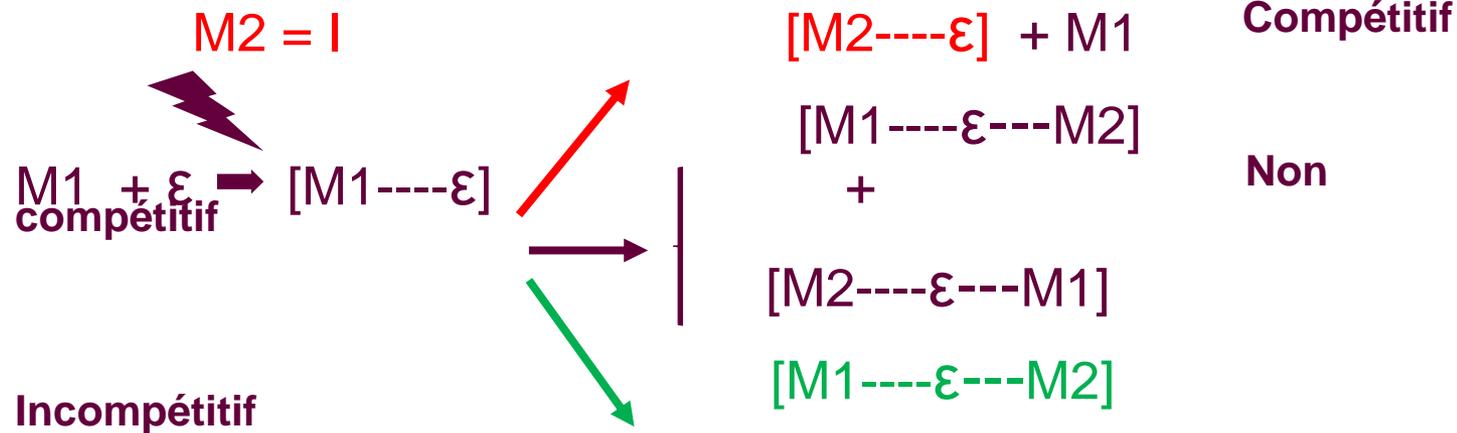
- **Un inducteur peut être inhibiteur**

Ex. rifampicine induit le CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2B6, UGT1A1, ABC cassettes mais inhibe OATP 1B1

MÉCANISMES DES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES : INHIBITION

RAPPELS

- **3 types d'inhibition** : compétitive, non compétitive, incompétitive. Dépend du site de fixation de M2 sur l'enzyme :

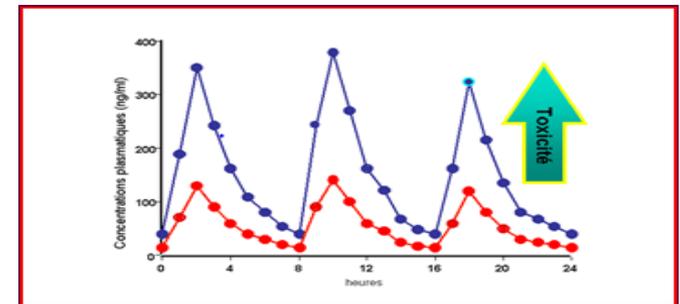


- Inhibition **réversible** évolue avec la diminution des concentrations de M2 perturbateur
- Inhibition **irréversible** (érythromycine, diltiazem, ritonavir) due à une liaison covalente d'un métabolite. **Nécessité du renouvellement du pool enzymatique**

EX. D'INHIBITION MÉTABOLIQUE CYP3A4 / CYP3A5

- La ciclosporine a un EI = HTA donc association avec Inhibiteur Calcique
 - Ex. chez l'enfant après greffe de moelle (E. Bernard et al Annals pharmacother 2014)

	$C_{rés}$ de Ciclosporine seule/Dose de ciclosporine	$C_{rés}$ de ciclosporine avec IC/dose de ciclosporine
Nicardipine	43,6 ± 33,4	71,8 ± 45,9 p < 0,01
Amlodipine	34,3 ± 27,1	58 ± 46,4 p < 0,01
Lacidipine	34,3 ± 15,2	36 ± 19,0 NS



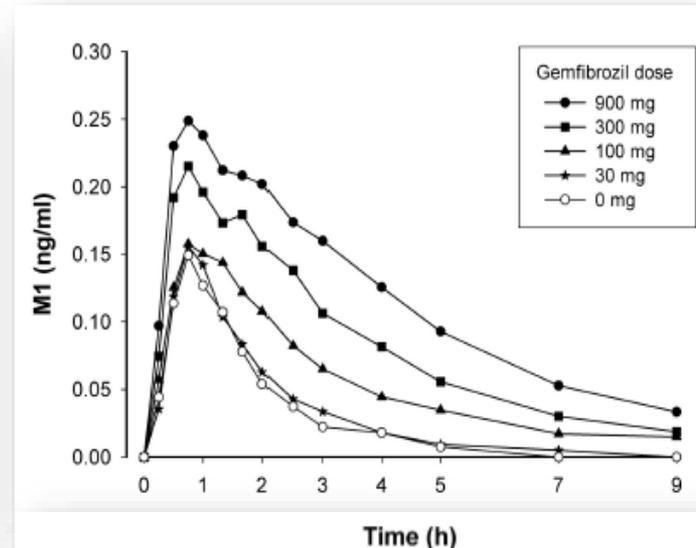
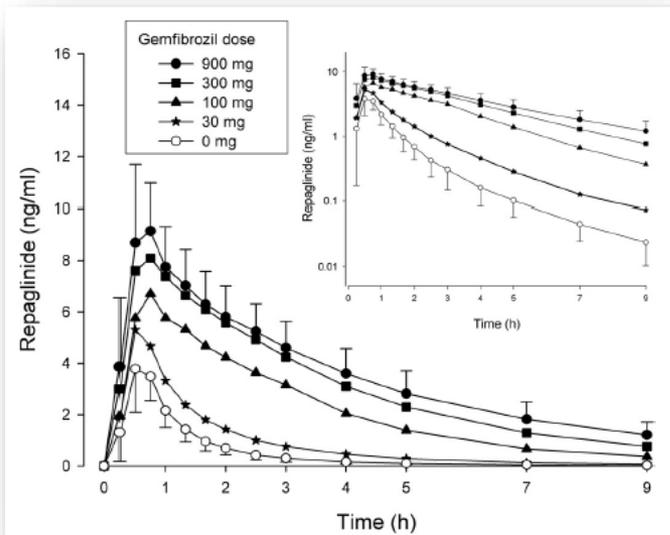
- La nicardipine et l'amlodipine inhibent le métabolisme de la ciclosporine.
- Pas la Lacidipine

EX. D'INHIBITION MÉTABOLIQUE CYP2C8

Cas de l'interaction Repaglinide & Gemfibrozil : Inhibition du CYP2C8

- Repaglinide (NovoNorm®) est un insulinosécrétagogue utilisé dans le diabète de type II
- Le Gemfibrozil (Lipur®) est un agent permettant de réduire le taux sanguin de lipides
- Inhibition du CYP2C8 par le Gemfibrozil → $AUC_{0-inf} \times 8$ et $t_{1/2} \times 3$ du Repaglinide
- Contre-indication de l'association par l'EMA

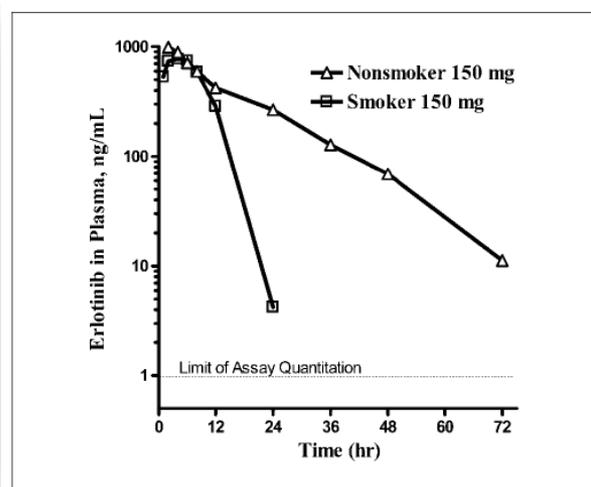
Profils cinétiques du repaglinide et métabolite M1 associé à des doses croissantes de gemfibrozil (Honkalamani et al. DMD 2011)



EX. D'INHIBITION MÉTABOLIQUE CYP1A2

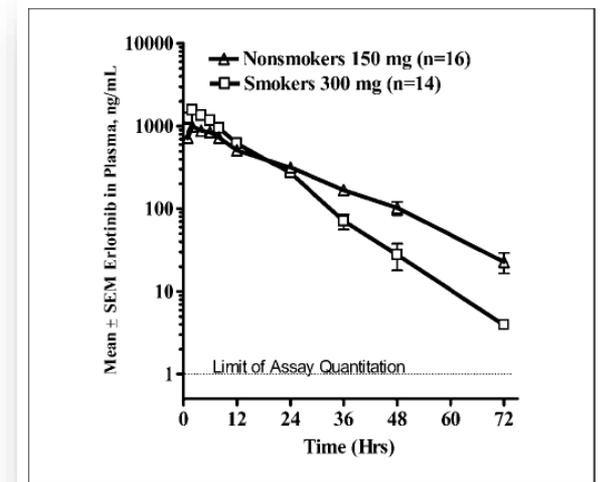
Cas de l'interaction liée à la fumée de cigarette : Erlotinib et CYP1A2

- Certains patients diagnostiqués pour un cancer du poumon continuent d'être fumeurs
- L'erlotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans ce type de pathologie
- Son métabolisme implique le CYP1A2 connu pour être **induit** par la fumée de cigarette



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



J Clin Oncol 27:1220-1226. © 2009

MÉCANISMES DES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES : INDUCTION

En dehors d'une baisse de l'absorption (Cf. IAM tube digestif), **une diminution de l'AUC de M1 par M2** s'explique **par l'augmentation de l'expression des enzymes et des transporteurs qui interviennent dans ADE de M1**

Cette induction reflète **l'augmentation de l'activité transcriptionnelle** (ou une stabilisation de l'ARN messenger).

- Par exemple, **l'activation des récepteurs PXR et CAR qui vont s'hétérodimériser avec le rétinol X receptor (RXR)** et conduire à la transcription des gènes codant pour des enzymes et des transporteurs

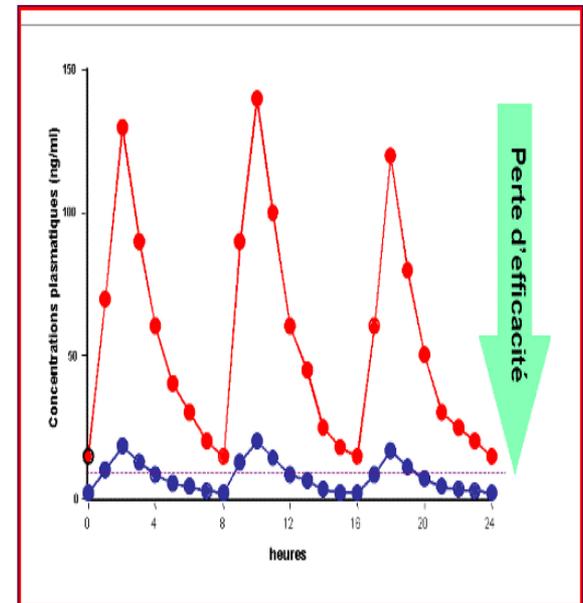
Le profil d'induction est large généralement car concerne **des enzymes** et **des transporteurs**.

- Inducteur majeur : rifampicine

CONSÉQUENCES DE L'INDUCTION

- L'induction est un processus **plus lent que l'inhibition** (7 à 10 jours pour obtenir l'effet maximal) : effet temps et concentration dépendant.
- **Perdure à l'arrêt du perturbateur**

- Conséquences sur métabolisme et distribution
 - Ex. Rifampicine / itraconazole (CYP 3A4)
 - Ex. Rifampicine / imatinib (CYP 3A4)
 - Ex. Rifampicine / digoxine (Pgp)

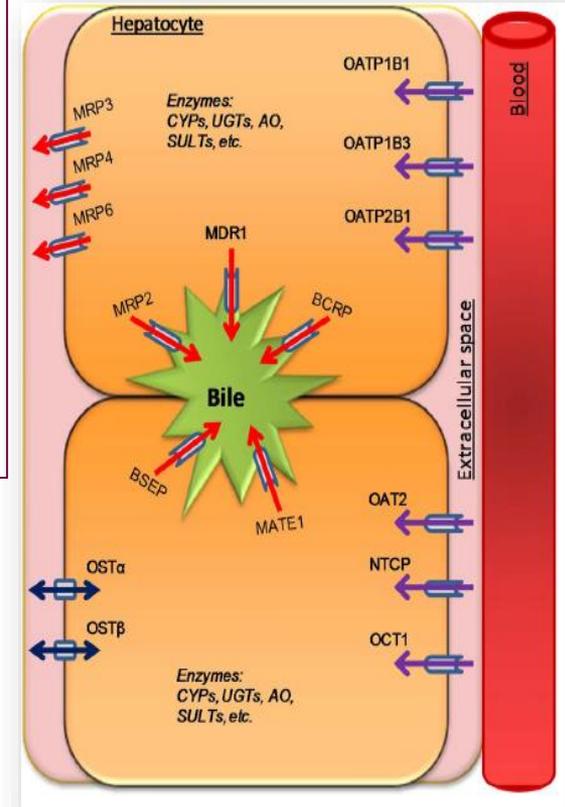
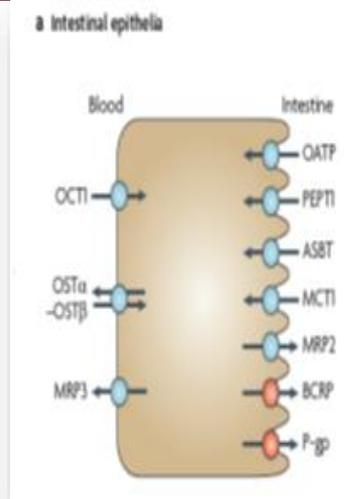
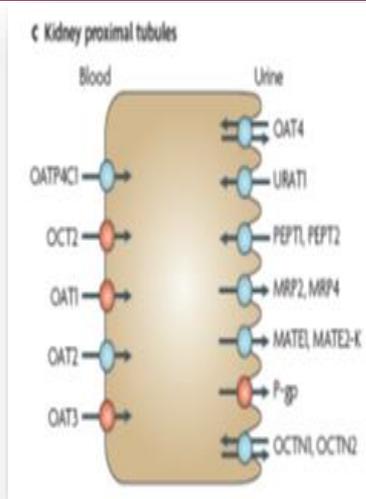


TRANSPORT / MÉTABOLISME : DÉTERMINANTS IMPLIQUÉS DANS LES PROCESSUS CINÉTIQUES ?

Transporteurs :

- ABC : (efflux): Pgp, BCRP, MRP1 et 2
- SLC : impliqués dans l'influx et dans l'efflux cellulaire :
 - OATP : surtout OAT P1B1 (influx hépatique des statines)
 - OCT1 et 2 (transport hépatique et rénal de la metformine)
 - OAT3 (sécrétion rénale du méthotrexate)
 - PEPT1 / PEPT2 (dipeptides)

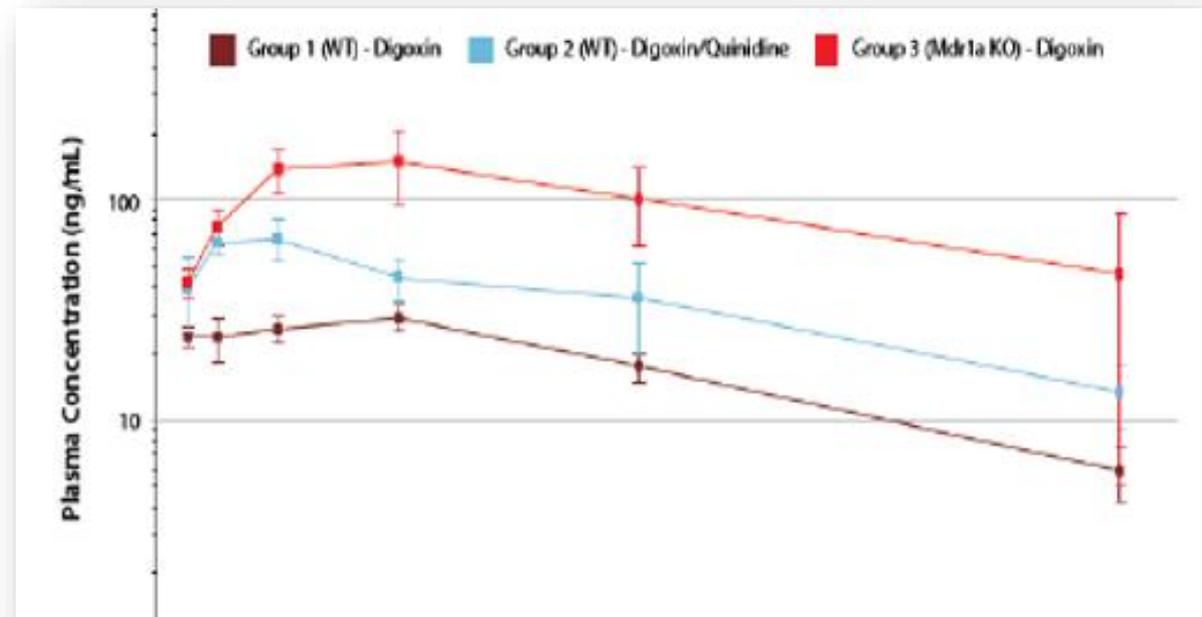
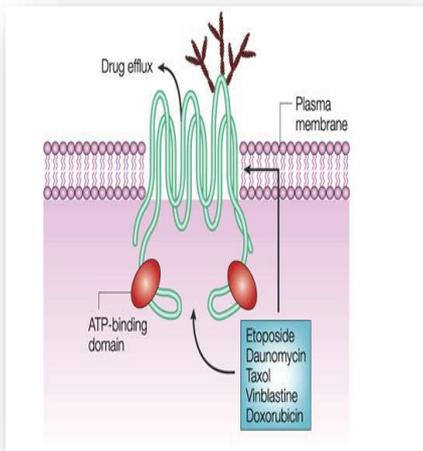
Sites : intestin, BHE, foie, rein



MÉDICAMENTS INHIBITEURS DES ABC

Inhibition de transporteurs Ex.: Pgp

- Inhibition compétitive au niveau du site du substrat (vérapamil, quinidine)
- Inhibition compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP (la ciclosporine inhibe l'hydrolyse de l'ATP)

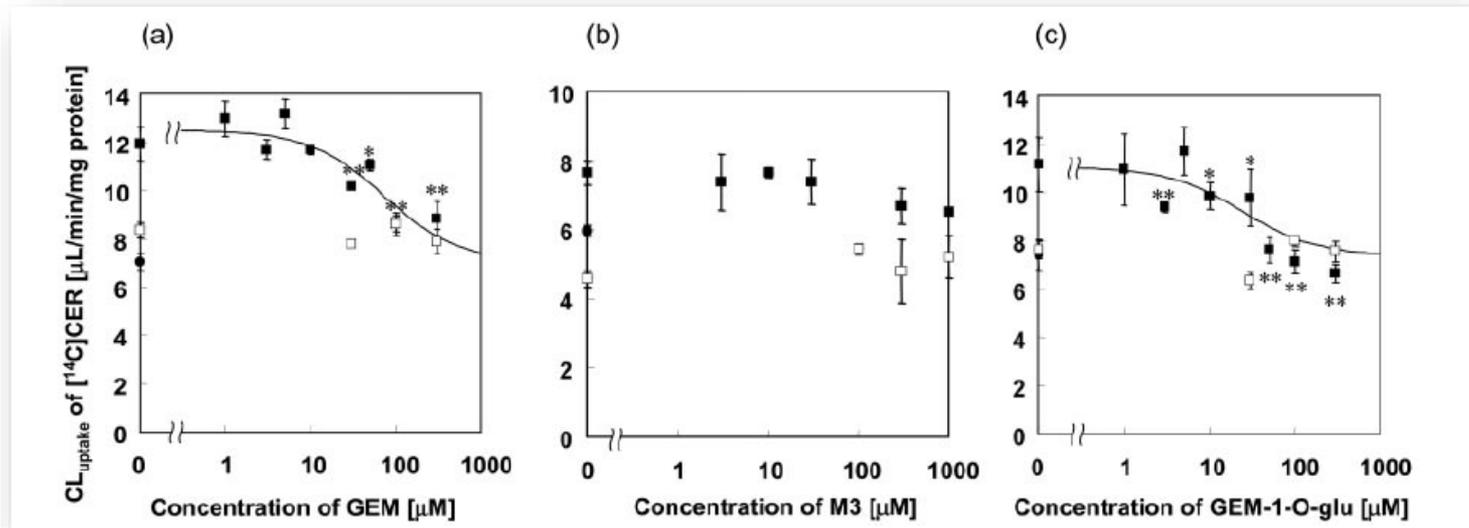


EX. D'INHIBITION DES OATP1B1

Cas de l'interaction Gemfibrozil & Statines : Inhibition de OATP1B1

- Interférence avec les protéines de transport hépatocytaires (réaction de phase III)
- Inhibition de la glucurono-conjugaison par le Gemfibrozil (lipur®) → AUC_{0-inf} X 3 des Statines
- Risque d'atteintes musculaires (myopathie/rhabdomyolyse) majorés → Ajustement posologique
- Bénéfice de l'association à évaluer soigneusement et surveillance clinique recommandée

Effets du Gemfibrozil (et métabolites M3 et O-Glu) sur la clairance d'uptake via l'OATP de la Cerivastatine (Shitara et al. JPET 2004)



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES IMPLIQUANT LES SLC : INHIBITION DE OATPs

OATP1B1	PA victime (M1)	PA perturbateur (M2)	% ↗ AUC M1
	Pravastatine	Ciclosporine	↗ AUC
	Pravastatine	Gemfibrozil	↗ 200 %
	Rosuvastatine	Ciclosporine	↗ 700 %
	Rosuvastatine	Gemfibrozil	↗ 200 %

MÉDICAMENTS INDUCTEURS DES ABC ET DES CYP, MAIS INHIBITEURS D'UN SLC

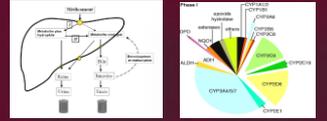
Ex.: rifampicine : inducteur de CYPs et ABC mais inhibiteur de OAT P1 B1
- **le répaglinide** est partiellement métabolisé par le CYP 3A4 et secrété par voie biliaire après être entré dans l'hépatocyte via OAT P1 B1

- **Dans l'association rifampicine / répaglinide**
 - **à J1** : AUC répaglinide \nearrow / répaglinide seul (inhibition OAT P1B1 mais induction non encore effective)
 - **à l'équilibre** : AUC répaglinide diminuée de 28 %
 - **à l'arrêt de la rifampicine** : AUC du répaglinide baisse de 69 % dans les 48h en raison de la levée de l'inhibition d'OAT P1B1

TRANSPORT: EXEMPLES DE MÉDICAMENTS SUBSTRATS, INHIBITEURS, INDUCTEURS

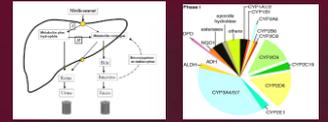
Transporteur	Substrat	Inhibiteur	Inducteur
Pgp	Digoxine Imatinib, éverolimus, anthracyclines	Quinidine, Ciclosporine, Rito, itraço, verapamil clarythromycine	Rifampicine Ritonavir, Tipranavir, carbamazépine
MRP2	Etoposide	Oméprazole- pantoprazole	Rifampicine
BCRP	Méthotrexate Imatinib, lapatinib	Ciclosporine	Rifampicine
OCT1 OAT1 OAT3 OATP 1B1	Metformine Cidofovir Méthotrexate Rosuvastatine	Répaglinide Probénécide Probénécide Rifampicine	
PEPT 1	Valacyclovir	Losartan	

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE



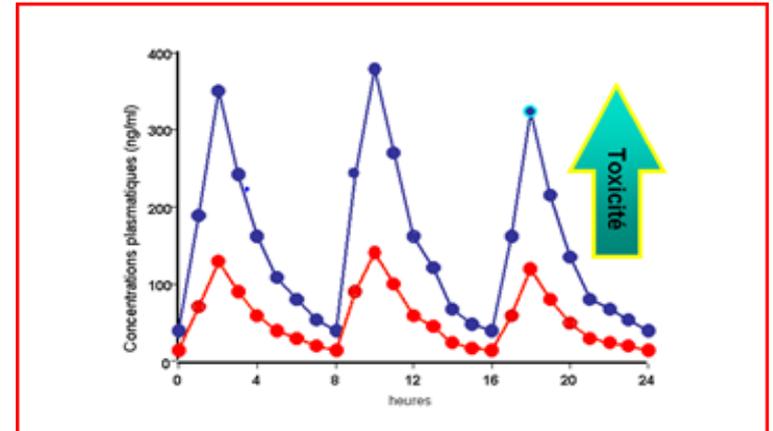
- **Conséquences :**
 - Des accidents ou des toxicités par sur-dosage
 - Des échecs thérapeutiques par sous-exposition
- **Concernent :**
 - Les médicaments à marge thérapeutique étroite
 - et pouvant entraîner un EI sévère dose-dépendant
- **Types :**
 - Inhibition **compétitive** : 2 principe actifs substrats de la même enzyme (**immédiate**)
 - **Inhibition** enzymatique : Diminution de l'activité d'une isoenzyme (**instauration rapide**)
 - **Induction** enzymatique : Augmentation de l'activité d'une isoenzyme (**instauration + lente**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE



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**



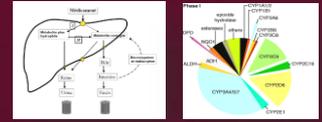
Exemples :

- ↘ du métabolisme des AVK et ↗ de la C° sg → **hémorragies**
- ↘ du métabolisme des sulfamides hypoglycémiants et ↗ C° sg → **hypoglycémie**
- ↘ du métabolisme des statines et ↗ de la C° sg → **rhabdomyolyse**
- ↘ du métabolisme des immunosuppresseurs et ↗ de la C° sg → **néphrotoxicité**
- ↘ du métabolisme du tamoxifène (inh CYP2D6) et ↘ C° sg → ↘ **de la réponse**

Inhibiteurs connus :

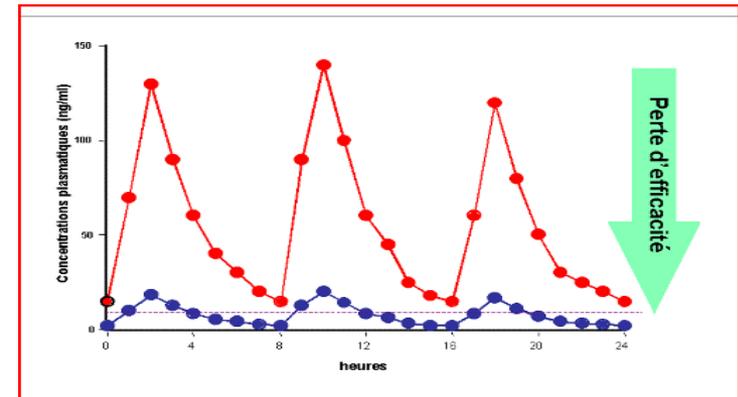
Quinolones (1A2), azolés (2C9), IPP (2C19), IRSR (2D6), macrolides, ITK et IPV (3A4)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE



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



Exemples :

- ↗ du métabolisme des AVK et ↘ de la C° sg → accidents thrombo-emboliques
- ↗ du métabolisme des contraceptifs oraux et ↘ de la C° sg → échec contraception
- ↗ du métabolisme des anti-épileptiques et ↘ de la C° sg → crises convulsives
- ↗ du métabolisme des immunosuppresseurs et ↘ de la C° sg → rejet de greffe

Inducteurs connus :

- Rifampicine, carbamazépine, aprépitant, fumée de tabac, phytothérapie (millepertuis)

PLAN DU COURS

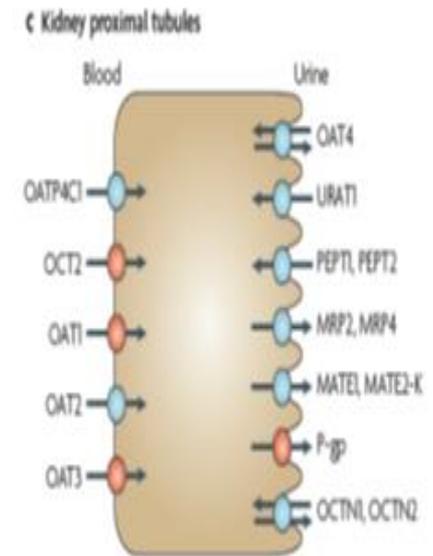
- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

IAM

ÉLIMINATION RÉNALE SÉCRÉTION / RÉABSORPTION

- **Filtration glomérulaire** : fraction libre (liaison aux protéines)
- **Sécrétion tubulaire** : **transports actifs**
 - probénécide bloque OAT1 \searrow sécrétion des beta-lactames
- **Réabsorption tubulaire** : **transports actifs et passifs** (influence du pH)



Diurétiques : \nearrow volume urinaire (facilite le gradient de diffusion)

EXEMPLES D'INHIBITION DE LA SÉCRÉTION TUBULAIRE RÉNALE RECHERCHÉE

- Association cilastatine – imipènème

La cilastatine inhibe le dihydropeptidase rénale et inhibe OAT3 qui est à l'origine de la sécrétion tubulaire de l'imipènème donc augmente la stabilité et diminue la clairance rénale (Cl_R)

- Association cidofovir – probénécide

- Cidofovir = substrat d'OAT1 rénal
- Probénécide = inhibiteur d'OAT1

l'association bloque la sécrétion rénale du cidofovir et limite sa toxicité rénale

PLAN DU COURS

- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

INTRODUCTION

Comment suivre la réponse ?

- Signes cliniques directs → Antihypertenseur / mesure TA
- Signes cliniques indirects → Antibiotique / température corporelle
- Effets pharmacologiques → Anticoagulant oral / TP, INR
- Mesure de la concentration sanguine
→ Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP ou *TDM*)

DÉFINITION & OBJECTIFS

Suivi Thérapeutique Pharmacologique

- Mesure des concentrations dans le milieu biologiques (plasma, sérum, sang total, urines) d'un médicament à un temps donné et dans des conditions bien déterminées dans le but d'adapter la posologie pour chaque individu afin d'atteindre la zone thérapeutique
- Buts :
 - Diminuer le taux d'échec → Efficacité/Observance
 - Réduire la fréquence/la sévérité des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments
- Participe à la prise en charge individualisée des patients

PLAN DU COURS

- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - Le STP en pratique

INDICATIONS DU STP

- Réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure de l'effet
- Modification du traitement
 - dose, associations, voie d'administration
- Echec thérapeutique
 - traitement inefficace, sous-dosage ou non observance ?
 - Interactions médicamenteuses avec modification de la Pk
- Cause de toxicité observée
- Observance

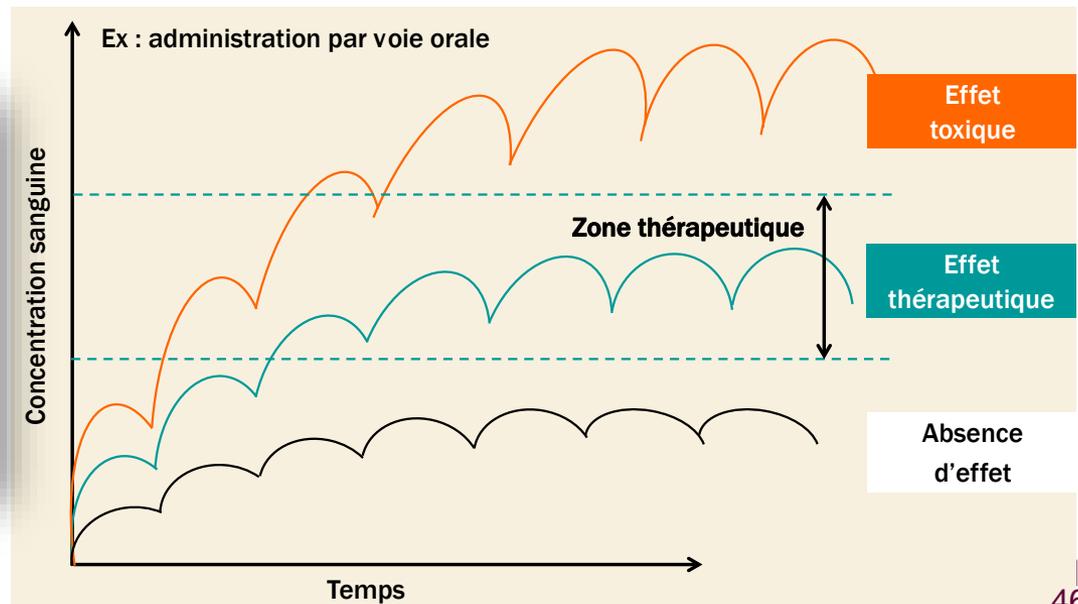
UN STP POUR QUELS PATIENTS?

- **Paramètres pharmacocinétiques particuliers ou non prévisibles**
 - > Situations physiologiques : sujets âgés, enfants, femme enceinte, ...
 - > Situations pathologiques : IR, IH
- **Indication spécifique dans laquelle le médicament peut présenter une zone thérapeutique étroite**
 - > MTX faible dose/Polyarthrite Rhumatoïde : pas de STP
 - > MTX forte dose/Chimiothérapie anticancéreuse : STP
- **Association de médicaments « à risque »**
 - > Interactions PK (inducteur, inhibiteurs enzymatiques...)
- **Populations de patients « à risque »**
 - > Pédiatrie, gériatrie, sarcopénique, cachectique, immunodéprimés, obèse
 - > Patients de réanimation

CONDITIONS DU STP

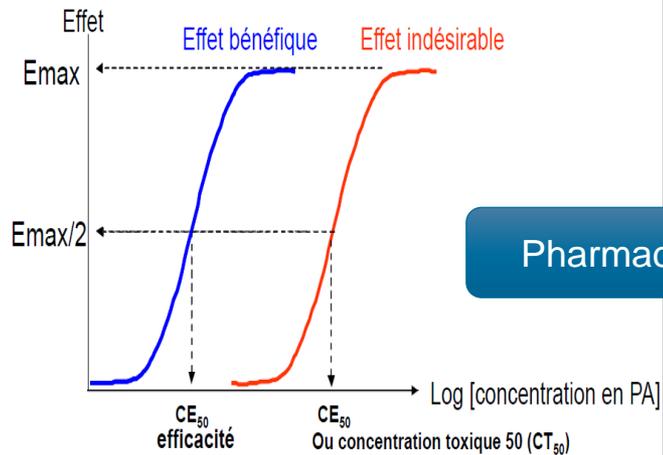
- **Bonne relation concentration - effet** (meilleure que la relation dose-effet)
- Relation dose - concentration présente une grande **variabilité inter-individuelle**
- **Zone thérapeutique étroite**

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%



FAIBLE INDEX THÉRAPEUTIQUE OU MARGE THÉRAPEUTIQUE ÉTROITE

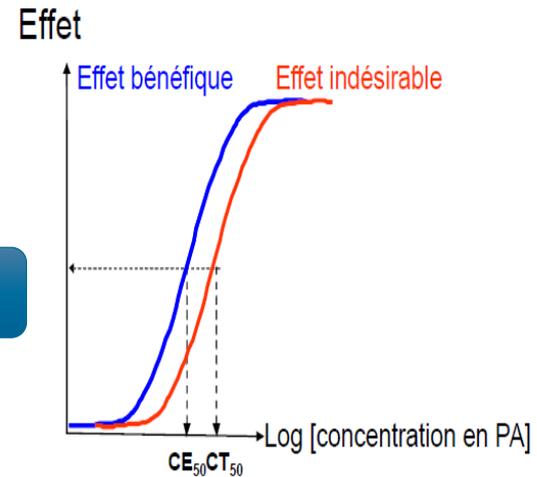
Notion de marge thérapeutique



Pharmacodynamie

Risque d'inefficacité	intervalle / index thérapeutique	risque accru de toxicité
-----------------------	----------------------------------	--------------------------

Médicaments à marge thérapeutique étroite



Risque d'inefficacité risque accru de toxicité

Index (ou marge) thérapeutique

UN STP POUR QUELS MÉDICAMENTS?

- **Anti-épileptiques** (carbamazepine, clonazepam,...)
- **Immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus,...)
- **Antirétroviraux** (antiproteases)
- **Antibiotiques** (aminosides, glycopeptides)
- **Antituberculeux** (Isoniazide), **antifongiques** (itraconazole, posaconazole,...)
- **Anti-arythmiques** (lidocaïne, quinidine)
- **Cardiotoniques** (digoxine, digitoxine)
- **Neuroleptiques** (clozapine, haloperidol, risperidone, Li, ...)
- **Anticancéreux** (chimiothérapie IV pédiatrie, thérapies moléculaires ciblées PO,...)

PLAN DU COURS

- **Interactions Médicamenteuses (IAM)**
 - Définitions
 - Liées aux interactions physico-chimiques
 - Liées à l'**A**bsorption
 - Liées à la **D**istribution
 - Liées au **M**étabolisme
 - Liées à l'**E**limination

- **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)**
 - Définition & Objectifs
 - Indications & Conditions
 - **Le STP en pratique**

LE STP EN PRATIQUE

- Quel milieu biologique ?
- Quoi doser ? (total ou libre)
- A quel moment réaliser le dosage ?
- Comment prélever ?
- Comment traiter l'échantillon ?

LE STP EN PRATIQUE : QUEL MILIEU?

Plasma / sérum : le plus souvent

Sang total :

Ciclosporine, tacrolimus, everolimus

Diffusion érythrocytaire

Dépôt sur filtre (DBS ou *dry blood spot*)

LCR (anticancéreux pour les localisations méningées)

Salive (dépistages pharmacogénétiques)

LE STP EN PRATIQUE : QUOI DOSER?

Fraction totale le plus souvent

Doser la fraction libre ? rare

- Si la molécule **est très liée** à l'albumine
- Si sa **PK n'est pas linéaire**

- Dispositifs commerciaux d'ultrafiltration ou d'ultracentrifugation**

- Quelques cas où il y a un intérêt à doser la fraction libre**

Ex : acide valproïque

Sur 173 sérums :

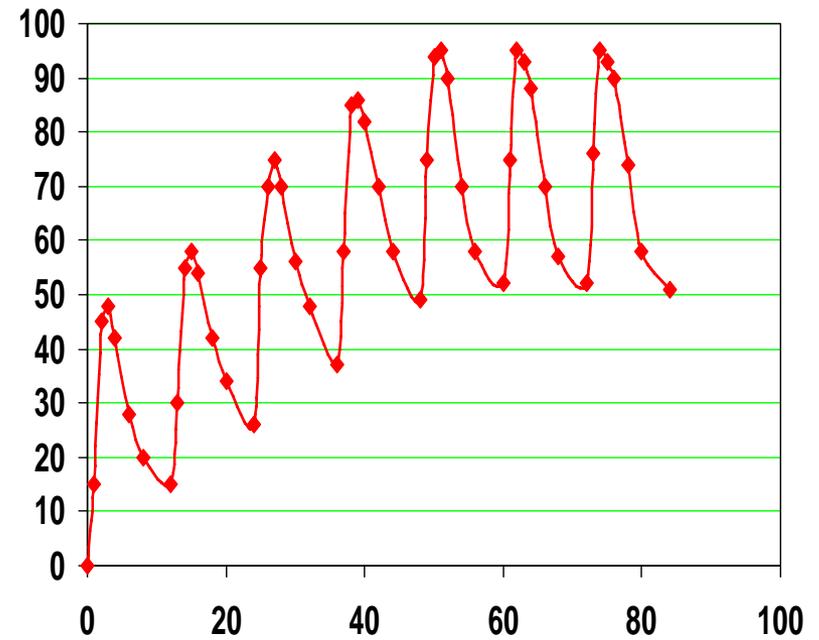
- âge moyen $42,9 \pm 19,8$ ans
 - Albumine : $39,8 \pm 4,5$ g/l
 - fu $19,1 \pm 11,5$ % chez les plus de 60 ans versus $13,4 \pm 7,7$ %
- **fu est corrélée à l'albuminémie et à l'âge**

LE STP EN PRATIQUE : QUAND DOSER?

Sauf si le principe actif ne s'accumule pas entre deux administrations

A l'état d'équilibre :
4 à 5 demi-vies

- Temps parfois long, plusieurs mois (mitotane demi-vie de 114j! → 3 mois)
- Pb si cinétique non linéaire
- Pb si auto-induction du métabolisme



LE STP EN PRATIQUE : QUEL PARAMÈTRE ?

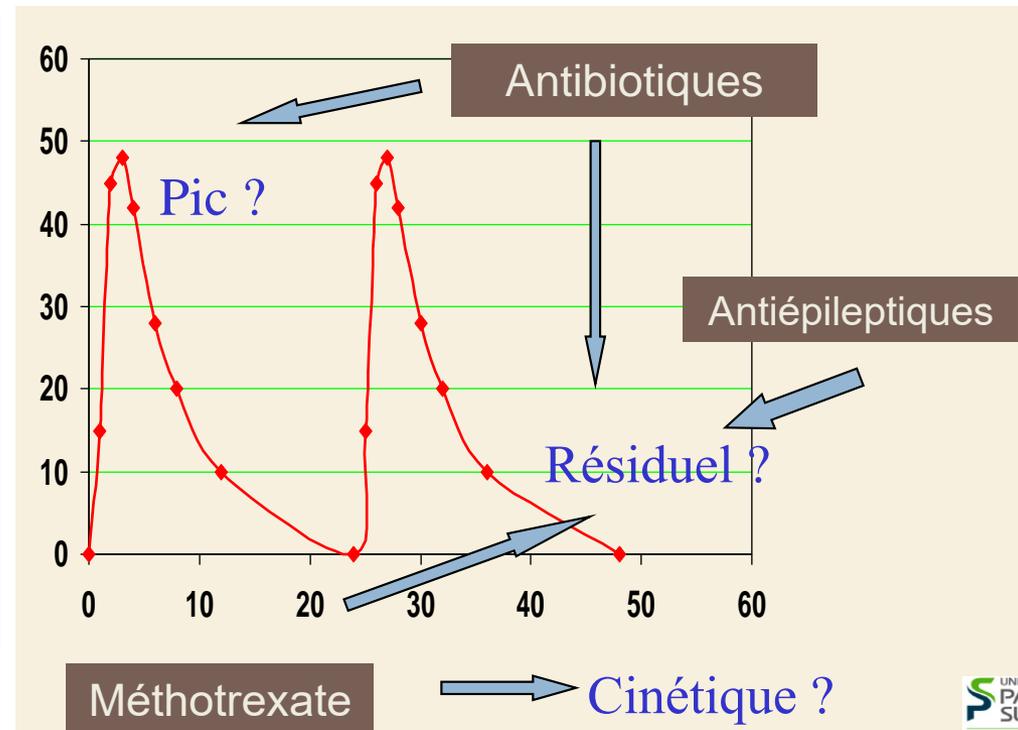
C° résiduelle

Si $t_{1/2}$ faible \Rightarrow il est préférable de prélever juste avant une nouvelle dose $\rightarrow C_{res}$
Si $t_{1/2}$ élevé \Rightarrow peu d'amplitude on peut prélever à tout moment, le plus adapté pour le patient, à respecter pour les autres mesures

La C_{res} reflète plus l'imprégnation continue du médicament \rightarrow intérêt en termes :

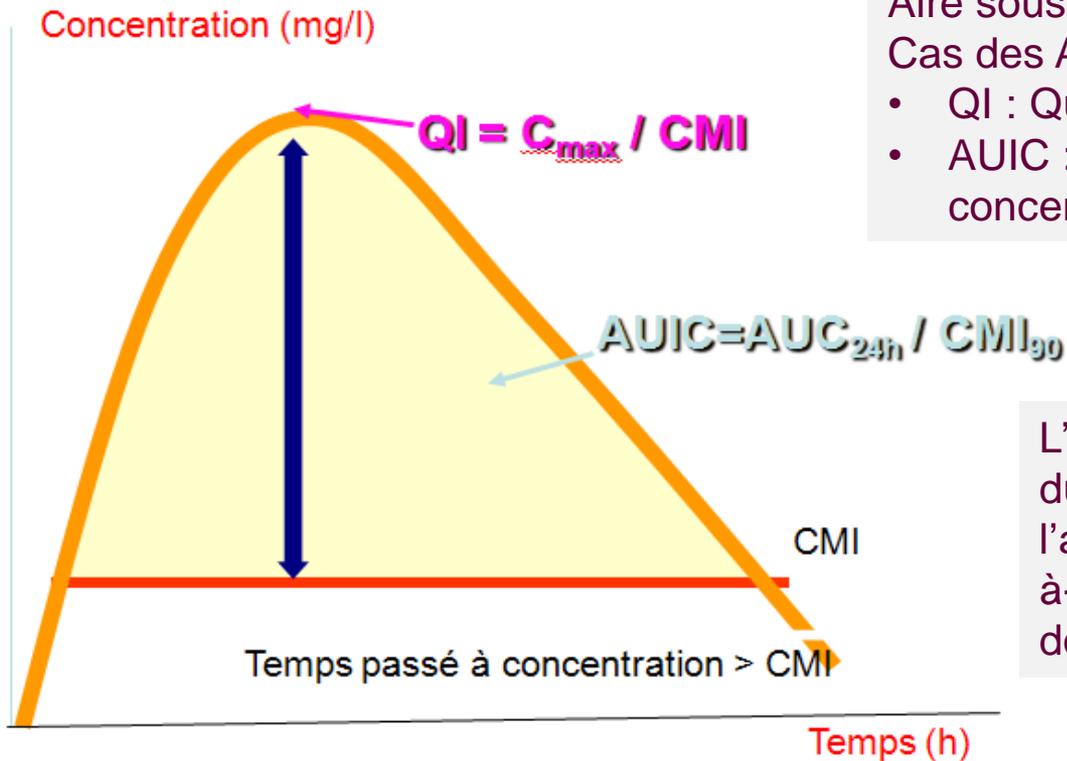
- d'efficacité (nécessité d'avoir une C° minimale efficace (C_{min}))
- et de toxicité (C° (C_{max}) à ne pas dépasser pour éviter la toxicité).

La C_{res} représente un moment de moindre variabilité qui autorise un certain degré de liberté dans la précision de l'échantillonnage



LE STP EN PRATIQUE : QUEL PARAMÈTRE ?

AUC 24h



Aire sous courbe (ASC ou AUC)

Cas des ATB :

- QI : Quotient inhibiteur
- AUIC : area under the inhibitory concentration-time curve

L'AUC intègre donc la C_{max} et la durée pendant laquelle l'antibiotique est administré, c'est-à-dire le rythme des injections et donc la dose totale

LE STP EN PRATIQUE : QUELLES INFORMATIONS?

- **Temps** de prélèvement précis (cinétique de population)
- **Durée** du traitement, prise initiale (équilibre)
- **Date/horaire** de dernière prise (Résiduelle ou pic)
- **Dose** administrée
- **Age**, sexe
- **Médicaments associés**
- **Pathologies associés**
- **Contexte** de la demande :
 - suivi normal,
 - toxicité
 - vérification de l'objectif de concentration
 - observance

ÉTABLISSEMENT D'UN SCHÉMA POSOLOGIQUE ET PRINCIPALES RÈGLES

$$C_{ss} = \text{valeur cible} = (AUC_n \tau \rightarrow n\tau + 1) / \tau$$

$$\frac{FD}{\tau} = Cl_t \times C_{ss} \quad \tau \text{ règle l'amplitude de fluctuations : } C_{ss_{max}} / C_{ss_{min}} = e^{ke\tau}$$

$$C_{ss_{max}} = \frac{FD}{Vd (1 - e^{-ke\tau})} e^{-keT_{max}}$$

$$C_{ss_{min}} = C_{ss_{max}} e^{-ke\tau}$$



ADAPTATION POSOLOGIQUE

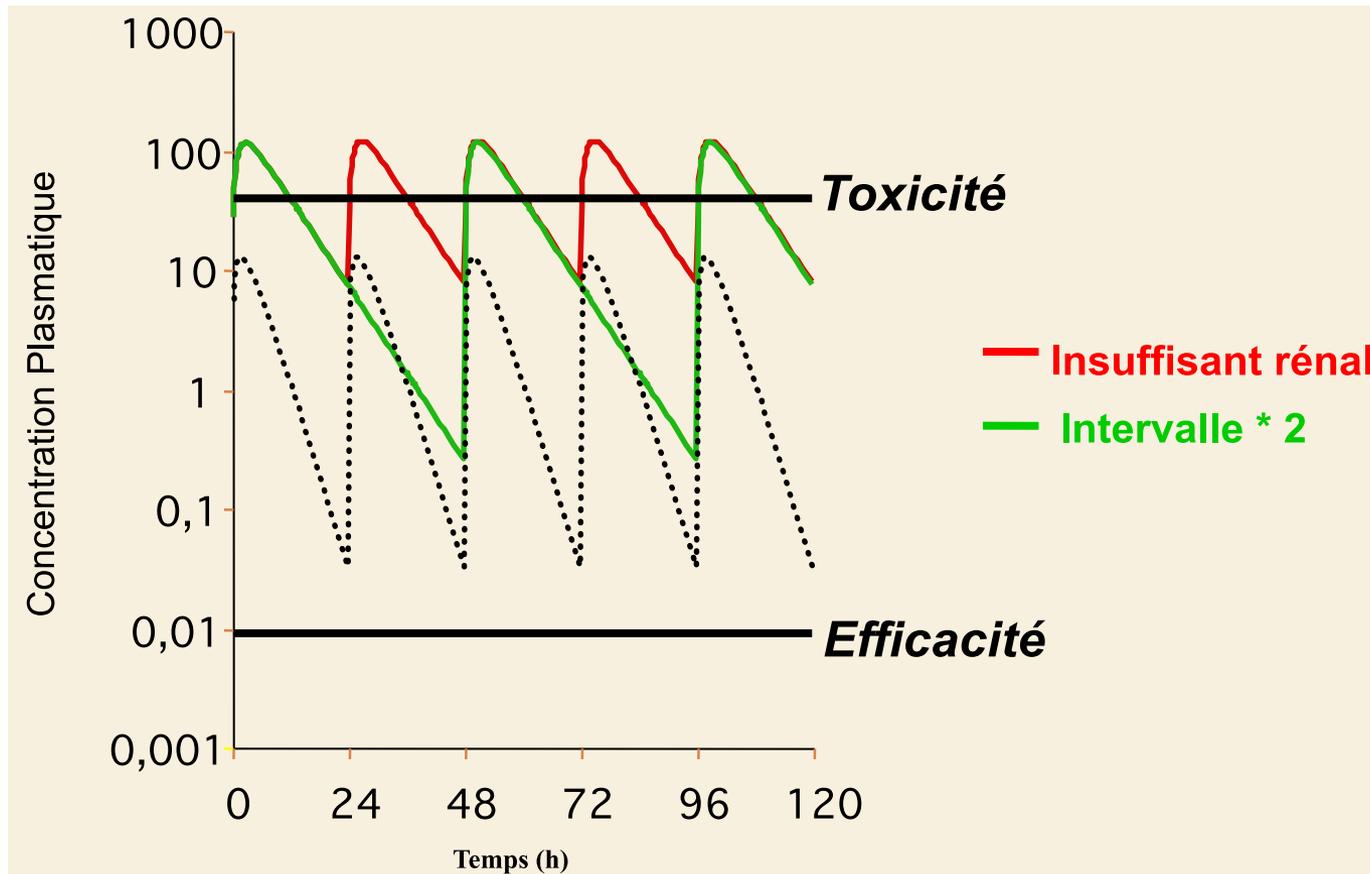
$$\frac{FD^*}{\tau^*} = \frac{C_{\text{souh}}}{C_{\text{obser}}} \times \frac{FD}{\tau}$$

$$\frac{FD^*}{\tau^*} = \frac{Cl_{\text{cr}}^*}{Cl_{\text{cr}}} \times \frac{FD}{\tau}$$

- 1 - réduire la **fréquence** sans modifier la dose (méthode de l'intervalle(τ)) :
aminosides
- 2 - réduire la **dose** sans modifier la fréquence (méthode de la dose (D)) :
glycopeptides, digoxine
- 3 - réduire la **dose et** réduire la **fréquence** d'administration

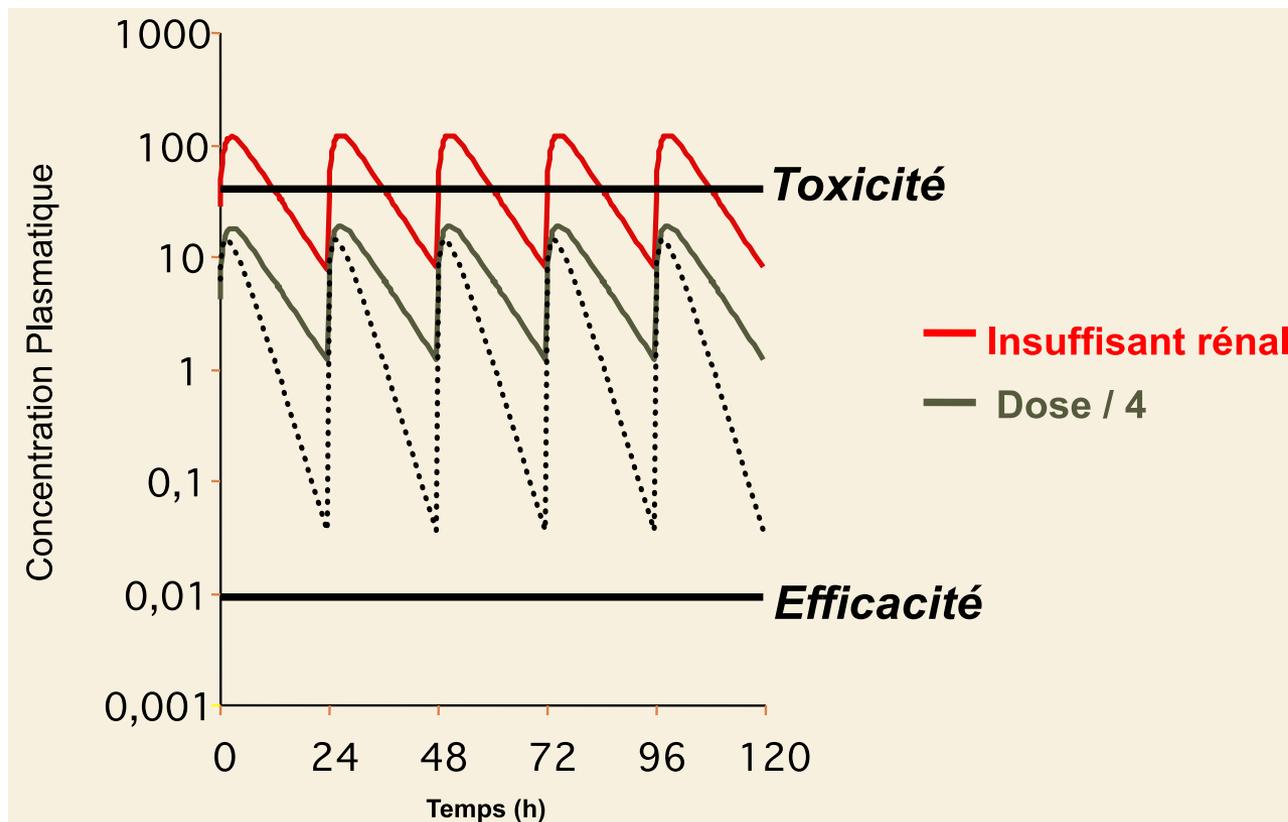
ADAPTATION POSOLOGIQUE

Adaptation de la posologie (méthode de l'intervalle)



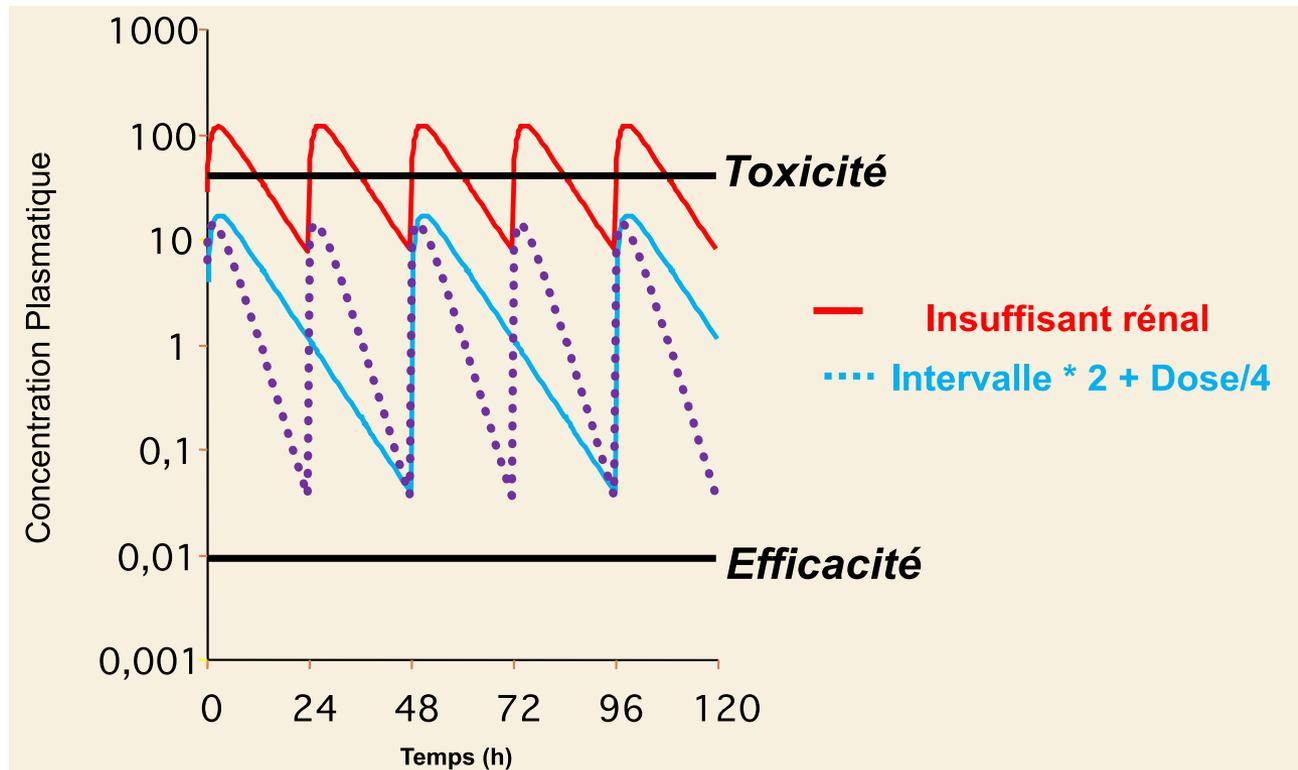
ADAPTATION POSOLOGIQUE

Adaptation de la posologie (méthode de la dose)



ADAPTATION POSOLOGIQUE

Adaptation de la posologie (Dose & intervalle)



ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

- **Avant le début du traitement :**
- Prise en compte de la population, des covariables, des protocoles d'administration
- Calcul Cl_t , V_d du sujet
- Simulation des concentrations à l'équilibre pour une posologie donnée

Cela permet de débiter le traitement puis vérifier la concentration réelle

ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

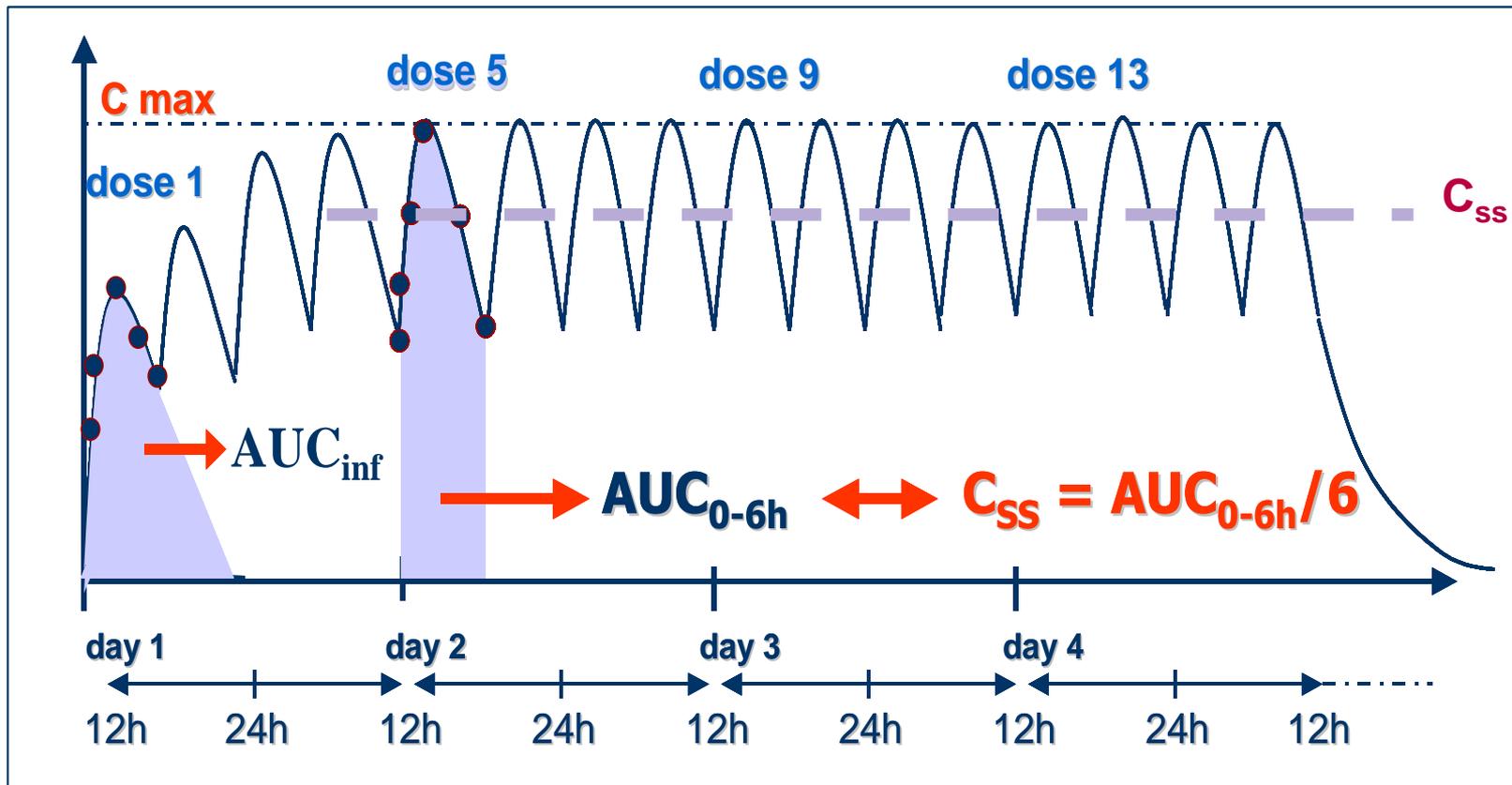
Cas du busulfan en onco-pédiatrie

- Agent alkylant, cytotoxique → ⇒ détruit les cellules anormales et les progéniteurs hématopoïétiques = **myélo-ablation**
- Indication : conditionnement de greffe de progéniteurs (CS) hématopoïétiques de l'adulte et de l'enfant.
- La dose recommandée Ad. = 0,8 mg/kg/dose ; Enf. = selon le poids ; 16 doses/4j
- Effets indésirables : infections, **Maladie veino-occlusive du foie**, réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et HTAP

ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

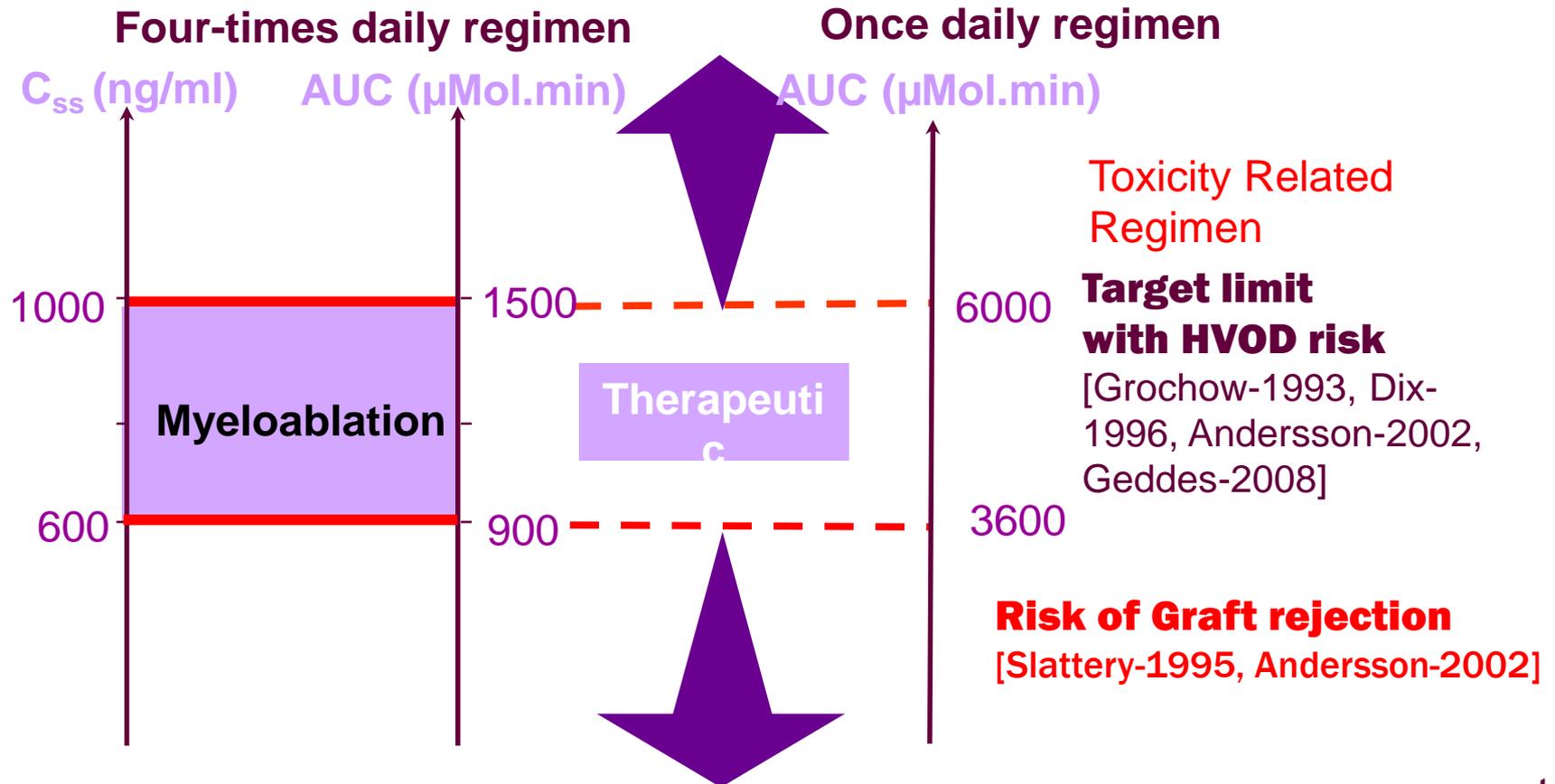
Cas du busulfan en onco-pédiatrie

Allo- et auto-greffe avec CSP : 16 doses sur 4 jours (1 adm/6h)



ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

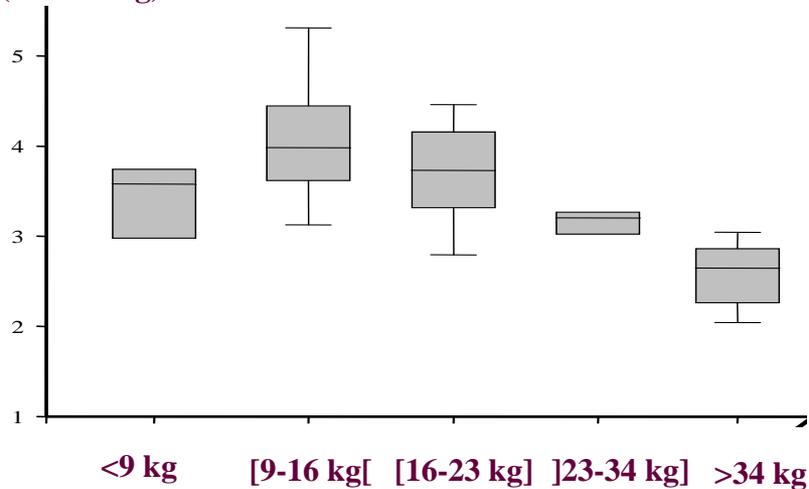
Cas du busulfan en onco-pédiatrie



ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

Cas du busulfan en onco-pédiatrie

Clairance Bu
(ml/min/kg)



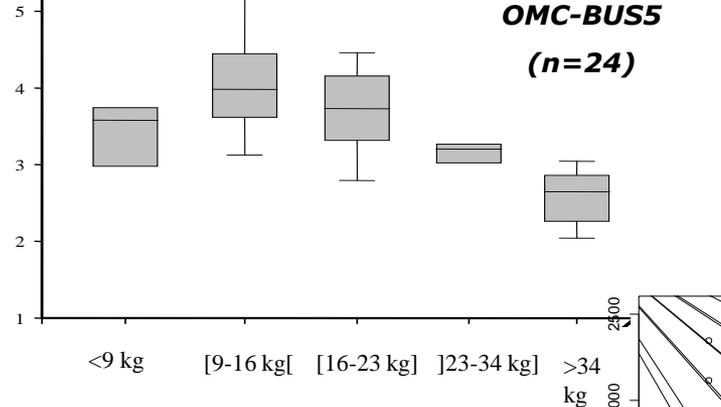
Doses recommandées chez l'enfant pour atteindre la cible thérapeutique

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

ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

Cas du busulfan en onco-pédiatrie

Clairance
Bu
(ml/min/kg)



OMC-BUS5
(n=24)

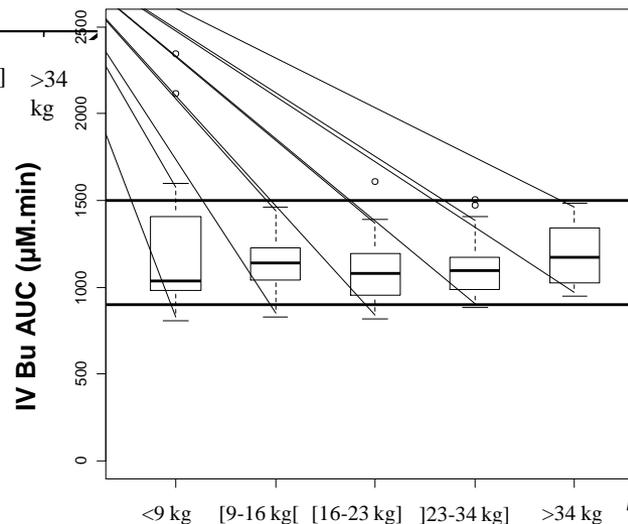
Body weight (kg)	< 9	9 to < 16	16 to 23	> 23 to 34	> 34
Busilvex doses (mg/kg)	1.0	1.2	1.1	0.95	0.8

[Nguyen L.. Bone Marrow Transplant 2004]

La cible thérapeutique

est atteinte

- chez 70 - 90 % des patients > ou = 9 kg
- chez 60% des enfants <9 kg (plus forte variabilité PK)



**F60002IN 101
GO**
(n=70 patients)

[Michel G. Pediatr Blood Cancer. 2012]

[Vassal G. Cancer Chemother Pharmacol 2008]

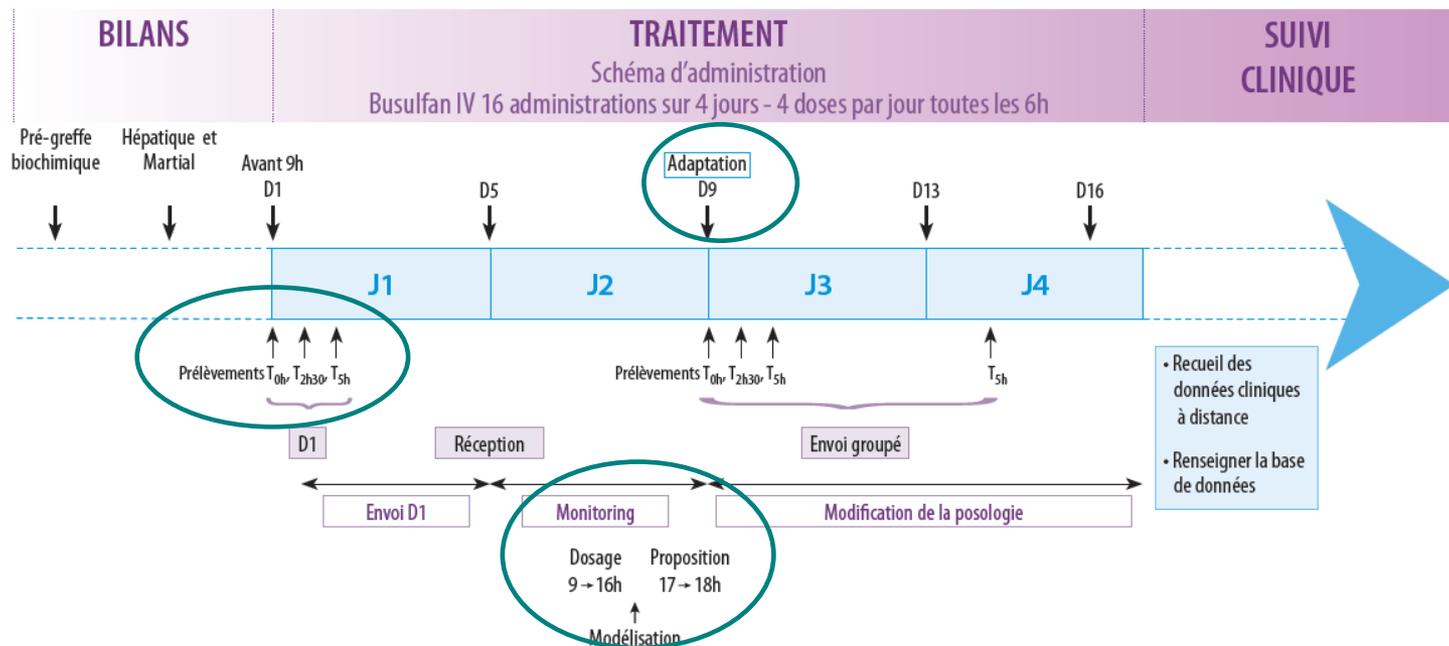
Weight strata

ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

Cas du busulfan en onco-pédiatrie

→ Pour les enfants <9 kg, un suivi des concentrations plasmatiques de busulfan pour ajuster les doses peut améliorer la performance de ciblage, en particulier chez les très jeunes enfants et les nouveaux nés.

Observatoire National BUSULFAN IV – Pédiatrie, populations particulières (pathologies rares, secondes greffes, très jeunes enfants,...)



ADAPTATION POSOLOGIQUE A PRIORI

Cas du melphalan en onco-pédiatrie

- Dose recommandée 140 mg/m² de SC
- Chez IR sévère et nephrectomisée (neuroblastome), quelle dose?
- Etude Pk :
 - Dose test de 10% soit 14 mg/m²
 - Cinétique : t₀, t_{5'}, t_{23'}, t_{90'}, t_{120'}, t_{240'}
 - Dosage et calcul des paramètres Pk par estimation bayésienne pour ce patient → Cl_{Mel}
 - Proposition de posologie au clinicien