



HAL
open science

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir

Pierre-Louis Toutain

► To cite this version:

Pierre-Louis Toutain. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir. *Pratique Veterinaire*, 2012, 47, pp.414-417. <hal-01137048>

HAL Id: hal-01137048

<https://hal.science/hal-01137048v1>

Submitted on 30 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : ce que tout praticien doit savoir

PL TOUTAIN, *Professeur, DV, PhD, Dip. ECVPT*
INRA, UMR1331, TOXALIM,
Ecole Nationale Vétérinaire de
Toulouse
F-31076 Toulouse

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

Comprendre l'importance du caractère hybride PK/PD de la dose en pharmacologie clinique.
Connaître les applications pratiques des principales variables PK/PD.

RÉSUMÉ

La dose dépend de deux paramètres pharmacocinétiques : la clairance plasmatique (capacité de l'organisme à éliminer un médicament) et la biodisponibilité (fraction de la dose administrée atteignant effectivement la circulation générale), et d'un paramètre pharmacodynamique : la concentration efficace (concentration plasmatique moyenne qu'il faut maintenir pour obtenir l'effet désiré). La connaissance de ces paramètres est donc essentielle.

La connaissance des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) est indispensable pour définir un schéma posologique approprié.

Un praticien a deux décisions à prendre pour entreprendre un traitement : choisir un principe actif et décider d'un schéma posologique. Ces deux décisions pour être prises de façon éclairée, doivent faire appel à des connaissances essentielles de pharmacologie clinique. La définition des principaux paramètres pharmacocinétiques est donnée dans le tableau 1.

La dose efficace quotidienne à administrer est donnée par l'ÉQUATION 1 (Eq. 1) qui est la plus importante de la pharmacologie clinique :

$$\text{Dose (par 24h)} = \frac{\text{Clairance (par 24h)} \times \text{Concentration efficace}}{\text{Biodisponibilité}} \quad \text{Eq. 1}$$

Toute dose est donc une variable hybride PK/PD, dépendant de deux paramètres pharmacocinétiques (PK), la clairance plasmatique et la biodisponibilité, et d'un paramètre pharmacodynamique (PD), la concentration efficace (concentration plasmatique moyenne à maintenir pour obtenir les effets désirés). Une dose peut donc se calculer et s'ajuster à partir de ses déterminants PK et PD. □

La clairance plasmatique est le plus important des paramètres PK

La clairance plasmatique est le plus important des paramètres PK car, avec la biodisponibilité, elle est le seul paramètre PK qui contrôle l'exposition systémique au médicament, encore appelée dose interne et évaluée par l'Aire sous la Courbe des Concentrations plasmatiques (ASC, ou en anglais AUC).

Le concept de clairance permet de faire des extrapolations interspécifiques pour estimer une posologie lorsque cette dernière n'a pas été établie dans le cadre d'un dossier d'AMM ce qui est typiquement le cas d'un médicament humain prescrit chez le Chien ou le Chat dans le cadre de la cascade (ÉQUATION 2 (Eq. 2)).

$$\text{Dose}_{\text{Chien}} = \text{Dose}_{\text{Homme}} \times \frac{\text{Clairance}_{\text{Chien}}}{\text{Clairance}_{\text{Homme}}} \times \frac{F_{\text{Homme}}}{F_{\text{Chien}}} \quad \text{Eq. 2}$$

CRÉDITS DE FORMATION CONTINUE

La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CNVFCC (cf. sommaire).

Tableau 1 : Définition des principaux paramètres pharmacocinétiques.

Paramètre	Définition	Importance et pertinence clinique
Clairance plasmatique	Capacité de l'organisme à éliminer un médicament (exprimée en volume par unité de temps)	Contrôle l'exposition systémique au médicament et permet les extrapolations posologiques Potentiellement diminuée lors d'insuffisance hépatique ou rénale selon les molécules
Biodisponibilité	Fraction (F), exprimée de 0 à 1 (ou de 0 à 100 %) de la dose administrée par voie extravasculaire qui atteint effectivement la circulation générale.	Contrôle également l'exposition systémique pour les médicaments administrés par voie extravasculaire. A distinguer de l'absorption Potentiellement modifiée lors de troubles gastro-intestinaux (voie orale) ou d'hypoperfusion périphérique (voie IM, SC).
Fixation aux protéines plasmatiques	Taux (%) de médicaments fixés aux protéines plasmatiques	Seule la concentration libre est active Le plus souvent, sans pertinence clinique, en termes d'interaction médicamenteuse
Temps de demi-vie plasmatique	Temps nécessaire pour diviser par 2 les concentrations plasmatiques lorsque l'on se trouve dans la phase terminale d'élimination du médicament.	Ce n'est pas le temps nécessaire pour éliminer la moitié de la dose administrée. Permet de définir l'intervalle d'administration et de prédire le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre.
Volume de distribution	Constante de proportionnalité entre la quantité de médicament dans l'organisme et les concentrations plasmatiques ; elle est exprimée avec des unités de volume.	Permet de calculer une dose de charge pour atteindre immédiatement les concentrations efficaces

En général, la clairance plasmatique est la somme de la clairance hépatique et de la clairance rénale car les médicaments sont essentiellement éliminés par ces deux organes (EQUATION 3 (Eq.3)).

$$\text{Clairance}_{\text{plasmatique}} = \text{Clairance}_{\text{hépatique}} + \text{Clairance}_{\text{rénale}}$$

Eq. 3

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, un ajustement posologique est à envisager selon la voie d'élimination (TABLEAU 2).

Lorsque la clairance plasmatique est élevée, le médicament fait généralement l'objet d'un effet de premier passage

hépatique ce qui explique une biodisponibilité très faible et erratique par voie orale. □

Tableau 2 : Nécessité d'un ajustement posologique en fonction de la voie d'élimination du principe actif.

Voie d'élimination du principe actif	Conséquence pratique
Élimination hépato-rénale	En cas d'insuffisance rénale, la clairance plasmatique (et partant les concentrations plasmatiques) ne sera pas modifiée de façon significative tant que le foie pourra compenser la réduction de la clairance rénale du médicament. Le même principe s'applique lors d'insuffisance hépatique.
Élimination principalement rénale (>75%)	Prévoir des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale. Avec l'évaluation de la fonction rénale par la mesure du débit de filtration glomérulaire, des ajustements posologiques (diminution) au prorata de la réduction de la fonction rénale peuvent être proposés.
Élimination hépatique	La situation est plus difficile à prendre en charge car la meilleure approche consiste à mesurer les concentrations plasmatiques et à ajuster de façon pragmatique les posologies en conséquence, c'est-à-dire mettre en œuvre un monitoring ou suivi thérapeutique (<i>Therapeutic Drug monitoring</i> (TDM) en anglais).

La biodisponibilité n'est pas à confondre avec l'absorption

Par définition, la biodisponibilité d'un médicament administré par voie IV est de 100 %. La biodisponibilité

n'est pas à confondre avec l'absorption notamment pour la voie orale, un médicament pouvant être très bien absorbé

par le tube digestif mais peu biodisponible car très largement métabolisé lors de son premier passage hépatique. □

La fixation aux protéines plasmatiques n'a que peu de répercussion sur le plan pratique.

Seules les concentrations libres sont capables de diffuser, de se fixer sur des récepteurs ou de pénétrer dans une bactérie. La concentration la plus pertinente pour prévoir un effet est donc la concentration libre du médicament dans le plasma.

La fixation aux protéines plasmatiques n'a cependant que peu de répercussion

sur le plan pratique pour le prescripteur, notamment en termes de risques d'interactions médicamenteuses par des déplacements compétitifs. Dans certains RCP, des phrases du genre "Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), se lient fortement aux protéines plasmatiques et entrent en compétition avec d'autres molécules, elles aussi liées aux protéines plasmatiques, ce qui peut ac-

croître leurs effets toxiques respectifs" sont infondées scientifiquement.

En effet, il n'existe pas un seul exemple d'effet toxique qui soit lié à ce type d'interaction. La quasi-totalité des interactions médicamenteuses sont des interactions métaboliques (inhibition ou stimulation du métabolisme d'une substance par une autre). □

Le temps de demi-vie plasmatisque d'un médicament permet de définir l'intervalle d'administration

Le temps de demi-vie est un paramètre PK hybride contrôlé par deux autres paramètres PK : la clairance plasmatisque et le volume de distribution (EQUATION 4 (Eq.4)).

Les variations du temps de demi-vie sont dues le plus souvent à des modifications de la clairance plasmatisque.

Pour les voies intramusculaire et sous-cutanée, souvent les temps de demi-vie sont plus longs que pour la voie IV (la référence) notamment si on utilise des formulations type suspension (ex : certains antibiotiques).

L'absorption du médicament à partir de son site d'administration est alors plus lente que la vitesse d'élimination. La pente de la phase terminale traduit la vitesse d'absorption et son temps de demi-vie correspond à un temps de demi-absorption et non un temps de demi-élimination (phénomène dit de flip-flop).

La connaissance du temps de demi-vie d'un médicament permet de définir l'intervalle d'administration, la dose

$$\text{Temps de demi-vie} = \frac{0,693 \times \text{Volume de distribution}}{\text{Clairance plasmatisque}}$$

Eq. 4

$$\text{Dose de charge} = \text{Concentration efficace} \times \frac{V_{ss}^*}{F}$$

Eq. 5

* volume de distribution à l'équilibre

étant contrôlée par la clairance plasmatisque. Lors d'administrations répétées, il convient d'obtenir rapidement des concentrations efficaces et relativement stables c'est-à-dire d'atteindre l'état d'équilibre.

Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre ne dépend que du temps de demi-vie du médicament (et non de la fréquence de son administration).

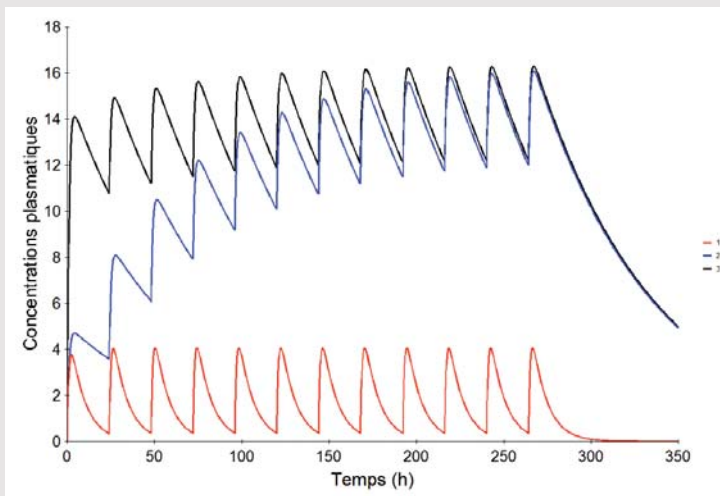
En pratique, il faut un délai égal à 4 fois le temps de demi-vie pour être à l'équilibre (FIGURE 1). La plupart des médicaments vétérinaires ayant des temps de demi-vie inférieurs à 12 heures, l'état d'équilibre

est pratiquement atteint après la seconde administration.

Pour un médicament ayant un long temps de demi-vie de 21 jours (ex : bromure de potassium, un anti-épileptique), environ 3 mois sont nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre avec des administrations quotidiennes de la dose d'entretien.

Pour un contrôle immédiat d'un chien épileptique, une dose de charge peut être administrée pour atteindre d'emblée les concentrations thérapeutiques. La dose de charge se calcule en faisant appel au volume de distribution à l'équilibre noté V_{ss} (EQUATION 5 (Eq. 5)). □

Figure 1 : Cinétique d'un médicament lors d'administrations répétées quotidiennement.



Cinétique d'un médicament lors d'administrations répétées quotidiennement.

- (1). Médicament avec un temps de demi-vie de 6 heures ; l'état d'équilibre est immédiatement obtenu ;
- (2). Médicament avec un temps de demi-vie de 48 heures sans dose de charge ; il faut attendre un délai de l'ordre de 8 jours (192 heures) pour atteindre les concentrations d'équilibre (efficaces) ;
- (3). Le même médicament avec dose de charge initiale égale à 3 fois la dose d'entretien ; la dose de charge permet d'obtenir d'emblée les concentrations efficaces.

Trois paramètres pharmacodynamiques sont à connaître

Une dose est une variable hybride de nature à la fois PK et PD. Trois paramètres PD sont à connaître : l'efficacité, la puissance et la sélectivité de la substance utilisée. La FIGURE 2 montre ces trois paramètres sur une courbe dose-réponse.

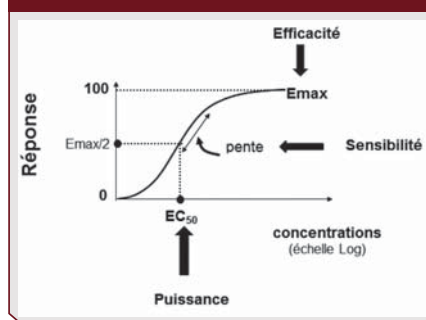
L'efficacité se mesure sur l'axe des Y avec le paramètre Emax (effet maximum) ; c'est l'effet maximum que l'on peut obtenir pour une concentration maximale.

La puissance d'un médicament se mesure sur l'axe des X avec l'EC50 (concentration plasmatique permettant d'obtenir la moitié de Emax (Emax/2)).

Une substance est dite puissante lorsque ses effets thérapeutiques peuvent être obtenus avec de faibles concentrations et une substance A est dite plus puissante qu'une substance B si l'EC50 de A est inférieure à l'EC50 de B.

Il convient de ne pas confondre puissance et efficacité. Ainsi, le butorphanol est plus puissant et moins efficace que la morphine.

Figure 1 : Relation concentration - effet montrant les trois paramètres ayant une signification thérapeutique : l'efficacité (Emax), la puissance (EC50) et la sensibilité (pente).



La sélectivité est la propriété par laquelle les effets désirés sont bien séparés des effets indésirables. Une pente raide de la relation dose-effet est plus favorable en termes de sélectivité qu'une pente douce.

La sélectivité est bien connue pour les AINS vis-à-vis de l'inhibition des COX1 vs. COX2. La sélectivité peut être exprimée par l'index thérapeutique qui est le rapport des EC50 associées aux effets désirés et indésirables □

POINTS FORTS

- La dose dépend de la clairance plasmatique, de la biodisponibilité et de la concentration efficace.
- La clairance peut diminuer lors d'insuffisance rénale ou hépatique, nécessitant alors un ajustement posologique.
- Le temps de demi-vie d'un médicament détermine le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre lors d'administrations répétées.
- Trois paramètres pharmacodynamiques sont à connaître et ne pas confondre : l'efficacité, la puissance et la sélectivité de la substance utilisée.

Conflits d'intérêts : ????????????