

PREMIER CONGRÈS EUROPÉEN  
DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINÉTIQUE  
FIRST EUROPEAN CONGRESS  
OF BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS

Clermont-Ferrand 1,2,3 Avril 1981



volume 3

PHARMACOCINETIQUE / CLINICAL  
CLINIQUE / PHARMACOKINETICS



TECHNIQUE et DOCUMENTATION



---

PREMIER CONGRÈS EUROPÉEN  
DE BIOPHARMACIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

---

FIRST EUROPEAN CONGRESS  
OF BIOPHARMACEUTICS AND PHARMACOKINETICS

---

comptes-rendus

proceedings



Y078608

sous le Patronnage de la FIP





Volume 3

pharmacocinétique  
clinique

clinical  
pharmacokinetics

sous la direction de J. M. AICHE

J. M. AICHE  
I. FIRSI

© **Technique et Documentation**  
11, rue Lavoisier — 75008 Paris - 1981  
ISBN : 2-85206-109-0  
« Collection » 112-0 Volume III

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite » (alinéa 1<sup>er</sup> de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

NOTICE TO THE READERS :

*At the end of each paper written in French, you will find an English summary.*



volume 3

pharmacocinétique  
clinique

clinical  
pharmacokinetics

sous la direction de // edited by

J.M. AIACHE

J. HIRTZ

Technique et Documentation  
11, rue Lavoisier - 75384 Paris Cedex 08  
Tél. 01 47 35 30 00  
Fax 01 47 35 30 01

Technique et Documentation  
11, rue Lavoisier, 75384 Paris Cedex 08  
Tél. 01 47 35 30 00  
Fax 01 47 35 30 01

# tables des matières

## - CONFÉRENCE PLÉNIÈRE :

Développements récents en pharmacocinétique clinique : P. SIMON (France). 1

## - SYMPOSIUM :

Influence des affections sur la pharmacocinétique :

Effect of renal disease on pharmacokinetics : L. DETTLI (Switzerland). 11

Effect of liver disease on pharmacokinetics : A. BRECKENRIDGE (Great-Britain). 25

Effects of various pathological status on drug pharmacokinetics in the newborn infant : P.-L. MORSELLI (France). 34

Existe-t-il une relation étroite entre la concentration plasmatique et l'activité pharmacodynamique d'un médicament ? : P. DUCHENE-MARULLAZ (France). 43

"Importance of clinical pharmacokinetics in anticonvulsant drug monitoring".

DEVOS D.M., FORDICE J.J. 57

"Etude des paramètres pharmacocinétiques d'un nouveau diurétique, la torasemide, administré chez l'homme par voie orale et I.V.".

LESNE M. et CLERCKX-BRAUN F. 61

"Disposition kinetics of two oral forms of theophylline".

REGAZZI-BONORA M., RONDANELLI R., CRISTIANI D. and GUARNONE E. 68

"Nécessité de la prise en compte de la pharmacocinétique dans l'étude des effets hémodynamiques d'un médicament".

CAZOR J.L., GOMENI R., BOUTONNET G., PALMINTERI R., KILBORN J. 78

"Pharmacocinétique de l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime chez des malades soumis à des dialyses péritoneales ; application au traitement des péritonites".

SINGLAS E., COLIN J.N., ROTTEMBOURG J. et SIMON P. 85

"A pharmacokinetic study of chloramphenicol sodium succinate in adult patients with normal renal and hepatic function after multiple intravenous infusions".

BURKE J.T., WARGIN W.A., SANDERS K.L., BLUM M.R., SARRUBI F.A. and SHERETZ R. 92

"Etude pharmacocinétique du dinitrate d'isosorbide après perfusion intraveineuse chez l'hypertendu : apport de l'analyse statistique multivariée à l'interprétation des résultats".

FRYDMAN A., GAILLOT J., LEVENSON J., DUSOULIER S., ROUSSEL J., SIMON A., SAFAR M et BIEDER A. 93

"Pharmacokinetics of betaxolol in hypertensive adults and children".

GANANSIA J., BIANCHETTI G., GOMENI R., PALMINTERI R., KILBORN J. and MORSELLI P.L. 103

"Influence of age and disease states on the pharmacokinetics of antrafenine in man".

BRAITHWAITE R., ROVEI V., BROQUAIRE M., GUINEBAULT P. et COQUELIN J.P. 109

"Incidence de la variabilité interindividuelle sur la définition des posologies : personnalisation du traitement au lithium sur la base de la clairance rénale du médicament". <u>STEIMER J.L.</u>	119
"Un modèle avec temps de retard pour la pharmacocinétique de médicaments soumis à la circulation entérohépatique". <u>PLUSQUELLEC Y., STEIMER J.L. et BOISVIEUX J.F.</u>	126
"Estimation of population pharmacokinetic parameters in patients treated with oral mexiletine". <u>VOZEH S., KATZ G., KEWITZ G., FOLLATH F.</u>	133
"Etude pharmacocinétique de l'acebutolol chez le sujet âgé, en comparaison avec l'adulte jeune". <u>ROUX A., HENRY J.F., CHAU N.P., FLOUVAT B.</u>	134
"Influence du phosphate d'aluminium sur la biodisponibilité de la procainamide et du disopyramide". <u>ALBIN H., VINCON G., BERTOLASO D., MORET A. et DANGOUMAU J.</u>	145
Impact of active metabolites on the effects of lecomopromazine in man. <u>DAHL S.G. and JOHNSEN H.</u>	153
"Non-linear pharmacokinetics of digoxin and $\beta$ -methyl-digoxin during the night". <u>CARBONIN P.U., DI NARDO P., CAROSELLA L., COCCHI A., VALLE R., ANTICO L., DI GENNARO M. and BERNABEI R.</u>	158
"Etude préliminaire pharmacocinétique de cefazoline et cefamandol en dialyse péritonéal". <u>CADORNIGA R., SAIZ M.C., EVORA C., PASTORIZA P., MOLINA I.</u>	168
"Nouvelle méthode graphique pour le calcul du rapport $C_{max}/C_{SS}$ dans l'administration par perfusion IV en deux étapes". <u>MARTINEZ R., VILA J.L. et LLABRES M.</u>	179
"Etude pharmacocinétique de la bunaftine après administration par voie orale". <u>FLOUVAT B., ROUX A. et DECOURT S.</u>	186
"Pharmacokinetic parameters determination in needed short infusion cases". <u>SELLES J.Ph. and BRES J.</u>	197
"Pharmacokinetics of 5 benzodiazepine hypnotics in the same panel of healthy volunteers". <u>JOCHEMSEN R., VAN BOXTEL C.J. and BREIMER D.D.</u>	207
"Pharmacocinétique comparée chez l'homme de formes orales à action prolongée de quinidine et de dihydroquinidine". <u>DEVISSAGUET J.Ph., SADO P.A., LE DUFF M., LEVERGE R.</u>	211
"Pharmacocinétique de la morphine après administration intrathécale". <u>BASTIDE R., GOUARDERES C., LAZORTHES Y. et CROS J.</u>	219
"The effect of vitamin C on the pharmacokinetics of caffeine in elderly men". <u>TRANG J.M., BLANCHARD J., CONRAD K.A. and HARRISON G.G.</u>	227
"Pharmacokinetics of cefoxitin in ascitic patients". <u>GARCIA M.J., DOMINGUEZ-GIL A., PEREZ F.D., RODRIGUEZ F.P. and MORONTA F.D.</u>	229

"Pharmacocinétique comparée du Flunitrazépam après administration en doses uniques et répétées : application à une adaptation de posologie en réanimation". <u>SUMIRTAPURA Y.</u> , <u>RIGAUULT J.P.</u> , <u>GRANTHIL C.</u> et <u>CANO J.P.</u>	237
"Etude cinétique et métabolique de l'acébutolol (SECTRAL <sup>R</sup> ) chez des enfants hypertendus atteints d'insuffisance rénale". <u>SOMMADOSSI J.P.</u> , <u>BARNOUIN F.</u> , <u>ILIADIS A.</u> , <u>RIGAUULT J.P.</u> , <u>CANO J.P.</u>	248
"Influence du probénécide sur la pharmacocinétique de l'acide nalidixique". <u>FERRY N.</u> , <u>CUISINAUD G.</u> <sup>1</sup> , <u>POZET N.</u> , <u>ZECH P.Y.</u> et <u>SASSARD J.</u>	249
"Etude pharmacocinétique du LM 5008 par CLHP". <u>LEFEBVRE M.A.</u> , <u>BOUQUET S.</u> , <u>FOURTILLAN J.B.</u> , <u>GIRAULT J.</u> et <u>COURTOIS P.</u>	255
"Etude pharmacocinétique de la méquitazine inchangée par GC-MS". <u>FOURTILLAN J.B.</u> , <u>GIRAULT J.</u> , <u>LEFEBVRE M.A.</u> , <u>BOUQUET S.</u> et <u>COURTOIS P.</u>	263
"Influence of renal impairment on the pharmacokinetics of cefadroxil". <u>MARINO E.L.</u> , <u>DOMINGUEZ-GIL A.</u> , <u>TABERNERO J.M.</u> and <u>RUBIO F.</u>	272
"Pharmacocinétique clinique du disopyramide après administration répétée d'une forme à action prolongée". <u>LE VERGE R.</u> , <u>GIBASSIER D.</u> , <u>DAUBERT J.C.</u> , <u>SADO P.A.</u> et <u>DEVISSAGUET J.Ph.</u>	280
"Etude pharmaceutique du ketotifene chez l'enfant à l'état d'équilibre. Comparaison du métabolisme à celui de l'adulte". <u>LAVENE D.</u> , <u>GUERRET M.</u> , <u>HUMBERT H.</u> , <u>LALLEMAND A.</u> , <u>PAUPE J.</u> , <u>SCHEINMANN P.</u> et <u>KIECHEL J.R.</u>	292
"Chlordesmethyldiazepam (CDD) disposition in children". <u>FURLANUT M.</u> , <u>DA GIAU F.</u> , <u>CASARA G.</u> , <u>MONTANARI G.</u> and <u>ZACCHELLO F.</u>	297
"Intoxication aigüe et pharmacocinétique clinique de la théophylline". <u>MAHIEU P.</u> , <u>HASSOUN A.</u> , <u>LAMBERT M.</u> , <u>JACQMIN Ph.</u> et <u>LESNE M.</u>	304
"Influence of disease on the binding of aprindine and moxaprine to serum, albumin and $\alpha_1$ -acid glycoprotein in man". <u>TEIRLYNCK O.</u> and <u>BELPAIRE F.</u>	305
"Excretion urinaire du tolmetin et de ses métabolites chez l'homme : solution, gélules et suppositoires". <u>ESTEVE J.</u> , <u>MARTINEZ L.</u> , <u>PARES S.</u> , <u>ROSER R.</u> et <u>SAGARRA R.</u>	306
"Placental transfer and pharmacokinetics of acebutolol (A) in newborns". <u>BIANCHETTI G.</u> , <u>DUBRUC C.</u> , <u>VERT P.</u> , <u>BOUTROY M.-J.</u> and <u>MORSELLI P.-L.</u>	315
"Some considerations of the "Single-point Single-dose" method to estimate individual maintenance dosage requirements". <u>UNADKAT J.-D.</u> and <u>ROWLAND M.</u>	321
"Effect of hyperthyroidism on the pharmacokinetics of propranolol and sotalol". <u>ANTTILA M.</u> , <u>ARO A.</u> , <u>KORHONEN T.</u> and <u>SUNDQUIST H.</u>	328
"Dose linearity testing of pirenzepine kinetics". <u>BOZLER G.</u> and <u>HEINZEL G.</u>	332
"Pharmacocinétique du cefamandol en intervention chirurgicale avec circulation extracorporelle et post-opératoire immédiat". <u>CADORNIGA R.</u> , <u>SAIZ M.-C.</u> , <u>MOLINA I.</u> , <u>EVORA C.</u> , <u>IBAÑEZ M.</u> , <u>BARCIA E.</u> et <u>PASTORIZA P.</u>	333
"Interaction, au niveau de la liaison protéinique, du pirprofen et de la sulfinpyrazone avec l'acenocoumarol". <u>COLUSSI D.</u> et <u>SIOUFI A.</u>	344

"Etude pharmacocinétique du LM 22102 chez le sujet âgé". <u>RICHARD M., BANNIER A., BRAZIER J.-P., SOUBEYRAND J. et COURPRON P.</u>	353
"Relations entre les taux plasmatiques et l'activité antiarythmique de la mexilétine : application à l'adaptation individuelle de posologie". <u>CANO J.-P., PACHECUS A., RIGAULT J.-P., SERRADIMIGNI A., EGRE A. et DJIANE P.</u>	364
"Administration par voie orale du polyphosphate de doxycycline à doses répétées". <u>SAUX M.-C.</u>	371
"Relation entre la dose orale de bepridil, les taux plasmatiques à l'équilibre et l'action sur la fréquence cardiaque chez l'homme sain". <u>POGNAT J.-F., KANTELIP J.-P., TROLESE J.-F. et DUCHENE-MARULLAZ P.</u>	372
"Utilisation pratique des données pharmacocinétiques dans le traitement par la théophylline : à propos de 35 observations du prématuré et du nourrisson". <u>FUSEAU E., PESKINE F., MONTOYA F., GERMAIN M. et BRES J.</u>	373
"Construction of hysteresis curves for effect versus plasma level relationship". <u>TIMMER C. and WIJNAND H.-P.</u>	383
"Isoniazide : étude comparative des cinétiques après administration orale et intraveineuse". <u>CHICHMANIAN R.-M., DELLAMONICA P., BERNARD E., LAPALUS P.</u>	384
"Pharmacocinétique de la 19 nortestosterone chez l'homme". <u>COURTOT D., FORICHON J. et HAZARD M.-C.</u>	393
"Influence du repas sur l'absorption du chlorophenoxy-isobutyrate de parachlorophenol". <u>HOUIN G., PINCHON B. et TILLEMENT J.-P.</u>	396
"Pharmacokinetics of cefroxadine (CGP-9000) in patients with normal and impaired renal function". <u>NIETO M.-J., LANA O J.-M., DOMINGUEZ-GIL A., TABERNERO J.-M. and MACIAS J.-F.</u>	406
"Pharmacokinetics and metabolism of a new neuroleptic agent : N-4 picolyl-3,5 dimethylbenzamide". <u>CALVO M.-V., NIETO M.-J., DOMINGUEZ-GIL A., NALDA N.-A. and CARRASCO S.</u>	412
"Correlation of pharmacokinetic data to clinical effect of Molsidomine". <u>OSTROWSKI J., SCHWEIZER P., ERPEL R., CLAUS G. and RESAG K.</u>	418
Symposium « Nonlinear Pharmacokinetics »	425
- Time dependency in Pharmacokinetics, Levy R.-H.	426
- Dose dependency in plasma and tissue binding, Tozer T.-N.	445
- Individual dose regimen adjustment : some remarks on the application of non-Linear models RIGAULT J.-P., MARMORAT J.-P., CANO J.-P.	456

## TENDANCES ACTUELLES EN PHARMACOCINETIQUE CLINIQUE

P. SIMON, E. SINGLAS, B. DIQUET, J.N. COLIN, J.F. THIERCELIN  
Département de Pharmacologie Clinique du Groupe Hospitalier Pitié-  
Salpêtrière - 47, boulevard de l'Hôpital 75634 Paris Cedex 18

Pour discerner les tendances actuelles en pharmacocinétique clinique, il nous a paru logique d'étudier les résumés des communications classées "Pharmacocinétique Clinique" par les organisateurs du 1er Congrès Européen de Biopharmacie et Pharmacocinétique.

Parmi les 54 travaux envisagés, 4 purement théoriques et 1 résultant d'expériences *in vitro* ne seront pas retenus. 49 concernent des études réalisées chez l'Homme, 22 chez des sujets sains et 29 chez des malades (2 ont porté sur les 2 populations). En ce qui concerne les études chez les malades, 19 fois le médicament n'avait pour eux aucune utilité. Parmi les 10 cas dans lesquels le médicament était vraisemblablement utile, 5 fois seulement les dosages effectués pouvaient conduire à un meilleur traitement.

Ainsi se trouve posé le problème de la définition de la pharmacocinétique clinique. S'agit-il de la pharmacocinétique humaine, ou uniquement de la pharmacocinétique réalisée chez les malades? Mais si ces derniers ne bénéficient ni du médicament, ni des dosages, est-ce réellement clinique?

Sur un autre plan, si l'on veut être puriste, le terme pharmacocinétique devrait être réservé aux études dans lesquelles on suit le phénomène dans le temps. C'était le cas des 40 études sur 49. Le côté "clinique" vient-il de l'établissement de corrélations avec un effet pharmacodynamique ou thérapeutique? C'était le cas seulement de 6 études sur 49.

Afin de rechercher si cette répartition des travaux était particulière à ce congrès, ou si, au contraire, elle est générale, une analyse du même type a porté sur 2 journaux de Pharmacologie Clinique: "Clinical Pharmacology and Therapeutics" et "British Journal of Clinical Pharmacology", et ce pour les années 1974 et 1980 afin de déceler d'éventuelles modifications.

Les résultats sont présentés schématiquement sur le tableau ci-après (voir page suivante).

Il s'agit donc d'une répartition assez générale, qui n'a guère varié au cours des dernières années.

	Br. J. Clin. Pharmacol. (BJCP)		Clin. Pharm. Ther. (CPT)	
	1974	1980	1974	1980
% d'articles de pharmacocinétique "humaine" (PH)	45 (38/84)	45 (90/201)	51 (77/151)	57 (126/220)
% des études de PH sur volontaires sains (PHVS)	47	61	62	61
% des études de PH sur malades (PHM)	53	52	48	48
% des études de PHM éventuellement utiles pour les malades qui y ont participé	25	6	5	2
% des études de PH avec études cinétiques réelles	66	74	71	80
% des études de PH avec corrélation pharmacodynamique ou thérapeutique	26	28	17	24
% des études de PH avec études cinétiques réelles et corrélation pharmacodynamique ou thérapeutique.	21	22	16	19

Les groupes pharmacologiques le plus souvent abordés sont indiqués sur le tableau ci-après. (voir page suivante).

% d'articles de Pharmacocinétique  
Humaine consacrés à

	1974 (CPT + BJCP)	1980 (CPT + BJCP)	1981 Congrès Clerm. Fd.*
Digoxine	13	5	4
Bêta-bloqueurs	10	18	10
Antiépileptiques	8	7	2
Antiinflammatoires	6	2	4
Antiarythmiques	5	10	14
Benzodiazépines	3	6	6
Antidépresseurs	3	3	0
Théophylline	2	5	8

\* 2 résumés portent sur des produits pour lesquels la seule indication fournie est un numéro de code...

Plus révélatrice des tendances est peut-être la répartition des travaux en fonction de l'objectif.

% d'études de Pharmacologie Humaine portant sur	BJCP	CPT	BJCP	CPT	C1 <sup>t</sup> F <sup>d</sup>
	1974	1974	1980	1980	1981
simple étude d'une nouvelle substance	16	19	12	17	36
interactions médicamenteuses	24	9	16	25	8
influence état pathologique ou modification physiologique	24	30	39	37	24
biodisponibilité de formes galéniques différentes	13	9	6	1	4
monitoring	10	5	1	2	10

Les travaux concernant l'influence d'un état pathologique ou d'une modification physiologique sur la pharmacocinétique d'un médicament semblent en nette augmentation. Il est à noter que l'influence de l'insuffisance rénale est beaucoup plus souvent étudiée que celle de l'insuffisance hépatique.

Ces tendances sont très voisines de celles relevées, dans une perspective un peu différente, par Tognoni et coll. (4).

#### Pharmacocinétique et interactions médicamenteuses

Lors de l'introduction en thérapeutique d'un nouveau médicament, on se préoccupe de plus en plus du risque d'interactions médicamenteuses.

Il n'est pas raisonnable, sur un plan pratique, d'envisager des études cliniques systématiques couplées à des études pharmacocinétiques pour d'innombrables associations médicamenteuses.

On attendait beaucoup pour la prévision de ces interactions des études *in vitro* ou des modèles animaux. Cette prévision peut certes être tentée mais, sans rentrer dans les détails, on peut en fixer certaines limites, de mieux en mieux connues :

- L'étude de la fixation protéique *in vitro* paraissait pouvoir constituer un test de screening satisfaisant. Par exemple, on pensait qu'un produit acide faible se fixant sur les protéines plasmatiques avec une forte affinité risquait d'entraîner des défixations de nombreuses autres substances; ceci est souvent vrai, mais il est des cas où cette défixation semble sans conséquence importante, probablement parce qu'il n'en est pas de même au niveau tissulaire qui serait alors le facteur pertinent. Pour cette même raison, ce n'est pas parce qu'un médicament n'en déplace pas un autre au niveau des protéines plasmatiques qu'il n'y aura pas une interaction de ce type au niveau tissulaire, avec conséquences thérapeutiques...

- Dans le domaine des biotransformations, les études sur le cytochrome P<sub>450</sub> du chien semblaient permettre une extrapolation dans le domaine de l'induction enzymatique, encore que certaines substances que l'on avait prévues inductrices semblent plutôt inhibitrices chez l'Homme.

Prévoir les inhibitions (qui peuvent résulter d'une modification du captage de l'hépatocyte ou d'une inhibition enzymatique compétitive) paraît encore plus aléatoire.

Comment, en restant pratique, prendre le maximum de précautions?

- Une solution partielle consiste à étudier chez l'Homme, volontaire sain ou malade, après administration unique puis répétée du nouveau médicament, des témoins du métabolisme hépatique tels l'élimination urinaire d'acide glucarique, de 6 $\beta$ OH cortisol ou la demi-vie plasmatique de l'antipyrine.

- Au moindre doute, surtout si l'on est orienté par des études animales ou in vitro, il faut rechercher telle ou telle interaction, en suivant si possible les cinétiques des deux produits, mais aussi sans négliger leur activité thérapeutique. On imagine les difficultés en pratique...

- Tout cela est insuffisant et si le produit est alors commercialisé sans surveillance, des accidents pourront survenir. Cela a été le cas récemment pour les interactions malheureuses de l'acide tiénique ou du miconazole avec les antivitaminés K.

- Une proposition, sans doute utopique et futuriste - pour le moins en France - peut être timidement avancée. Imaginons un grand centre hospitalier où tous les malades, hospitalisés ou suivis en consultation, traités par des médicaments à marge thérapeutique faible - ceux-là mêmes pour lesquels on craint le plus les interactions - soient suivis très attentivement sur les plans clinique, biologique et pharmacocinétique: on pourrait ainsi avoir en permanence un nombre important de malades sous antivitaminés K, sous sulfamides hypoglycémisants, sous digoxine, sous lithium, sous théophylline, sous anticonvulsivants, sous antimétabolites, etc...

Ces malades peuvent avoir des affections intercurrentes, nécessitant d'autres traitements. Lorsqu'un nouveau médicament apparaît, il a toutes chances de leur être prescrit, sans précaution particulière. Pourquoi ne pas, avec leur consentement, leur administrer, lorsqu'ils ont besoin d'un médicament, un des nouveaux venus qui seraient sous surveillance? Il suffirait de renforcer la surveillance clinique et biologique et d'effectuer un minimum de prises de sang pour contrôler l'absence de modification du taux sanguin.

Cela ne permettrait pas de tout prévoir, mais le progrès serait incontestable. Cela risquerait-il de beaucoup retarder l'exploitation d'un nouveau produit? Probablement pas, si le système était bien au point et englobait plusieurs centres hospitaliers. Le coût? Il serait loin d'être négligeable, mais certainement faible par rapport au coût d'un lancement manqué ou d'accidents sérieux à indemniser. L'organisation de ces surveillances permanentes pourrait être une des tâches des départements de pharmacologie clinique, s'ils reçoivent un jour les moyens de se développer.

#### L'UTILISATION DES DONNÉES DE ROUTINE OU L'APPROCHE NON MEM DE SHEINER

Pour obtenir les caractéristiques pharmacocinétiques d'une molécule chez l'Homme, l'approche traditionnelle consiste à administrer cette molécule à un petit nombre de volontaires sains, une dizaine en général, aussi homogènes que possible; on recueille le maximum de points expérimentaux et on calcule les paramètres cinétiques de cette population normale qui, dans la majorité des cas, n'est pas celle qui recevra ce médicament.

Cette approche a des avantages :

- c'est une démarche expérimentale: le plan expérimental est bien contrôlé et ce que l'on trouve est clairement démontré.
- c'est une méthode rapide.
- elle ne nécessite pas de gros moyens informatiques.

Mais elle a des inconvénients :

- elle s'adresse à des volontaires sains et fait courir à ces sujets un risque, même minime, sans aucun bénéfice pour leur santé.
- elle est relativement coûteuse.
- elle est difficilement extrapolable aux malades qui recevront le médicament.

Pour ces raisons, Sheiner et son équipe ont développé une autre approche dont l'objectif reste le même: obtenir les caractéristiques pharmacocinétiques d'une molécule administrée chez l'Homme. Cette méthode est appelée NONMEM, du nom du programme d'ordinateur (Non Linear Mixed Effects Model) (2).

Elle consiste à recueillir des données chez des malades qui reçoivent normalement le médicament, en les gênant le moins possible. Par exemple, au cours des essais, on pratique toujours des examens biologiques nécessitant des prélèvements divers. Une petite quantité sera destinée aux dosages du médicament. Les diverses caractéristiques de chaque malade sont soigneusement notées, avec une attention toute particulière pour la posologie et pour les heures de prises du médicament par rapport aux heures de prélèvement.

L'ensemble de ces données (pour chaque malade, 1 ou au mieux quelques concentrations + ses données physiologiques et biochimiques) est traité dans le cadre d'un modèle cinétique et statistique qui va permettre d'estimer, pour la population concernée, les paramètres cinétiques du médicament, leur pertinence, leur lien avec les "constantes biologiques".

Cette méthode présente des avantages :

- beaucoup de données
- coût plus faible
- représentativité satisfaisante
- aucun problème éthique
- appréciation des effets de l'insuffisance rénale, d'une altération hépatique, de l'âge, du sexe, etc...

Par contre, certains biais liés au modèle peuvent s'introduire et cette approche nécessite un ordinateur très performant.

Nous pensons que cette approche devrait se développer et, au cours de ce congrès, l'équipe de pharmacologie clinique du Kantonsspital de Bâle en présente un très bon exemple au sujet de la mexilétine.

#### QUELQUES REFLEXIONS SUR LES ETUDES DE BIODISPONIBILITE COMPAREE

Une des raisons essentielles de la multiplication de ces études est sans conteste le phénomène "génériques". Sur le plan qui nous intéresse strictement ici, on peut remarquer que la demande pour ces études étant importante, elles utilisent la majeure partie des capacités de nombreux laboratoires pour un intérêt scientifique très voisin de zéro. C'est une situation toujours désolante... On peut aussi s'interroger sur l'attitude éventuelle d'un tribunal face à un accident survenu chez un volontaire sain au cours d'une telle étude. Que répondraient les experts à la question: "l'expérimentation entreprise pouvait-elle apporter une amélioration notable à la qualité des soins des futurs malades?". Si les experts répondaient "non", ce qui paraît très probable, le tribunal jugerait probablement très sévèrement cette expérimentation qui faisait courir des risques sans bénéfice thérapeutique escompté.

Autre raison de la multiplication de ces études: la mise au point de formes orales à action prolongée grâce à divers procédés galéniques. Ces études sont toujours réalisées sur des sujets sains, à transit normal, à alimentation contrôlée, en l'absence de prise d'autres médicaments. Qu'en est-il réellement chez les malades dans les conditions habituelles d'utilisation? Et s'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique relativement étroite, est-il raisonnable de se contenter de ces études? J.J. Bernier ( 1 ) indiquait récemment que le temps de transit digestif total pouvait varier de 30 minutes à 3 mois...

#### Pharmacocinétique et Pharmacovigilance

Une autre tendance actuelle consiste à chercher à utiliser les données de la pharmacocinétique pour mieux aborder certains problèmes de pharmacovigilance.

L'interprétation des données n'est pas toujours aussi aisée qu'on pourrait l'espérer et nous voudrions rappeler notre expérience concernant la perhexiline ( 3 ).

En 1974 apparurent des neuropathies graves à type de polyradiculonévrites chez des angoreux traités par le maléate de perhexiline. Trois questions nous furent alors posées par les cliniciens, persuadés que les études pharmacocinétiques permettraient d'y répondre sans ambiguïté:

-Quelle était l'imputabilité de la perhexiline dans ces troubles neurologiques?

- Pouvait-on prévoir les malades chez lesquels de tels troubles apparaîtraient?
- Comment surveiller le traitement pour éviter l'apparition de ces troubles?

### L'imputabilité?

Elle est toujours difficile à affirmer lorsqu'il s'agit de quelques cas. Certes ces cas regressaient après l'arrêt de la perhexiline, mais on connaît des atteintes regressives très voisines, survenant chez des sujets ne recevant aucune thérapeutique. La réadministration ("rechallenge" ou "défi réitéré") ne pouvait être éthiquement envisagée en raison de la gravité des troubles. Une étude prospective, de grande envergure, n'aurait apporté (?) qu'une réponse tardive. Que savait-on du métabolisme de la perhexiline chez l'Homme? Les études de Wright et al. (5) sur 4 volontaires sains avaient apporté les éléments suivants:

- biodisponibilité satisfaisante
- fixation protéique importante et à forte affinité
- métabolisme hépatique quasi total
  - avec formation de dérivés hydroxylés et conjugués apparemment sans activité ni toxicité
- excrétion rénale des métabolites
- demi-vie comprise entre 2 et 4 jours chez 3 sujets, mais de 9 chez un sujet

En outre, sur des études non publiées alors, Wright avait proposé de déterminer 2 rapports:  $P_x/M_1$  dans le plasma et  $M_1/M_3$  dans l'urine. Si le premier est élevé et le deuxième bas, Wright conclut à une métabolisation hépatique lente.

Nous avons alors étudié comparativement 13 sujets ayant présenté une neuropathie sous perhexiline et 14 sujets traités depuis une durée à peu près identique par des posologies de perhexiline peu différentes (lorsqu'elles étaient exprimées en mg par kg de poids en début de traitement).

Chez les sujets ayant une neuropathie, le taux plasmatique de perhexiline était plus élevé, le rapport  $M_x/M_1$  plasmatique plus important, alors que le rapport  $M_1/M_3$  urinaire était plus bas, cet ensemble permettant de conclure à un métabolisme hépatique lent. Ces résultats étaient en faveur de l'imputabilité de la perhexiline. Il faut noter que 11 des 13 sujets présentant une neuropathie avaient une atteinte hépatique franche, avec élévation très importante des transaminases. On pouvait alors se demander si ces malades avaient présenté une neuropathie parce qu'ils avaient une particularité métabolique, ou si l'atteinte hépatique avait préexisté, entraînant une diminution du métabolisme de la perhexiline, entraînant à son tour une atteinte neurologique.

Si la deuxième hypothèse était retenue, se poserait bien sûr le problème de l'imputabilité de la perhexiline dans l'atteinte hépatique...