

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 3 septembre 2015 à Poitiers
par **M. Alexandre EBOUEYA**

**Etude de la pharmacocinétique du paracétamol dans le liquide céphalorachidien
chez des patients porteurs d'une dérivation ventriculaire externe**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

Membres : Madame le Professeur Sandrine MARCHAND
Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ

Directeur de thèse : Madame le Docteur Claire DAHYOT-FIZELIER



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère
SASU Elena, enseignant contractuel

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bertrand Debaene,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse,

Pour la qualité et la rigueur de votre enseignement,

Pour votre disponibilité,

Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Professeur Sandrine Marchand,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Pour votre contribution indispensable à cette étude,

Pour votre disponibilité,

Je vous prie de croire en ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Olivier Mimos,

Pour les connaissances acquises dans votre service,

Pour votre accessibilité dans le travail,

Soyez assuré de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Claire Dahyot-Fizelier,

Tu m'as fait l'honneur de me confier et de diriger ce travail,

Pour ta rigueur scientifique, ton aide et ta contribution primordiale à ce travail,

Pour ta disponibilité et ta gentillesse,

Sois assurée de ma profonde gratitude.

A l'équipe du laboratoire de l'INSERM U1070,

Pour avoir rendu ce travail possible.

A l'équipe de réanimation neuro-chirurgicale du CHU,

Pour votre gentillesse et votre aide à la réalisation pratique de cette étude.

Aux Docteurs Boisson, Brasseur, Carise, Chevalier, Troitsky pour m'avoir aidé et soutenu dans ce travail. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance et de ma sympathie.

Aux médecins anesthésistes et réanimateurs du CHU de Poitiers,

Pour l'enseignement acquis à vos côtés, pour vos conseils et votre humanité.

Vous avez façonné le médecin que je suis devenu et je suis fier d'avoir eu l'opportunité de grandir à vos côtés.

Aux médecins anesthésistes du CHR de Niort,

Pour m'avoir apporté votre expérience et ceci dans une ambiance chaleureuse,

Pour votre humour mémorable,

Je vous remercie.

A mes co-internes,

J'ai adoré ces années passées à vos côtés et j'espère que la vie aura le bon goût de faire se recroiser nos routes.

A mes parents,

Pour tout votre amour et votre soutien sans faille tout au long de ces années, je vous remercie et je vous aime.

A ma sœur,

Pour tous les moments partagés depuis notre enfance, pour ta gentillesse, pour ton amour.

A mes grands-parents,

Pour le courage et la sagesse que vous m'avez transmis, pour votre amour, je vous remercie et je vous aime.

A Sylvain et Vincent,

Pour votre soutien, vos conseils, votre amitié sans faille. Merci mes frères.

A mes amis,

Pour tous ces moments passés et à venir.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction.....	10
2	Matériel et méthode	13
2.1	Critères d'évaluation	13
2.1.1	Critère principal d'évaluation	13
2.1.2	Critères secondaires d'évaluation	13
2.2	Sélection des patients.....	13
2.2.1	Critères d'inclusion des patients	13
2.2.2	Critères de non-inclusion des patients.....	14
2.3	Dispositif de DVE	15
2.3.1	Description du système	15
2.3.2	Pose	16
2.4	Prélèvements et analyse des données	17
2.4.1	Déroulement des prélèvements sanguins et LCR.....	17
2.4.2	Prélèvements sanguins	17
2.4.3	Prélèvements de LCR.....	18
2.4.4	Analyse chromatographique des échantillons	18
2.4.5	Analyse pharmacocinétique des données	19
3	Résultats.....	20
3.1	Caractéristiques des patients.....	20
3.2	Paramètres pharmacocinétiques	22
4	Discussion	26
5	Conclusion	31
6	Références bibliographiques	32
7	Annexes.....	36
8	Résumé.....	50

GLOSSAIRE

SNC	système nerveux central
PK	pharmacocinétique
LCR	liquide céphalorachidien
BC	barrières cérébrales
BHE	barrière hémato-encéphalique
BHL	barrière hémato-liquidienne
LEC	liquide extra-cellulaire
ABC	ATP-binding cassette
P-gp	glycoprotéine P
MRP4	multiresistance-associated protein 4
BCRP	breast cancer resistance protein
MD	microdialyse
PL	ponction lombaire
DVE	dérivation ventriculaire externe
HTIC	hypertension intracrânienne
ACSOS	agressions cérébrales secondaires d'origine systémique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBPK	pharmacocinétique basée sur la physiologie
SSC	surface sous courbe
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
C_{TOT}	concentration plasmatique totale
C_{LIB}	concentration plasmatique libre
C_{TOTmax}	concentration plasmatique totale maximale
C_{LIBmax}	concentration plasmatique libre maximale
C_{LCRmax}	concentration maximale dans le LCR

t_{pmax}	temps nécessaire pour atteindre C_{TOTmax} et C_{LIBmax}
t_{LCRmax}	temps nécessaire pour atteindre C_{LCRmax}
$t_{1/2(P)}$	demi-vie d'élimination plasmatique
$t_{1/2(LCR)}$	demi-vie d'élimination dans le LCR
SSC_{TOT}	SSC des concentrations plasmatiques totales en fonction du temps
SSC_{LIB}	SSC des concentrations plasmatiques libres en fonction du temps
SSC_{LCR}	SSC des concentrations LCR en fonction du temps
CL_{ss}	clairance plasmatique à l'état d'équilibre
Vd_{ss}	volume de distribution à l'état d'équilibre
HSA	hémorragie sous-arachnoïdienne
HIP	hémorragie intra-parenchymateuse
H	homme
F	femme
NA	non applicable
Me	médiane
Q1	premier quartile
Q3	troisième quartile
SSC_{LCR} / SSC_{LIB}	rapport des SSC des concentrations libres dans le LCR sur celles plasmatiques
SD	écart-type
t_{max}	temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale
Vd	volume de distribution
C_{max}	concentration maximale
$protéines_{LCR} / protéines_{plasma}$	rapport protéinorachie sur protéinémie

1 INTRODUCTION

Le développement de médicaments contre les maladies du système nerveux central (SNC) se heurte à un écueil majeur car seuls 9% des molécules testées obtiennent une indication thérapeutique. Dans plus de la moitié des cas, ceci résulte de l'échec à démontrer une efficacité thérapeutique (1). En effet, des molécules efficaces *in vitro* sur des protéines humaines clonées, et *in vivo* lors d'études expérimentales animales, s'avèrent inefficaces lors d'études cliniques (1). Par conséquent, le développement de modèles pharmacocinétiques adapté à l'homme pour prédire l'effet d'un médicament à visée cérébrale est primordial.

La première étape est de trouver la dose adéquate du médicament pour atteindre des concentrations cérébrales optimales responsables de son effet thérapeutique. La pharmacocinétique (PK) cérébrale permet d'étudier cette diffusion du médicament vers le cerveau et est gouvernée par plusieurs facteurs (2). Elle dépend de la PK plasmatique et des propriétés physico-chimiques du médicament comprenant le poids moléculaire, la ionisation au pH physiologique, la lipophilie et la fixation protéique. En effet, la diffusion d'une molécule à travers une membrane ou dans un liquide tel que le liquide céphalorachidien (LCR) dépend de l'inverse de la racine carrée de la masse moléculaire (3,4). De plus, les molécules non ionisées (électriquement neutres) pénètrent plus facilement à travers les membranes lipidiques que les molécules ionisées au pH plasmatique physiologique (5). Par ailleurs, la pénétration au travers des membranes cellulaires dépend proportionnellement de la liposolubilité des molécules, estimée par le coefficient de partage octanol / eau ou Log P. Le Log P est d'autant plus élevé que la substance est liposoluble (6). Enfin, deux formes d'un médicament existent en équilibre (association-dissociation) dans le plasma dans des proportions variables: une forme libre de toute liaison protéique et une forme liée aux protéines plasmatiques. Les médicaments liés aux protéines ne peuvent pas traverser les barrières cérébrales (BC) (7).

Le passage d'un médicament du sang vers le cerveau se fait au travers de deux BC: la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la barrière hémato-liquidienne (BHL). Ces barrières présentent des différences anatomiques, d'activité enzymatique et des transports actifs essentiellement d'efflux, susceptibles d'expliquer les différences de distribution d'un médicament entre le LCR et le liquide extracellulaire (LEC) cérébral. La BHE est principalement formée par l'endothélium vasculaire cérébral entre le sang et les éléments du parenchyme cérébral (cellules, LEC) (4). La BHL est formée par l'épithélium des plexus choroïdes entre le sang et le LCR ventriculaire (3). En dépit de leur imperméabilité, plusieurs mécanismes de transport passif ou actif permettent les échanges entre les compartiments sanguins et encéphaliques à travers chacune des barrières. Les médicaments pénètrent dans le cerveau essentiellement par la diffusion transcellulaire passive (8). Cependant, grâce aux transports actifs d'efflux tels que les transporteurs ATP-binding cassette (ABC), les BC sont capables de diminuer la concentration (et donc la distribution) dans le cerveau de molécules pharmacologiquement actives ou toxiques. De nombreux médicaments sont des substrats des transporteurs ABC, comme la pénicilline qui est refoulée par la glycoprotéine P (P-gp) (9,10),

les céphalosporines par la multiresistance-associated protein 4 (MRP4) (11) ou les fluoroquinolones par la breast cancer resistance protein (BCRP) (12). De plus, la production de LCR et son débit d'élimination pourraient également influencer la distribution des médicaments au site d'action, le tissu cérébral ou le LCR (7,13).

L'exploration des concentrations des molécules dans les différents milieux du SNC peut se faire grâce à plusieurs techniques. Concernant le LEC, une des techniques de choix est la microdialyse (MD) cérébrale, permettant de réaliser des cinétiques complètes de la fraction libre d'un médicament, en accédant aux concentrations cérébrales sans réaliser de prélèvement tissulaire (14,15). Cette technique étant invasive, elle ne peut être utilisée que chez l'animal et chez le patient cérébro-lésé nécessitant un monitoring métabolique spécifique. Les techniques sont différentes concernant le LCR. Celui-ci est produit par les plexus choroïdes au niveau des ventricules, dans lesquels il circule pour atteindre les citernes de la base puis l'espace sous arachnoïdien, lequel s'étend de l'espace périmédullaire à l'espace périventriculaire, puis il est réabsorbé par les villosités arachnoïdiennes. Le recueil de LCR est donc réalisable: au niveau rachidien par ponction lombaire (PL) (16) ou cathéter intrathécal (17), au niveau ventriculaire par dérivation ventriculaire externe (DVE) (18).

Le cathétérisme intrathécal fait partie des techniques d'anesthésie périmédullaire pour la chirurgie sous-ombilicale et des membres inférieurs (19). Le premier temps opératoire consiste en une ponction lombaire, puis à l'introduction sur quelques centimètres d'un cathéter dans l'espace sous arachnoïdien au travers de l'aiguille de ponction, permettant l'administration titrée d'anesthésiques locaux. Ainsi, le recueil continu de LCR par cathétérisme intrathécal est possible techniquement mais peu applicable en étude clinique du fait d'une balance bénéfice / risque défavorable.

En neuro-réanimation, la DVE est largement utilisée pour le traitement de l'hydrocéphalie responsable d'hypertension intracrânienne (HTIC) (18) et permet d'accéder simplement à des prélèvements de LCR. L'hydrocéphalie se définit par l'augmentation du volume de LCR générant une dilatation des espaces ventriculaires. Elle est la conséquence d'une anomalie de production, de circulation et/ou de résorption du LCR. La gravité de l'hydrocéphalie, par le biais de l'HTIC qu'elle engendre, réside dans le risque d'ischémie cérébrale et constitue ainsi une urgence médicochirurgicale (18).

La lutte contre les agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) implique le traitement de l'hyperthermie. Le paracétamol (ou acétaminophène) est un analgésique (palier I de l'OMS) et antipyrétique d'utilisation courante, et fait ainsi partie de l'arsenal thérapeutique contre les ACSOS chez le patient cérébro-lésé (20). Sa liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 25 % (21-23) et à ce jour, aucun transport actif intervenant dans sa distribution cérébrale n'a été décrit (17,24). Ces caractéristiques rendent la molécule particulièrement intéressante pour décrire la physiologie de la PK cérébrale à l'état de base, notamment grâce à la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK), le paracétamol étant utilisé comme un marqueur de diffusion passive au travers des BC (24).

La PBPK consiste à décrire mathématiquement le devenir d'un médicament dans l'organisme grâce à un modèle intégrant des variables physiologiques ou physiopathologiques (7), et constitue ainsi un moyen de décrire la distribution cérébrale d'un médicament au travers de la BHE et de la BHL. La PK du paracétamol dans le LCR au niveau des ventricules n'ayant pas été réalisée chez l'homme adulte, nous nous proposons de réaliser cette étude de cinétique cérébrale.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la PK du paracétamol dans le LCR par DVE chez des patients hospitalisés en réanimation pour agression cérébrale aiguë. L'objectif secondaire était d'évaluer la PK plasmatique du paracétamol chez des patients de réanimation.

2 MATERIEL ET METHODE

Cette étude ouverte de PK, sans bénéfice individuel direct, a été réalisée chez des patients hospitalisés en réanimation pour une agression cérébrale aiguë dans le service de réanimation neurochirurgicale du CHU de Poitiers en accord avec la Déclaration d'Helsinki (Edimbourg, Ecosse, Octobre 2000) et après avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de la région Poitou-Charentes Ouest III (N° 2012-005373-31). La période d'inclusion a été de 19 mois (entre mars 2013 et octobre 2014).

2.1 Critères d'évaluation

2.1.1 Critère principal d'évaluation

Rapport des surfaces sous courbes (SSC) des concentrations libres LCR et plasmatiques entre deux prises consécutives de paracétamol chez le patient hospitalisé en réanimation pour agression cérébrale aiguë.

2.1.2 Critères secondaires d'évaluation

Estimation des paramètres PK du paracétamol: concentrations plasmatiques libres et totales au pic et à la vallée, et des paramètres PK plasmatiques caractéristiques de la distribution (volume de distribution), de l'élimination (clairance), ainsi que de la demi-vie d'élimination.

2.2 Sélection des patients

2.2.1 Critères d'inclusion des patients

- Patients hospitalisés en réanimation pour agression cérébrale aiguë, des deux sexe, d'âge \geq 18 ans,
- patients porteurs d'un drain de DVE pour le traitement d'une HTIC sur hydrocéphalie,
- patients traités par paracétamol,
- patients libres, sans tutelle ou curatelle ni subordination,
- patients bénéficiant d'un régime de Sécurité Sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne,
- le consentement éclairé du patient, d'un proche ou de la personne de confiance a été obtenu par écrit après information claire et loyale sur l'étude.

2.2.2 Critères de non-inclusion des patients

- Patients < 18 ans
- hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol) ou à l'un des excipients,
- patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire,
- patients ne pouvant se soumettre aux contraintes du protocole,
- patients participant simultanément à une autre recherche en particulier biomédicale,
- patients non affiliés à un régime de Sécurité Sociale, ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne,
- patients bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les mineurs, les femmes enceintes, qui allaitent, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale,
- patientes enceintes ou allaitantes, patientes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace (hormonal/mécanique : per os, injectable, transcutané, implantable, dispositif intra-utérin, ou bien chirurgical : ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie totale).

2.3 Dispositif de DVE

2.3.1 Description du système

Les DVE de la marque CODMAN® (St Priest, France) étaient utilisées.

La DVE était composée de (Figure 1):

- Un robinet sur lequel est fixée en dérivation la ligne de pression (1),
- un site de prélèvement (2),
- un clamp blanc permettant de clamer la ligne lors des mobilisations (3),
- un robinet d'arrêt du système (4),
- une chambre compte-goutte (5) de 100 ml équipée d'une valve anti-reflux et d'une décompression atmosphérique stérile fixée sur l'échelle graduée (6) en cmH₂O et mmHg,
- un robinet d'arrêt de la chambre d'écoulement (7) permettant la vidange de la chambre compte-goutte dans le sac lorsqu'elle est pleine,
- un sac de recueil stérile gradué, d'une capacité de 700 ml (8).

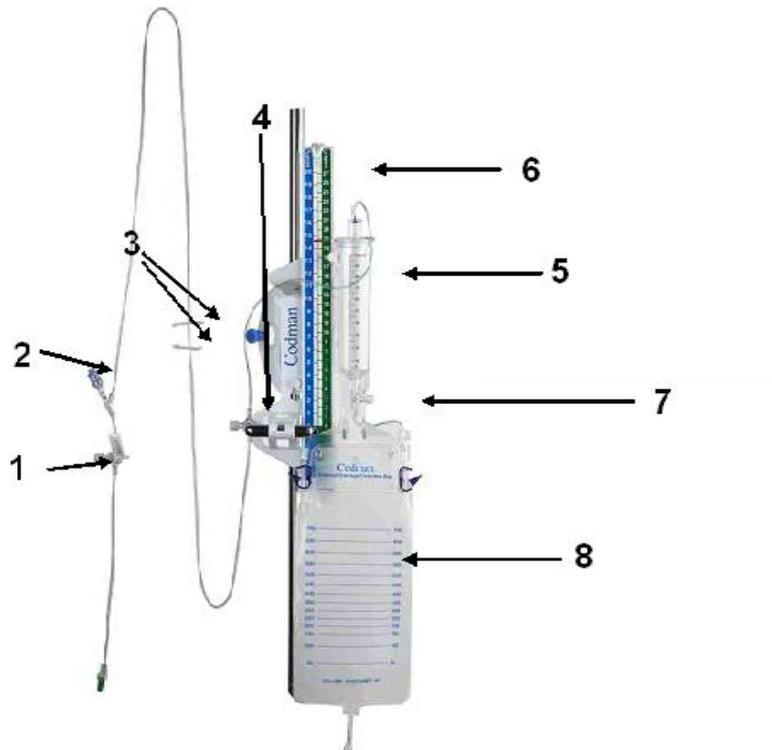


Figure 1: Dérivation ventriculaire externe de la marque CODMAN® (25)

Le niveau zéro était défini par le conduit auditif externe de l'oreille, correspondant au trou de Monroe dans le système ventriculaire (Figure 2).

Une contre-pression de 10 à 15 mmHg était initialement utilisée pour réguler le débit de LCR. Ce niveau de contre-pression était modulé selon l'arrivée du LCR dans le réservoir compte-goutte et en fonction du niveau de pression de perfusion cérébrale désiré. La quantité de LCR drainé était surveillée de manière horaire afin de dépister précocement une complication mécanique.

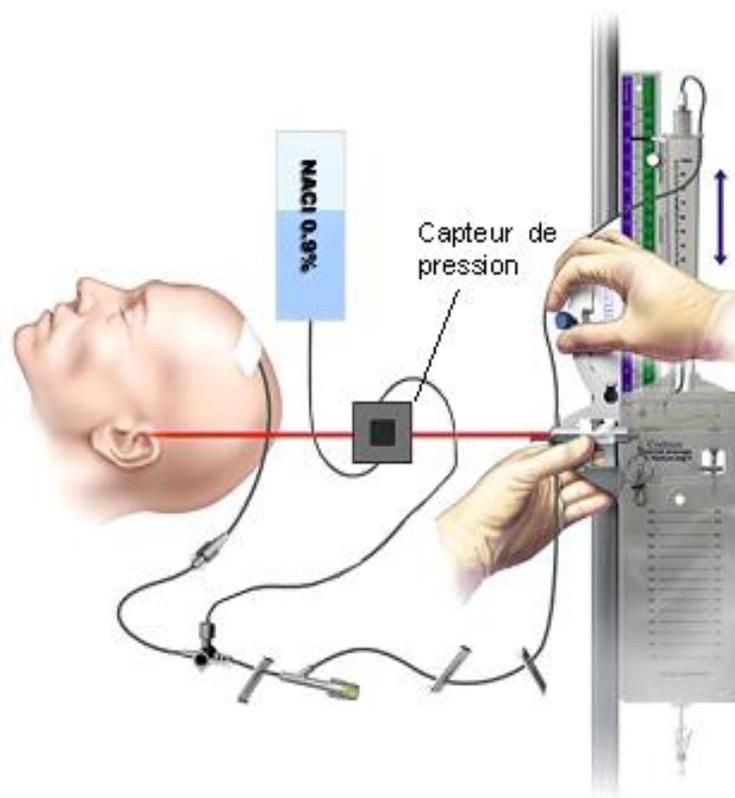


Figure 2: Positionnement du capteur de pression (25)

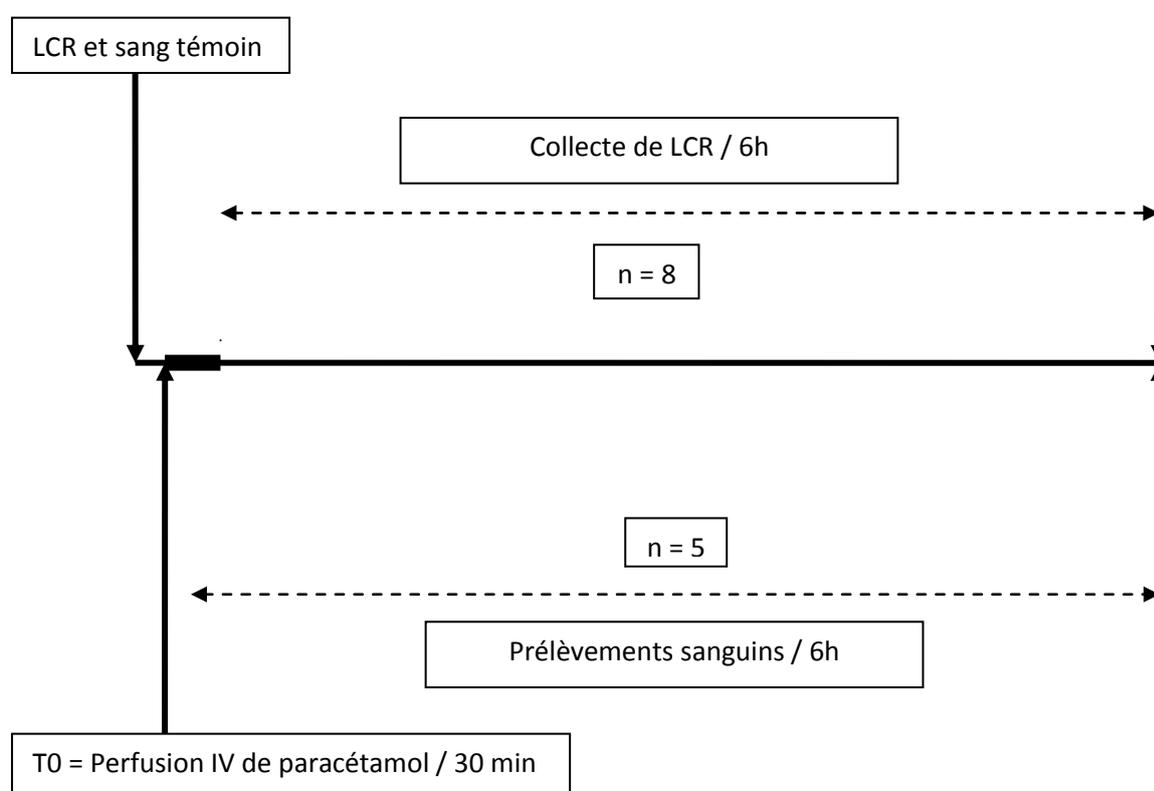
2.3.2 Pose

Les DVE étaient introduites chirurgicalement par la réalisation d'un trou de trépan unique à l'aide d'une chignole, incision de la dure mère et ponction de la corne frontale de l'un des deux ventricules latéraux (profondeur de 4 - 5 cm). Les patients étaient sédatisés et ventilés mécaniquement lors de la pose.

2.4 Prélèvements et analyse des données

Les patients recevaient un traitement par paracétamol à la dose de 1 gramme en perfusion intraveineuse de 30 minutes pour le traitement d'une hyperthermie afin de prévenir les ACSOS. Les dosages de paracétamol étaient effectués à la fois dans le plasma (forme totale) et dans les échantillons de LCR (forme libre) obtenus par DVE, à l'aide de techniques chromatographiques.

2.4.1 *Déroulement des prélèvements sanguins et LCR*



2.4.2 *Prélèvements sanguins*

Les prélèvements sanguins étaient obtenus par l'intermédiaire d'un cathéter de pression artérielle. Le sang était prélevé sur tube hépariné, puis immédiatement centrifugé à 2500 tr/min pendant 10 minutes à 4°C. Le plasma était collecté afin de déterminer les concentrations plasmatiques de paracétamol.

Neuf prélèvements sanguins ont été réalisés chez les patients 1 et 2; nous avons établi ensuite que six étaient suffisants pour l'analyse PK compte tenu des profils obtenus dans la littérature (17,26).

2.4.3 Prélèvements de LCR

Les prélèvements de LCR étaient collectés stérilement par l'intermédiaire de la chambre d'écoulement du système de DVE. Après l'injection de paracétamol, la chambre compte-goutte était vidangée lorsque le niveau liquide atteignait 6 mL afin de tenir compte de l'espace mort du système de DVE. Les recueils étaient ensuite réalisés à T0 (pré-dose), puis 1 heure (h), 1h30, 2h, 2h30, 3h, 4h, 5h et 6 h après l'administration de paracétamol. Le volume horaire de LCR collecté était relevé.

2.4.4 Analyse chromatographique des échantillons

Les échantillons de LCR étaient maintenus à -80°C du moment de leur collecte jusqu'à leur analyse. Compte tenu des faibles concentrations de paracétamol retrouvées dans le LCR, les dosages ont été réalisés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

La méthode analytique a été développée au laboratoire selon des normes iso 9001 et suivant la procédure décrite dans le document interne FTALAB 43. Les courbes standard ont été préparées dans du plasma ou de l'eau distillée pour analyse de LCR, à des concentrations de 0-200 µg/mL et 0-10 µg/mL, respectivement. Le système chromatographique consistait en une pompe Shimadzu LC20AT (Croissy Beaubourg, France) et un injecteur Waters 717 connecté à un détecteur ultraviolet (Applied Biosystems 785A) à 243 nm. Les données étaient enregistrées et analysées sur un intégrateur Ez Chrom Si (Bio-Tek, Saint Quentin en Yvelines, France). La phase mobile consistait en un mélange de KH₂PO₄ 0,01M et d'acétonitrile (86%/14%), et le débit était de 0,4 mL/mn. Les échantillons de LCR dilués étaient injectés dans une pré-colonne Security Guard Cartridge Gemini C18 (4 x 2 mm; Phenomenex) puis dans une colonne XTerra MS C18 (150 x 4,6 mm de diamètre interne; Waters, Saint Quentin en Yvelines, France). Le plasma était épuré avec un volume égal de méthanol et centrifugé à 2500 tr/min pendant 15 minutes à 4°C, et 20 µL du surnageant était injecté dans la colonne. En utilisant un volume d'injection de 5 µL, la limite inférieure de quantification du paracétamol dans le LCR était de 0,025 µg/mL, et la variabilité « interday » a été évaluée à 0,05, 0,5 et 7,5 µg/mL avec une justesse et une précision < 20%. Dans le plasma le volume injecté était de 20 µL, la variabilité « interday » a été contrôlée à 0,5, 10 et 150 µg/mL avec une justesse et une précision < 20 %.

2.4.5 Analyse pharmacocinétique des données

L'analyse PK a été effectuée par une méthode non compartimentale (27) à l'aide du logiciel Pharsight-WinNonLin, version 6.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, California, USA).

Les concentrations plasmatiques mesurées en paracétamol correspondaient à des concentrations plasmatiques totales (C_{TOT}), celles-ci ont été corrigées par la fraction liée du paracétamol afin d'obtenir des concentrations plasmatiques libres (C_{LIB}), sachant que le taux de liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques est de 25% (21–23).

Les pics de concentrations totales et libres plasmatiques (C_{TOTmax} et C_{LIBmax} respectivement) et dans le LCR (C_{LCRmax}) correspondaient aux concentrations maximales dans le plasma et dans le LCR respectivement. t_{Pmax} et t_{LCRmax} correspondaient au temps nécessaire pour atteindre ces pics dans le plasma et dans le LCR respectivement. La constante de vitesse d'élimination a été estimée par la pente des concentrations log-transférées de la phase d'élimination. Elle a permis le calcul de la demi-vie d'élimination dans le plasma ($t_{1/2(P)}$) et dans le LCR ($t_{1/2(LCR)}$). Les surfaces sous la courbe des concentrations plasmatiques, totales et libres, et dans le LCR en fonction du temps (SSC_{TOT} , SSC_{LIB} et SSC_{LCR} respectivement) ont été calculées par la méthode des trapèzes linéaires entre T0 et la 6^{ème} heure. Les calculs de la clairance et du volume de distribution à l'état d'équilibre (CL_{ss} et Vd_{ss} respectivement) ont été réalisés selon les procédures standard.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques des patients

L'étude a inclus 11 patients hospitalisés dans le service de réanimation neurochirurgicale, 10 pour une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) et 1 pour une hémorragie intra-parenchymateuse (HIP). Cinq des onze patients inclus étaient sédatés par midazolam et/ou propofol et fentanyl et ventilés mécaniquement. Compte tenu du nombre de doses reçues, l'état stable des concentrations de paracétamol était considéré comme atteint. Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des patients

Patient	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	Ratio H / F
Sexe	H	F	F	F	F	H	F	F	H	F	F	0,27
												Me (Q1- Q3)
Age (années)	51	49	76	62	54	79	42	44	46	49	37	49 (44- 62)
Taille (cm)	178	170	160	155	160	175	168	171	173	160	172	170 (160- 173)
Poids (kg)	64	65	56,5	70	56	74	57	57	67	55	54	57 (56- 67)
Clairance de la créatinine MDRD (mL/min)	202	116	97	126	82	125	183	176	148	122	155	126 (116- 176)
Protéïnémie (g/L)	66	61	64	69	68	59	70	64	64	70	60	64 (61- 69)
Ratio protéïnorachie /protéïnémie	NA	NA	NA	0,005	0,009	0,018	0,003	0,01	0,037	0,003	NA	NA
Nombre de doses de paracétamol reçues avant l'inclusion	43	22	14	29	5	18	25	29	10	24	6	22 (10- 29)
Motif d'admission	HSA	HSA	HSA	HSA	HSA	HSA	HSA	HSA	HIP	HSA	HSA	NA

H: homme; F: femme; NA: non applicable; Me: médiane; Q1: premier quartile; Q3: troisième quartile

3.2 Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres PK obtenus à partir des concentrations libres de paracétamol dans le plasma et dans le LCR sont présentés dans le tableau 2. Les paramètres PK obtenus à partir des concentrations totales de paracétamol sont en annexes (Annexe 1).

Tableau 2: Paramètres pharmacocinétiques des concentrations libres de paracétamol

	C_{LIBmax}	t_{Pmax}	$t_{1/2(P)}$	C_{LCRmax}	t_{LCRmax}	$t_{1/2(LCR)}$	Ratio SSC_{LCR}/SSC_{LIB}
	$\mu\text{g/mL}$	h	h	$\mu\text{g/mL}$	h	h	
Patient 1	5,9	0,3	1,0	3,7	1,8	2,3	1,1
Patient 2	22,4	0,3	1,4	12,2	1,8	1,3	1,0
Patient 3	26,3	0,5	1,7	7,9	2,5	2,3	0,7
Patient 4	12,2	0,5	1,4	9,4	1,8	1,2	1,3
Patient 5	20,7	0,5	2,6	13,7	1,8	2,7	1,3
Patient 6	15,5	0,5	1,5	6,0	3,5	1,6	0,8
Patient 7	18,5	0,6	1,2	7,8	2,3	1,2	0,9
Patient 8	24,1	0,5	1,4	9,0	1,8	2,2	0,7
Patient 9	17,2	0,5	1,9	7,3	1,8	3,2	0,9
Patient 10	22,2	0,5	1,2	7,4	2,3	2,0	0,8
Patient 11	21,2	0,5	2,4	6,7	2,8	2,6	0,6
Moyenne	18,7	0,5	1,6	8,3	2,2	2,0	0,9
SD	5,8	0,1	0,5	2,8	0,6	0,7	0,2

SD: écart-type

Le ratio moyen des SSC des concentrations libres de paracétamol dans le LCR sur celles plasmatiques ($SSC_{\text{LCR}} / SSC_{\text{LIB}}$) était de $0,9 \pm 0,2$.

Comparativement aux profils plasmatiques, les courbes de concentrations libres en fonction du temps de paracétamol dans le LCR étaient décalées vers la droite, avec un t_{max} moyen dans le LCR ($t_{\text{LCRmax}} = 2,2 \pm 0,6$ h) plus élevé que celui obtenu dans le plasma ($t_{\text{Pmax}} = 0,5 \pm 0,1$ h). Ainsi, la concentration maximale moyenne était diminuée dans le LCR (C_{LCRmax}) avec $8,3 \pm 2,8$ $\mu\text{g/mL}$ comparativement à la concentration libre plasmatique moyenne (C_{LIBmax}) avec $18,7 \pm 5,8$ $\mu\text{g/mL}$.

La demi-vie d'élimination du paracétamol dans le LCR était plus longue que celle plasmatique avec $2,0 \pm 0,7$ h et $1,6 \pm 0,5$ h respectivement.

Le Vd_{ss} était de $52,0 \pm 24,9$ L et la CL_{ss} de $30,8 \pm 25,2$ L/h (Annexe 1).

Les profils pharmacocinétiques individuels sont résumés dans les figures 3.1 et 3.2.

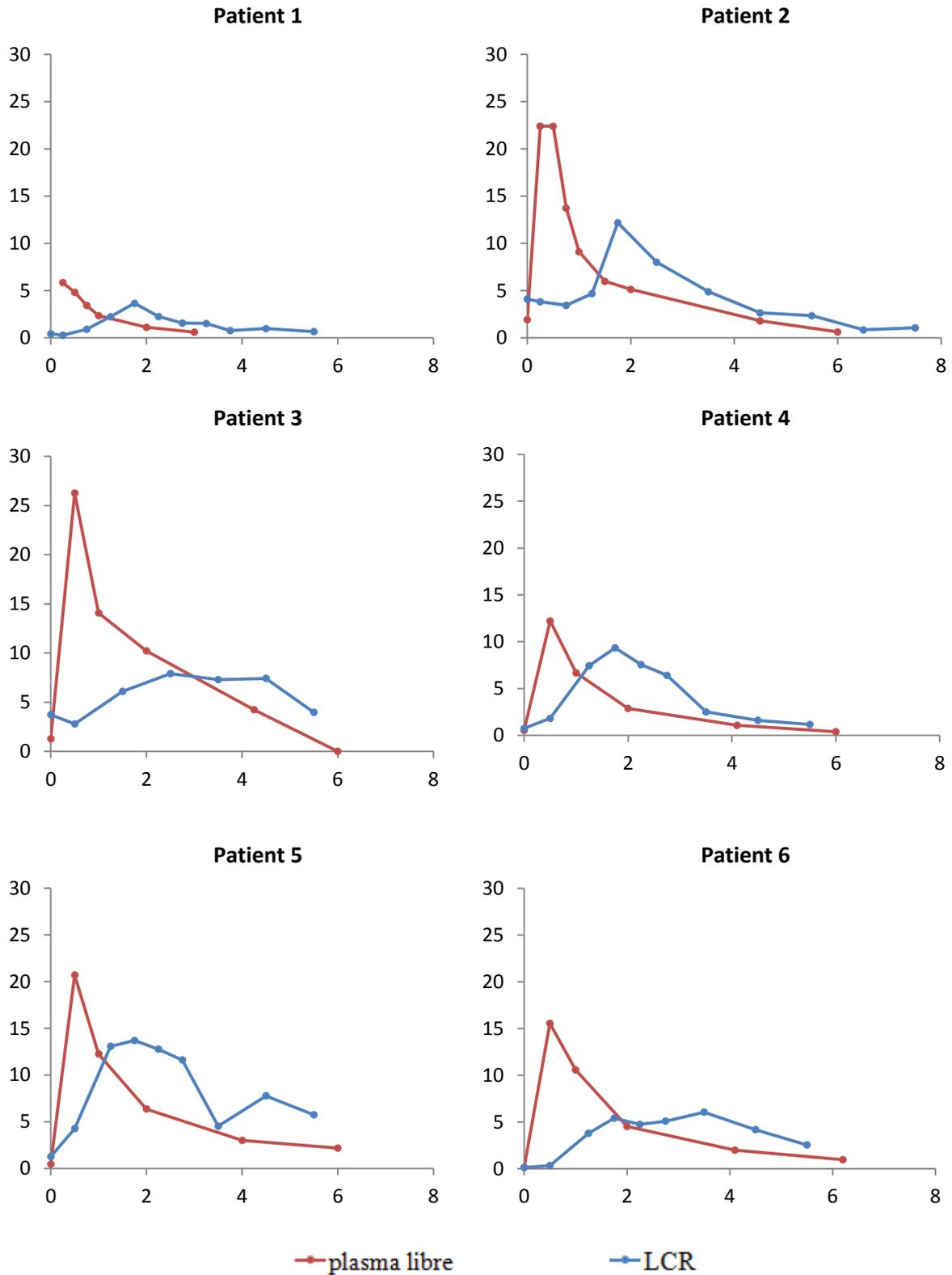


Figure 3.1 : Evolution des concentrations libres plasmatiques et LCR ($\mu\text{g/mL}$) en fonction du temps (h) après une injection intraveineuse unique de 1g de paracétamol, étudiée pour chacun des 6 premiers patients.

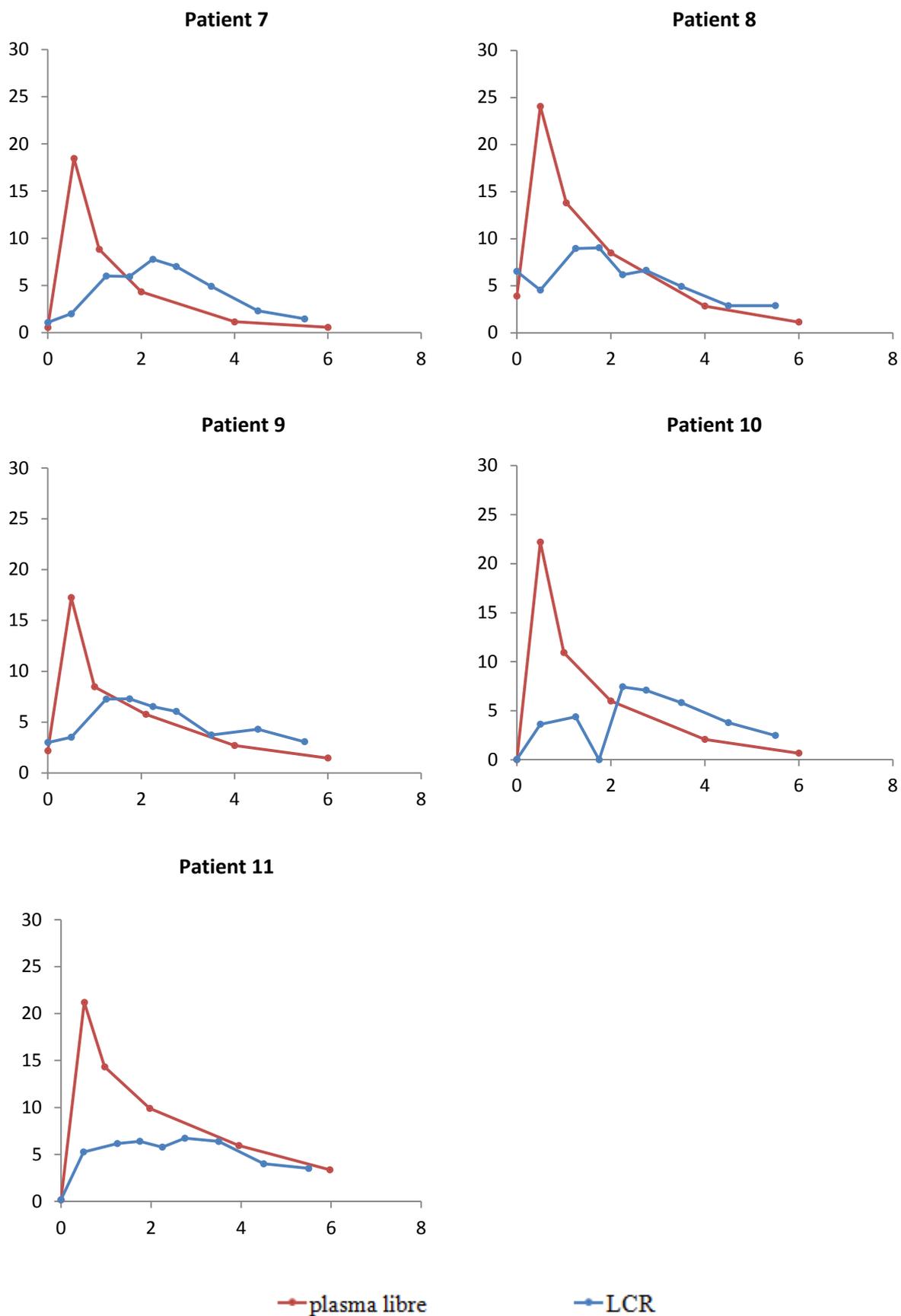


Figure 3.2 : Evolution des concentrations libres plasmatiques et LCR ($\mu\text{g/mL}$) en fonction du temps (h) après une injection intraveineuse unique de 1g de paracétamol, étudiée pour chacun des patients 7 à 11.

4 DISCUSSION

Il s'agit de la première étude explorant la PK du paracétamol dans le LCR chez des patients adultes porteurs d'une DVE. Le principal résultat confirme la diffusion passive du paracétamol dans le LCR, avec un ratio SSC_{LCR} / SSC_{LIB} proche de 1 (13).

Dans notre étude, contrairement à la littérature (16,17,26,28,29), les concentrations plasmatiques totales de paracétamol ont été corrigées par la fraction liée de 25% (21–23) afin de décrire la forme libre, fraction diffusant dans les secteurs tissulaires et dans le but de comparer les fractions libres dans les deux milieux (plasma et LCR).

Il est intéressant de constater que les paramètres PK plasmatiques totaux retrouvés dans notre étude sont comparables à ceux décrits chez des patients hospitalisés en soins intensifs et soins continus après chirurgie (26). En effet, les auteurs retrouvaient un C_{max} de 25,9 $\mu\text{g/mL}$, une SSC de 42,3 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$, une clairance de 23,7 L/h, un Vd de 52,0 L et une demi-vie de 1,6 h, comparés à $25,0 \pm 7,8 \mu\text{g/mL}$, $43,1 \pm 17,3 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$, $30,8 \pm 25,2 \text{ L/h}$, $52,0 \pm 24,9 \text{ L}$ et $1,6 \pm 0,5 \text{ h}$ dans notre étude.

En revanche, comparativement au volontaire sain (29), la demi-vie était plus courte avec $1,6 \pm 0,5 \text{ h}$ *versus* $2,7 \pm 0,4 \text{ h}$, la clairance augmentée avec $30,8 \pm 25,2 \text{ L/h}$ *vs* $17,9 \pm 3,4 \text{ L/h}$ et le Vd inférieur avec $52,0 \pm 24,9 \text{ L}$ *vs* $69,2 \pm 8,6 \text{ L}$, pour la forme totale de paracétamol, respectivement. Ces différences entre volontaires sains et patients de réanimation sont classiquement retrouvées du fait de l'état hypercatabolique présent chez ces derniers (30).

Notre étude, en retrouvant un ratio SSC_{LCR} / SSC_{LIB} proche de 1, confirme la diffusion supposée passive (13) du paracétamol dans le SNC. Ce résultat est proche de celui retrouvé dans des études PK de molécules à diffusion passive comme le métronidazole (31) et le linézolide (32) avec $0,9 \pm 0,2$ et $0,8 \pm 0,3$ respectivement. De la même manière que pour le paracétamol, le pic de concentration dans le LCR était plus faible et retardé par rapport au pic plasmatique, correspondant à une phase de distribution (31,32). Ce décalage a aussi été décrit lors de la distribution cérébrale du paracétamol chez l'enfant cérébro-lésé (28). Enfin, la demi-vie du paracétamol était plus longue dans le LCR que dans le plasma, résultat également retrouvé pour le linézolide (32), possiblement en lien avec un relargage plus lent du paracétamol du LCR vers le sang. Ces relations PK entre sang et LCR pourraient s'expliquer par les propriétés physico-chimiques du paracétamol, limitant son passage au travers de la BHL.

En effet, le paracétamol est une molécule de bas poids moléculaire (151 Da) (7). C'est un acide extrêmement faible ($pK_a = 9,4 - 9,7$) et est par conséquent essentiellement sous forme non ionisée (neutre) aux valeurs de pH physiologique (7,23,33,34). Son coefficient entre octanol et eau est de 3,2 (33) et dans la gamme où la diffusion passive transmembranaire est vraisemblable (33–35), avec cependant un log P de 0,51 (23,36) rendant compte de son caractère plus hydrophile que lipophile. Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 25% (21–23). Ainsi, bien que le paracétamol diffuse passivement sous forme majoritairement libre et non ionisée, sa faible lipophilie pourrait être le facteur limitant de sa

distribution dans le LCR et de son relargage plus lent du LCR vers le sang. De manière intéressante, ce profil PK a également été retrouvé avec le linézolide (32), qui partage des propriétés physico-chimiques communes avec le paracétamol, notamment une faible liaison protéique (31%), une charge neutre aux valeurs de pH physiologique et un caractère amphiphile ($\log P = 0,61$) (32,37). Ainsi, pour des médicaments aux propriétés physico-chimiques identiques au paracétamol, nos résultats pourraient être extrapolés dans le cadre d'une modélisation PBPK.

Nos résultats concernant la forme totale de paracétamol sont superposables à ceux d'une étude récente chez des adultes volontaires sains, dans laquelle les paramètres PK plasmatiques et LCR du paracétamol ont été comparés (17). Les recueils de LCR se faisaient *via* un cathéter intrathécal, sur une durée de 6 heures après perfusion d'1 gramme de paracétamol sur 15 minutes. Leur analyse non compartimentale a retrouvé dans le LCR un C_{\max} de $5,9 \pm 18,4\% \mu\text{g/mL}$ et un t_{\max} de 2 h. La SSC dans le LCR était de $24,9 \pm 17,4\% \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ et dans le plasma de $42,5 \pm 16,5\% \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$. En outre, chez 7 patients sur les 11 inclus dans notre étude, le ratio protéines_{LCR}/protéines_{plasma} a été calculé puisqu'un rapport supérieur à 0,007 indiquerait que la BHE est endommagée (38). Ce ratio était supérieur à 0,007 pour 4 patients, et inférieur à 0,007 pour 3 patients (Tableau 1) sans qu'une différence du rapport $SSC_{\text{LCR}} / SSC_{\text{LIB}}$ entre ces deux types de patient ne soit mise en évidence. Chez 4 des 11 patients le ratio n'a pas pu être calculé en raison de données manquantes. Par conséquent, nos résultats suggèrent que la diffusion du paracétamol dans le LCR est identique entre le volontaire sain et le patient cérébro-lésé atteint d'HTIC porteur d'une DVE, c'est à dire dans 2 cadres physiopathologiques différents mais soumis à un même niveau de pression intracrânienne, et ce quelque soit l'état de la BHE. En effet, la diffusion passive du paracétamol rend ainsi négligeable la présence de barrières membranaires et leurs modifications physiopathologiques, facteurs devenant par contre essentiels en cas de molécule soumise à un transport actif (2,7,13,15,39,40). Nos résultats apportent donc une réponse à Singla et al. qui posaient un doute sur l'extrapolation de leurs résultats obtenus chez le volontaire sain à des patients de chirurgie (17). Par ailleurs, il est important de souligner l'absence de différence PK constatée entre prélèvement de LCR au niveau lombaire par cathétérisme intrathécal et au niveau ventriculaire. En effet, la localisation des recueils de LCR a été suspectée d'avoir une importance PK en raison de l'existence possible d'un gradient de concentration le long du trajet de circulation du LCR (13). Ainsi, il semblerait que cette hypothèse ne soit pas vérifiée pour l'étude PK du paracétamol dans le LCR, mais là encore le caractère passif de sa diffusion pourrait peut-être l'expliquer. Par conséquent, ces résultats pourraient être extrapolés à d'autres molécules partageant les mêmes propriétés physico-chimiques que le paracétamol, notamment une diffusion passive transmembranaire.

Dans l'étude chez le volontaire sain (17), 3 des 12 patients ont été victimes d'effets secondaires non négligeables vraisemblablement liés au cathétérisme intrathécal. Hors nos résultats PK sont comparables à ceux retrouvés dans cette étude. Ainsi, il semble possible que pour des molécules aux propriétés de diffusion proches de celles du paracétamol, cette notion de rapport bénéfice / risque puisse orienter le choix de la technique d'exploration PK dans le LCR.

Bien que proches, nos résultats montrent des différences comparés à ceux d'une étude PK du paracétamol dans le LCR chez des patients souffrant de radiculalgie compressive lombo-sacrée nécessitant un diagnostic par ponction lombaire (16). Pour des raisons éthiques, seule une ponction lombaire avec un prélèvement sanguin concomitant étaient réalisés sur le même patient. La variabilité PK intra-individuelle ne pouvait donc pas être prise en compte. Cependant, les profils cinétiques plasmatiques et LCR étaient similaires aux nôtres et à ceux retrouvés chez les volontaires sains (17), avec un pic de concentration LCR écrêté et décalé vers la droite par rapport au pic plasmatique, et une demi-vie plus longue (3,2 h) que dans le plasma (2,4 h). Néanmoins, il y avait un retard d'environ une heure pour la demi-vie dans le LCR et plasmatique avec leur plan expérimental par rapport au nôtre. De plus, les SSC étaient différentes aux nôtres et à celles retrouvées chez les volontaires sains (17), avec des SSC plasmatique et LCR retrouvées similaires entre elles (50 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$). En effet, la DVE présente l'avantage d'accéder aux concentrations d'un médicament en continu, ce qui permet de calculer la SSC de la concentration du médicament en fonction du temps dans le LCR, celle-ci traduit l'exposition de ce milieu au médicament. En comparant cette SSC avec la SSC des concentrations plasmatiques en fonction du temps, cela nous donne une indication sur l'aspect quantitatif de la distribution cérébrale du médicament (13). A contrario, l'étude PK dans le LCR par PL ne permettant pas de répéter les prélèvements, le calcul du rapport des SSC n'est calculé que sur un intervalle de temps limité. Cette technique présente donc l'inconvénient de l'absence de cinétique complète et le risque d'un rapport des SSC erroné car dépendant du temps de prélèvement. Ainsi, les études PK dans le LCR semblent plus fiables lorsque les prélèvements sont obtenus par DVE ou cathéter intrathécal.

De nombreuses études PK concluent que les concentrations LCR pourraient être utilisées pour prédire les concentrations cérébrales à l'état d'équilibre pour les molécules qui diffusent passivement au travers des BHE et BHL (13), ainsi que pour certaines molécules substrats de transporteurs d'efflux (39). Néanmoins, cette extrapolation n'est pas toujours vérifiée (24,31,40,41). Ainsi pour un médicament donné, les données LEC ne semblent pas pouvoir être substituées par les données LCR. La PBPK est un des moyens de mieux comprendre les relations entre LCR et LEC, de décrire la distribution des médicaments aux travers des BC et de prédire les concentrations d'un médicament au site d'action (7,42).

La PBPK est également intéressante pour réaliser des extrapolations inter-espèces dans le but d'explorer le devenir d'un médicament, sachant que la physiologie animale et les mammifères partagent un grand nombre de processus biologiques avec l'homme (7). Les caractéristiques physico-chimiques du paracétamol rendent cette molécule particulièrement intéressante pour l'élaboration d'un modèle PBPK, sa diffusion passive transmembranaire facilitant l'extrapolation inter-espèces de sa distribution centrale. Une étude expérimentale chez le rat (24) s'est intéressée à développer un modèle PBPK à partir de profils PK obtenus à la fois dans le plasma, le LCR et le LEC. L'objectif était de prédire, grâce au modèle développé chez l'animal, la distribution du paracétamol dans le LEC à partir des données LCR et plasmatiques obtenues chez l'homme provenant de la littérature.

L'étude expérimentale chez le rat ne retrouvait pas la même distribution du paracétamol que la nôtre, avec une moyenne des ratios des SSC des concentrations libres LCR sur celles plasmatiques de 28% en cas de ponction ventriculaire et 35% pour la ponction de la *cisterna magna*, due selon les auteurs au renouvellement du LCR plus rapide que la distribution du paracétamol (24). Ainsi, nos résultats confirment l'existence de différences PK entre l'homme et l'animal (1), à intégrer lors de l'élaboration d'un modèle PBPK (7), et relèvent une limite possible des extrapolations inter-espèces. Dans cette étude (24), le modèle PBPK développé chez le rat fut utilisé pour extrapoler les paramètres physiologiques du rat par ceux de l'homme. Le modèle résultant fut utilisé pour prédire les concentrations plasmatiques et LCR de paracétamol chez l'homme. Ainsi, les concentrations plasmatiques et LCR de paracétamol prédites par le modèle ont pu être comparées aux données humaines de Bannwarth et al. (16). Le modèle a pu prédire avec succès les données humaines plasmatiques et LCR disponibles dans la littérature, cinétiques incomplètes obtenues par PL, moins fiable que les prélèvements continus de LCR. Ainsi, notre travail va permettre de valider le modèle PBPK développé chez le rat avec de nouvelles données humaines sur la PK plasmatique et dans le LCR du paracétamol.

La 2ème étape de validation du modèle se fera grâce à l'exploration des concentrations du paracétamol dans le LEC par MD. En effet, c'est dans le LEC que se trouve la fraction libre donc active d'un médicament, celle qui détermine l'effet au niveau tissulaire cérébral (7). Avec les données obtenues par MD pour le paracétamol, le modèle PBPK développé chez le rat sera ainsi testé et nous permettra de savoir si les concentrations dans le LEC pourront être retrouvées à partir des données plasmatiques et LCR obtenues dans la présente étude. Le paracétamol étant une molécule diffusant passivement, le modèle alors obtenu décrira la physiologie de la PK cérébrale à l'état de base, c'est à dire sans tenir compte de transport actif. Les applications de ce type de modèle dans le développement pharmaceutique pourraient permettre, après obtention de cinétiques dans les différents milieux cérébraux chez le rat, de prédire mathématiquement leurs cinétiques dans ces mêmes milieux chez l'homme et ainsi de prédire les posologies requises pour obtenir des concentrations cérébrales suffisantes. Ensuite, les paramètres du modèle peuvent être modifiés afin de tester des propriétés de distribution variables selon les molécules (par exemple implémenter dans le modèle un transport d'efflux diminuant sa concentration au site d'action), mais également le contexte physiopathologique correspondant à son indication thérapeutique (l'infection ou l'épilepsie). C'est le concept de l'approche "mastermind" des études translationnelles développé par l'équipe d'Elisabeth de Lange (7).

Bien que réalisée sur un nombre suffisant de patient pour une analyse PK, notre étude possède certaines limites. Les ratios des SSC des concentrations LCR sur celles plasmatiques présentent une variabilité de 20%, signifiant que le degré de diffusion du paracétamol n'était pas identique d'un patient à l'autre. Ceci s'explique par la variabilité inter-individuelle des patients, a fortiori pharmaco-génétique, mais également liée à des contextes physiopathologiques différents au moment des prélèvements, pouvant engendrer des différences de métabolisme et d'élimination du paracétamol. Il existe aussi une inévitable variabilité liée à la méthode analytique. Enfin, notre étude a été réalisée chez des patients

souffrant d'HTIC et porteurs d'une DVE. Hors, tout prélèvement de LCR réduit la pression liquidienne intracrânienne qui sert normalement de gâchette à l'élimination du LCR dans le sang via les citernes de la base et les villosités arachnoïdiennes (43), ce qui pourrait modifier l'homéostasie du LCR (24).

5 CONCLUSION

Il s'agit de la première étude explorant la PK du paracétamol dans le LCR chez des patients adultes porteurs d'une DVE. Elle retrouve et confirme la diffusion passive du paracétamol dans le LCR, avec une phase de distribution lente et d'élimination plus lente que dans le plasma, possiblement en lien avec ses propriétés physico-chimiques, notamment sa faible lipophilie. Cette étude devra être complétée par une étude explorant la PK du paracétamol dans le LEC cérébral afin de valider l'extrapolation à l'homme d'un modèle PBPK de diffusion passive développé chez le rat.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hurko O, Ryan JL. Translational research in central nervous system drug discovery. *NeuroRx J Am Soc Exp Neurother*. 2005;2(4):671-82.
2. de Lange ECM, Ravenstijn PGM, Groenendaal D, van Steeg TJ. Toward the prediction of CNS drug-effect profiles in physiological and pathological conditions using microdialysis and mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *AAPS J*. 2005;7(3):E532-43.
3. Bradbury MW. The blood-brain barrier. Transport across the cerebral endothelium. *Circ Res*. 1985;57(2):213-22.
4. Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128(6):309-16.
5. Schwinn DA, Watkins WD, Leslie JB. Principes généraux de pharmacologie appliquée à l'anesthésie. In : *Anesthésie*, Miller RD ed. Médecine-Sciences Flammarion, Paris 1996 : p. 43-65.
6. Nau R, Sörgel F, Prange HW. Lipophilicity at pH 7.4 and molecular size govern the entry of the free serum fraction of drugs into the cerebrospinal fluid in humans with uninflamed meninges. *J Neurol Sci*. 1994;122(1):61-5.
7. de Lange EC. The mastermind approach to CNS drug therapy: translational prediction of human brain distribution, target site kinetics, and therapeutic effects. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10:12.
8. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud P-O. [Biology of the blood-brain barrier: Part I]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(11):863-74.
9. Schinkel AH, Borst P. Multidrug resistance mediated by P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol*. 1991;2(4):213-26.
10. Dacey RG, Sande MA. Effect of Probenecid on Cerebrospinal Fluid Concentrations of Penicillin and Cephalosporin Derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*. 1974;6(4):437-41.
11. Akanuma S, Uchida Y, Ohtsuki S, Kamiie J, Tachikawa M, Terasaki T, et al. Molecular-weight-dependent, Anionic-substrate-preferential Transport of β -Lactam Antibiotics *via* Multidrug Resistance-associated Protein 4. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(6):602-11.
12. Alvarez AI, Pérez M, Prieto JG, Molina AJ, Real R, Merino G. Fluoroquinolone efflux mediated by ABC transporters. *J Pharm Sci*. 2008;97(9):3483-93.

13. Westerhout J, Danhof M, De Lange ECM. Preclinical prediction of human brain target site concentrations: considerations in extrapolating to the clinical setting. *J Pharm Sci.* 2011;100(9):3577-93.
14. de Lange EC, Danhof M, de Boer AG, Breimer DD. Methodological considerations of intracerebral microdialysis in pharmacokinetic studies on drug transport across the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;25(1):27-49.
15. Hammarlund-Udenaes M. The use of microdialysis in CNS drug delivery studies: Pharmacokinetic perspectives and results with analgesics and antiepileptics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;45(2-3):283-94.
16. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Gillet P, Péré P, Boccard E, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;34(1):79-81.
17. Singla NK, Parulan C, Samson R, Hutchinson J, Bushnell R, Beja EG, et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Pharmacokinetic Parameters After Single-Dose Administration of Intravenous, Oral, or Rectal Acetaminophen. *Pain Pract.* 2012;12(7):523-32.
18. Sesay M, Tentillier M, Mehse M, Marguinaud E, Stöckle M, Crozat P, et al. Les dérivations du liquide céphalorachidien : particularités anesthésiques. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2002;21(2):78-83.
19. SFAR - Les blocs périmédullaires chez l'adulte (RPC 2006) [Internet]. [cité 2 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.sfar.org/article/187/les-blocs-perimedullaires-chez-l-rsquo-adulte-rpc-2006>
20. Rusca M, Urbano LA, Oddo M. Prise en charge de l'hyperthermie en neuroréanimation. *Réanimation.* 2010;19(6):486-92.
21. Milligan TP, Morris HC, Hammond PM, Price CP. Studies on Paracetamol Binding to Serum Proteins. *Ann Clin Biochem Int J Biochem Med.* 1994;31(5):492-6.
22. Wang C, Williams NS. A mass balance approach for calculation of recovery and binding enables the use of ultrafiltration as a rapid method for measurement of plasma protein binding for even highly lipophilic compounds. *J Pharm Biomed Anal.* 2013;75:112-7.
23. DrugBank, éditeur. Acetaminophen [Internet]. DrugBank. 2013 [cité 30 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00316>
24. Westerhout J, Ploeger B, Smeets J, Danhof M, de Lange ECM. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Investigate Regional Brain Distribution Kinetics in Rats. *AAPS J.* 2012;14(3):543-53.

25. Laffite-Rigaud A. Gestion des patients porteurs d'une dérivation ventriculaire externe [Internet]. [cité 30 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.reannecy.org/PAGES/espace%20paramedical/neuro/gestion%20dve.html#>
26. Maat MM de, Tijssen TA, Brüggemann RJ, Ponssen HH. Paracetamol for intravenous use in medium- and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(7):713-9.
27. Dahyot C, Marchand S, Bodin M, Debeane B, Mimoz O, Couet DW. Application of Basic Pharmacokinetic Concepts to Analysis of Microdialysis Data. *Clin Pharmacokinet.* 2012;47(3):181-9.
28. Anderson BJ, Holford NHG, Woollard GA, Chan PLS. Paracetamol plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46(3):237-43.
29. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42(1):50-7.
30. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient — Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:3-11.
31. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Adier C, Mimoz O, Debaene B, Couet W, et al. Metronidazole and hydroxymetronidazole central nervous system distribution: 2. cerebrospinal fluid concentration measurements in patients with external ventricular drain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):1024-7.
32. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(1):379-82.
33. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-32.
34. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res.* 2013;30(9):2174-87.
35. Kennedy JM, van Rij AM. Drug absorption from the small intestine in immediate postoperative patients. *Br J Anaesth.* 2006;97(2):171-80.

36. Poole SK, Durham D, Kibbey C. Rapid method for estimating the octanol–water partition coefficient (log Pow) by microemulsion electrokinetic chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 2000;745(1):117-26.
37. DrugBank: Linezolid (DB00601) [Internet]. [cité 1 juill 2015]. Disponible sur: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00601#properties>
38. Ho KM, Honeybul S, Yip CB, Silbert BI. Prognostic significance of blood-brain barrier disruption in patients with severe nonpenetrating traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy. *J Neurosurg.* 2014;121(3):674-9.
39. Liu X, Natta KV, Yeo H, Vilenski O, Weller PE, Worboys PD, et al. Unbound Drug Concentration in Brain Homogenate and Cerebral Spinal Fluid at Steady State as a Surrogate for Unbound Concentration in Brain Interstitial Fluid. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(4):787-93.
40. Rambeck B, Jürgens UH, May TW, Wolfgang Pannek H, Behne F, Ebner A, et al. Comparison of Brain Extracellular Fluid, Brain Tissue, Cerebrospinal Fluid, and Serum Concentrations of Antiepileptic Drugs Measured Intraoperatively in Patients with Intractable Epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(4):681-94.
41. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Adier C, Mimos O, Debaene B, Couet W, et al. Metronidazole and hydroxymetronidazole central nervous system distribution: 1. microdialysis assessment of brain extracellular fluid concentrations in patients with acute brain injury. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):1019-23.
42. Khalil F, Lær S. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Methodology, Applications, and Limitations with a Focus on Its Role in Pediatric Drug Development. *BioMed Res Int.* 2011;2011:e907461.
43. Kazama S, Masaki Y, Maruyama S, Ishihara A. Effect of altering cerebrospinal fluid pressure on spinal cord blood flow. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(1):112-5.

7 ANNEXES

Annexe 1: Paramètres pharmacocinétiques des concentrations totales de paracétamol

	C_{TOTmax}	t_{Pmax}	$t_{1/2(P)}$	Vd_{ss}	CL_{ss}	C_{LCRmax}	t_{LCRmax}	$t_{1/2(LCR)}$	Ratio $SSC_{LCR}/$ SSC_{TOT}
	$\mu\text{g/mL}$	h	h	L	L/h	$\mu\text{g/mL}$	h	h	
Patient 1	7,8	0,3	1,0	118,0	103,3	3,7	1,8	2,3	0,8
Patient 2	29,9	0,3	1,4	33,1	23,5	12,2	1,8	1,3	0,7
Patient 3	35,0	0,5	1,7	33,3	15,2	7,9	2,5	2,3	0,5
Patient 4	16,3	0,5	1,4	63,6	41,5	9,4	1,8	1,2	1,0
Patient 5	27,6	0,5	2,6	59,1	20,0	13,7	1,8	2,7	1,0
Patient 6	20,7	0,5	1,5	52,2	27,3	6,0	3,5	1,6	0,6
Patient 7	24,6	0,6	1,2	41,3	29,0	7,8	2,3	1,2	0,7
Patient 8	32,1	0,5	1,4	29,8	17,3	9,0	1,8	2,2	0,5
Patient 9	23,0	0,5	1,9	57,9	24,0	7,3	1,8	3,2	0,7
Patient 10	29,6	0,5	1,2	34,7	22,5	7,4	2,3	2,0	0,6
Patient 11	28,3	0,5	2,4	49,3	14,7	6,7	2,8	2,6	0,4
Moyenne	25,0	0,5	1,6	52,0	30,8	8,3	2,2	2,0	0,7
SD	7,8	0,1	0,5	24,9	25,2	2,8	0,6	0,7	0,2

SD: écart-type

NOTICE D'INFORMATION DESTINE AU PATIENT POUR LA POURSUITE DE LA RECHERCHE.

VALIDATION D'UN MODELE PHARMACOCINETIQUE PHYSIOLOGIQUE PAR L'ETUDE DE LA DISTRIBUTION CEREBRALE REGIONALE DU PARACETAMOL CHEZ DES PATIENTS CEREBRO-LESES

Protocole PBPK-Brain

Version n°2 du 07/01/2013

Madame, Monsieur,

Vous êtes actuellement hospitalisé dans le service de réanimation pour une lésion cérébrale responsable d'un coma.

Votre prise en charge a consisté à traiter les augmentations de pression dans votre boîte crânienne provoquées par ces lésions et cela grâce à une surveillance continue par des dispositifs dont la microdialyse cérébrale et/ou par la mise en place d'un drain permettant d'évacuer le liquide céphalorachidien en excès. D'autre part, vous avez reçu du paracétamol afin de traiter votre fièvre, pouvant être responsable elle-même de complication cérébrale secondaire.

Ces traitements sont nécessaires à la prise en charge en réanimation des patients cérébro lésés graves. Ils rendent possibles également le dosage des taux de paracétamol dans les liquides contenus dans le cerveau. La réalisation de ces dosages nous permettra d'améliorer la connaissance de la diffusion des médicaments entre différentes parties du cerveau et ensuite de nous aider à mieux traiter les pathologies cérébrales.

En accord avec l'un de vos proches, vous avez été inclus dans une étude intitulée : **Validation d'un modèle pharmacocinétique physiologique par l'étude de la distribution cérébrale régionale du paracétamol chez des patients cérébro-lésés.**

Le protocole enregistré sous le numéro EudraCT : 2012-005373-31 ainsi que la lettre d'information et le consentement éclairé de cette étude, dont le promoteur est le CHU de Poitiers, ont obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest III (CPP Ouest III) le 29/01/2013, ainsi que l'autorisation à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM), le 21/03/2013.

Nous avons besoin de votre accord pour poursuivre la recherche et pour exploiter les résultats qui en découlent.

Il est important pour vous de bien comprendre l'objectif de cette étude. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes, et d'en discuter avec vos proches et l'équipe médicale si vous le souhaitez.

BUT DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de valider chez l'homme un modèle mathématique, appelé « pharmacocinétique physiologique », pour améliorer la connaissance de la distribution des médicaments dans le cerveau.

Ce modèle sera établi grâce à l'étude de la pénétration du paracétamol dans différents compartiments cérébraux, le liquide céphalo-rachidien et le liquide extracellulaire cérébral. Au total, 20 patients doivent être inclus.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Avant l'administration du paracétamol, un certain nombre d'examen ont été réalisés pour vérifier que vous pouviez être inclus dans cette étude :

- un examen clinique complet et
- des examens biologiques

La réanimation des patients cérébro-lésés nécessite la surveillance continue de la pression artérielle grâce à un cathéter introduit dans une artère du patient et d'un certain nombre de paramètres cérébraux tels que le métabolisme cérébral grâce à la microdialyse cérébrale.

Ce dispositif permet de recueillir du liquide extra-cellulaire en continu sans réaliser de geste invasif supplémentaire et le cathéter artériel de réaliser des prélèvements sanguins.

Par ailleurs, en cas d'hypertension intracrânienne, le drainage de l'excès de liquide céphalo-rachidien contenu dans les ventricules cérébraux peut-être évacué grâce à un drain de dérivation ventriculaire externe, et le liquide est ensuite vidangé dans une poche puis éliminé. Pour vous soigner, vous avez bénéficié de l'une ou des deux techniques (microdialyse et/ou dérivation ventriculaire externe).

Ainsi, ces trois dispositifs ont permis de réaliser des prélèvements de sang, de liquide céphalo-rachidien et de liquide extra-cellulaire cérébral sans nécessiter de manœuvres invasives.

Pour traiter votre fièvre vous avez reçu du paracétamol.

Ainsi, après accord de votre proche, juste après une injection de paracétamol, nous avons réalisé 11 prélèvements sanguins, 13 prélèvements de liquide extra-cellulaire et/ou 7 prélèvements de liquide céphalo-rachidien (selon le dispositif dont vous avez été porteur).

Ces prélèvements n'ont été réalisés qu'une seule fois et constituent l'étude pharmacocinétique, ce qui nous permettra de mieux connaître la répartition du paracétamol dans les différents compartiments dont sont constitués le cerveau.

EFFETS INDESIRABLES

Aucun effet indésirable ne peut être attribué à l'étude proprement dite puisque aucune intervention thérapeutique supplémentaire de la prise en charge habituelle n'a été requise.

Cependant, des effets indésirables propres aux techniques de monitoring utilisées et au traitement administré peuvent survenir indépendamment de l'étude.

PARTICIPATION

La poursuite de votre participation à cette étude (d'une durée de 8h30) est totalement volontaire et n'entraînera aucun coût supplémentaire. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer.

Vous êtes libre de changer d'avis à tout moment et de retirer votre consentement sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de votre maladie. Vos données relatives à la recherche ne seront analysées que si vous nous donnez votre accord.

Si des informations nouvelles apparaissent en cours d'étude, pouvant remettre en cause votre accord de participation, votre médecin et vous en seriez immédiatement informés.

Votre médecin traitant pourra être averti par courrier de votre participation à l'étude si vous le désirez.

Si vous souhaitez ne pas participer à cette étude, il vous sera proposé la prise en charge habituelle prodiguée dans votre cas.

De la même manière, si cette étude devait être arrêtée ou si votre participation devait être interrompue, vous bénéficierez des soins habituels et actuels prodigués dans votre cas.

Vous êtes libre d'interrompre votre participation à tout moment.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Poitiers vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur de la Recherche.

Ces données seront identifiées par vos initiales et un numéro de code. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et étrangères.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également avoir accès aux résultats globaux de l'étude vous concernant sur demande auprès du **Dr Claire DAHYOT-FIZELIER** (Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - Service d'Anesthésie Réanimation- 2 rue de la Milétrie-86021 POITIERS Cedex- Tél : 05.49.44.44.44. poste 41.369) mais également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à

l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

CONSIDERATION ETHIQUES

L'étude sera conduite en conformité avec :

- la déclaration d'Helsinki actualisée (en date d'octobre 2008),
- les Bonnes Pratiques Cliniques édictées par la Communauté européenne et par ICH (Conférence Internationale sur l'Harmonisation est un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de bonnes pratiques cliniques)
- la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (dites loi Huriet) modifiée par la loi n°94-630 du 25 juillet 1994
- et la loi « informatique et liberté ».

PRISE EN CHARGE

Conformément à la législation en vigueur, le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers a souscrit une assurance auprès de la compagnie SHAM (n°131467), couvrant tous les risques éventuels liés à cette recherche. Cependant, seules les personnes bénéficiant d'un régime de sécurité social ou d'un régime assimilé seront autorisées à participer à cette étude.

Votre médecin vous donnera toutes les informations complémentaires et répondra à toutes les questions que vous souhaitez lui poser. Vous pourrez à tout moment interroger le Docteur tel :

Après avoir lu ce document et posé à votre médecin toutes les questions que vous souhaitez, si vous acceptez de participer à cet essai nous vous demandons de bien vouloir confirmer votre décision en signant le formulaire de consentement éclairé ci-joint. Vous conserverez un exemplaire original de tout le document.

Annexe 3

NOTICE D'INFORMATION DESTINE AU PROCHE OU LA PERSONNE DE CONFIANCE.

VALIDATION D'UN MODELE PHARMACOCINETIQUE PHYSIOLOGIQUE PAR L'ETUDE DE LA
DISTRIBUTION CEREBRALE REGIONALE DU PARACETAMOL CHEZ DES PATIENTS CEREBRO-
LESES

Protocole PBPk-Brain

Version n°2 du 07/01/2013

Madame, Monsieur,

Votre proche est actuellement hospitalisé dans le service de réanimation pour une lésion cérébrale responsable d'un coma.

Sa prise en charge consiste à traiter les augmentations de pression dans sa boîte crânienne provoquées par ces lésions et cela grâce à une surveillance continue par des dispositifs, dont la microdialyse cérébrale, et/ou par la mise en place d'un drain permettant d'évacuer le liquide céphalorachidien en excès. D'autre part, votre proche reçoit du paracétamol afin de traiter sa fièvre, pouvant être responsable elle-même de complication cérébrale secondaire.

Ces traitements sont nécessaires à la prise en charge en réanimation des patients cérébro lésés graves. Ils rendent possibles également le dosage des taux de paracétamol dans les liquides contenus dans le cerveau. La réalisation de ces dosages nous permettra d'améliorer la connaissance de la diffusion des médicaments entre différentes parties du cerveau et ensuite de nous aider à mieux traiter les pathologies cérébrales.

Nous vous proposons donc que votre proche participe à une étude intitulée: **Validation d'un modèle pharmacocinétique physiologique par l'étude de la distribution cérébrale régionale du paracétamol chez des patients cérébro-lésés.**

Le protocole enregistré sous le numéro EudraCT : 2012-005373-31 ainsi que la lettre d'information et le consentement éclairé de cette étude, dont le promoteur est le CHU de Poitiers, ont obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest III (CPP Ouest III) le 29/01/2013, ainsi que l'autorisation à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM), le 21/03/2013.

Il est important pour vous de bien comprendre l'objectif de cette étude. Prenez le temps de lire consciencieusement les informations suivantes, et d'en discuter avec vos proches et l'équipe médicale si vous le souhaitez.

BUT DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est de valider chez l'homme un modèle mathématique, appelé « pharmacocinétique physiologique », pour améliorer la connaissance de la distribution des médicaments dans le cerveau. Ce modèle sera établi grâce à l'étude de la pénétration du paracétamol dans différents compartiments cérébraux, le liquide céphalo-rachidien et le liquide extracellulaire cérébral. Au total, 20 patients doivent être inclus.

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Avant l'administration du paracétamol, un certain nombre d'examen sera réalisé pour vérifier que votre proche peut être inclus dans cette étude :

- un examen clinique complet
- des examens biologiques

La réanimation des patients cérébro-lésés nécessite la surveillance continue de la pression artérielle grâce à un cathéter introduit dans une artère du patient et d'un certain nombre de paramètres cérébraux tels que le métabolisme cérébral grâce à la microdialyse cérébrale.

Ce dispositif permet de recueillir du liquide extra-cellulaire en continu sans réaliser de geste invasif supplémentaire et le cathéter artériel de réaliser des prélèvements sanguins.

Par ailleurs, en cas d'hypertension intracrânienne, le drainage de l'excès de liquide céphalo-rachidien contenu dans les ventricules cérébraux peut-être évacué grâce à un drain de dérivation ventriculaire externe, et le liquide est ensuite vidangé dans une poche puis éliminé. Pour soigner votre proche, une partie ou toutes ces techniques ont été mises en oeuvre.

Ainsi, ces trois dispositifs pourraient permettre de réaliser des prélèvements de sang, de liquide céphalo-rachidien et de liquide extra-cellulaire cérébral sans nécessiter de manœuvres invasives supplémentaires.

Par ailleurs, du paracétamol est prescrit à votre proche pour maintenir une température normale.

Ainsi, avec votre accord, nous nous proposons de faire participer votre proche dans ce protocole ce qui impliquerait de recueillir, juste après une injection de paracétamol, 13 prélèvements de liquide extra-cellulaire et/ou 7 prélèvements de liquide céphalo-rachidien (selon le dispositif dont votre proche est porteur).

Ces prélèvements seront réalisés pour la prise en charge clinique usuelle, la seule différence, c'est qu'ils seront conservés en vue d'une analyse afin de doser le paracétamol dans ces liquides. Onze prélèvements sanguins (2 à 3 mL chacun) seront réalisés de façon concomitante, afin de réaliser les dosages de paracétamol dans le sang et de comparer les concentrations avec celles des compartiments cérébraux.

Ces prélèvements ne seront réalisés qu'une seule fois, après une injection de paracétamol. Ils constituent l'étude pharmacocinétique, ce qui nous permettra de mieux connaître la répartition du paracétamol dans les différents compartiments dont sont constitués le cerveau.

EFFETS INDESIRABLES

Aucun effet indésirable ne peut être attribué à l'étude proprement dite puisque aucune intervention thérapeutique supplémentaire de la prise en charge habituelle n'est requise.

Cependant, des effets indésirables propres aux techniques de monitoring utilisées et au traitement administré peuvent survenir indépendamment de l'étude.

PARTICIPATION

La participation de votre proche à cette étude sera d'environ 8 heures 30, elle est totalement volontaire et n'entraînera aucun coût supplémentaire.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre proche participe à cette étude.

Vous êtes libre de changer d'avis à tout moment et de retirer votre consentement sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de la prise en charge de la maladie de votre proche. Les données de votre proche, relatives à la recherche ne seront analysées que si vous nous donnez votre accord.

Si des informations nouvelles apparaissent en cours d'étude, pouvant remettre en cause votre accord sur la participation de votre proche, « son » médecin et vous en seriez immédiatement informés.

« Son » médecin traitant pourra être averti par courrier de « sa » participation à l'étude si vous le désirez.

Si vous souhaitez que votre proche ne pas participe pas à cette étude, il lui sera proposé une prise en charge habituelle prodiguée dans son cas.

De la même manière, si cette étude devait être arrêtée ou si « sa » participation devait être interrompue, il/elle bénéficiera des soins habituels et actuels prodigués dans « son » cas.

Vous êtes libre d'interrompre la participation de votre proche à tout moment.

CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de la recherche, un traitement de « ses » données personnelles va être mis en oeuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. Son anonymat sera respecté, son nom n'apparaîtra pas sur les divers documents, il sera remplacé par un numéro et ses initiales.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978), un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement des données est possible.

Il concerne « le patient et ses ayants droit ». Les autorités de santé pourront avoir accès aux données, le cas échéant. L'accès à l'ensemble des données médicales de votre proche concerne « ce dernier ou en cas de décès du malade, ses ayants droits » dans les conditions prévues par l'article L.1110-4 du code de la santé publique.

Les résultats globaux de l'étude seront à votre disposition et à celle de votre proche auprès du **Dr Claire DAHYOT-FIZELIER** (Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers - Service d'Anesthésie Réanimation- 2 rue de la Milétrie-86021 POITIERS Cedex- Tél : 05.49.44.44.44. poste 41.369) mais également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre proche en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre proche dans le cadre de la recherche et qui connaît « son » identité.

CONSIDERATION ETHIQUES

L'étude sera conduite en conformité avec :

- la déclaration d'Helsinki actualisée (en date d'octobre 2008),
- les Bonnes Pratiques Cliniques édictées par la Communauté européenne et par ICH (Conférence Internationale sur l'Harmonisation est un consensus sur la définition d'une approche harmonisée en matière de bonnes pratiques cliniques)
- la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (dites loi Huriet) modifiée par la loi n°94-630 du 25 juillet 1994
- la loi « informatique et liberté ».

PRISE EN CHARGE

Conformément à la législation en vigueur, le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers a souscrit une assurance auprès de la compagnie SHAM (n°131467), couvrant tous les risques éventuels liés à cette recherche. Cependant, seules les personnes bénéficiant d'un régime de sécurité social ou d'un régime assimilé seront autorisées à participer à cette étude.

Le médecin vous donnera toutes les informations complémentaires et répondra à toutes les questions que vous souhaitez lui poser. Vous pourrez à tout moment interroger

le Docteur tel :

Après avoir lu ce document et posé au médecin toutes les questions que vous souhaitez, si vous acceptez que votre proche participe à cet essai nous vous demandons de bien vouloir confirmer votre décision en signant le formulaire de consentement éclairé ci-joint. Vous conserverez un exemplaire original de tout le document.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 01/06/2011

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL MACOPHARMA 10 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol 10,00 mg

Pour 1 ml de solution pour perfusion.

Une poche de 100 ml contient 1 000 mg de paracétamol.

Une poche de 50 ml contient 500 mg de paracétamol.

Excipients: contient du sodium 126 mg/50 ml et 252 mg/100 ml.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution claire.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PARACETAMOL MACOPHARMA est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période post-opératoire et dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie intraveineuse.

Poche de 100 ml: réservée à l'adulte, à l'adolescent et à l'enfant de plus de 33 kg.

Poche de 50 ml: réservée aux nouveau-nés, aux nourrissons et à l'enfant de moins de 33 kg.

Posologie

Poids	Dose (par prise)	Intervalle minimal entre 2 prises	Dose journalière maximale
Poche de 50 ml			
≤ 10 kg	7,5 mg/kg soit 0,75 ml de solution/kg	4 heures	30 mg/kg (soit 3 ml/kg)
> 10 kg et ≤ 33 kg	15 mg/kg soit 1,5 ml de solution/kg	4 heures	60 mg/kg (soit 6 ml/kg) Sans dépasser 2 g (soit 200 ml)
Poche de 100 ml			
> 33 kg et ≤ 50 kg	15 mg/kg soit 1,5 ml de solution/kg	4 heures	60 mg/kg Sans dépasser 3 g (soit 300 ml)
> 50 kg	1g soit 1 poche	4 heures	4 g (soit 400 ml)

La dose journalière maximale doit être ajustée chez les patients recevant d'autres produits contenant du paracétamol.

Chez le patient adulte, en cas d'insuffisance hépatocellulaire, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ou de déshydratation, la dose maximale journalière ne doit pas dépasser 3 g ([voir rubrique 4.4](#)).

Il n'y a pas de données d'efficacité et de tolérance disponibles chez les nouveau-nés prématurés ([voir rubrique 5.2](#)).

Insuffisance rénale sévère

Il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre 2 administrations à 6 heures au moins lors de l'administration du paracétamol chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min) ([voir rubrique 5.2](#)).

Mode d'administration

La solution de paracétamol est administrée en perfusion intraveineuse de 15 minutes.

La solution de paracétamol peut éventuellement être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de glucose à 5 % jusqu'à un facteur 10. Dans ce cas, la solution diluée doit être utilisée dans les 2 heures qui suivent sa préparation (incluant le temps de perfusion).

4.3. Contre-indications

PARACETAMOL MACOPHARMA est contre-indiqué:

- en cas d'hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol) ou à l'un des excipients,
- en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Il est recommandé d'avoir recours à un traitement antalgique adapté *per os* dès que cette voie d'administration est possible.

Pour éviter tout risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol ou de propacétamol dans la composition des traitements concomitants.

Des doses supérieures à celles recommandées entraînent un risque d'atteinte hépatique très sévère. Les symptômes et les signes cliniques de l'atteinte hépatique (incluant hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) sont généralement observés après 2 jours et atteignent habituellement un maximum après 4 à 6 jours. Un traitement par antidote doit être administré dès que possible ([voir rubrique 4.9](#)).

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 5.5 mmol (ou 126 mg) de sodium par 50 ml ou 11 mmol (ou 252 mg) de sodium par 100 ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Précautions d'emploi

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas:

- d'insuffisance hépato-cellulaire,
- d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min ([voir rubriques 4.2 et 5.2](#)),
- d'alcoolisme chronique,
- de malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- de déshydratation,
- de patients pesant moins de 50 kg ([voir rubrique 4.2](#)).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose de paracétamol est à envisager en cas d'association au probénécide.

Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol.

Une attention particulière doit être exercée en cas de prise concomitante d'inducteurs enzymatiques ([voir rubrique 4.9](#)).

L'utilisation concomitante de paracétamol (4 g par jour pendant au moins 4 jours) et d'anticoagulants oraux peut conduire à de légères variations de l'INR. Dans ce cas, une surveillance accrue de l'INR est nécessaire pendant la période d'utilisation concomitante et 1 semaine après l'arrêt du paracétamol.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience clinique de l'administration intraveineuse de paracétamol est limitée. Cependant, les données épidémiologiques sur l'utilisation de doses thérapeutiques orales de paracétamol ne montrent aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né.

Des données prospectives dans des situations de grossesses exposées à des surdosages n'ont pas montré d'augmentation du risque de malformation.

Chez l'animal, les études sur la reproduction n'ont pas été effectuées avec la forme intraveineuse.

Cependant, les études effectuées avec la voie orale n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique.

Néanmoins, PARACETAMOL MACOPHARMA ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque. Dans ce cas, la posologie et la durée de traitement recommandées doivent être strictement respectées.

Allaitement

Après administration orale, le paracétamol passe en faible quantité dans le lait maternel. Aucun effet indésirable sur le nourrisson n'a été rapporté. En conséquence, PARACETAMOL MACOPHARMA peut être utilisé pendant l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Comme avec tous les médicaments contenant du paracétamol, les réactions secondaires sont rares (> 1/10 000, < 1/1 000) ou très rares (< 1/10 000), elles sont décrites ci-dessous:

Système	Rare > 1/10 000, < 1/1000	Très rare < 1/10 000
Général	Malaise	Réaction d'hypersensibilité
Cardiovasculaire	Hypotension	
Hépatique	Elévation des transaminases hépatiques	
Plaquettes/sang		Thrombocytopénie Leucopénie Neutropénie

De très rares cas de réaction d'hypersensibilité allant du simple rash cutané ou urticaire au choc anaphylactique ont été rapportés et nécessitent l'arrêt du traitement.

Des cas d'érythème, bouffées vasomotrices, prurit et tachycardie ont été rapportés.

4.9. Surdosage

Le risque d'atteinte hépatique (incluant hépatite fulminante, insuffisance hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique) est particulièrement à craindre chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique, et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Les symptômes apparaissent généralement dans les 24 premières heures et comprennent: nausées, vomissements, anorexie, pâleur et douleurs abdominales.

Un surdosage, à partir de 7,5 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 140 mg/kg de poids corporel en 1 seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépato-cellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques (ASAT, ALAT), de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine, ainsi qu'une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après administration.

Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après deux jours, et atteignent un maximum après 4 à 6 jours.

Conduite d'urgence

- Hospitalisation immédiate.
- Avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol, dès que possible après le surdosage.
- Le traitement du surdosage comprend l'administration de l'antidote N-acétylcystéine (NAC) par voie intraveineuse ou voie orale, si possible avant la dixième heure. La NAC peut cependant apporter une certaine protection même après 10 heures, mais dans ce cas un traitement prolongé est donné.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début et répétés toutes les 24 heures.
- Habituellement les transaminases hépatiques se normalisent après une ou deux semaines avec récupération complète de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très sévères, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, Code ATC: N02BE01.

Le mécanisme précis des propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol reste à établir pouvant impliquer des actions centrales et périphériques.

PARACETAMOL MACOPHARMA permet un début de soulagement de la douleur dans les 5 à 10 minutes suivant le début de l'administration. Le pic de l'effet antalgique est obtenu en 1 heure et la durée de cet effet est habituellement de 4 à 6 heures.

PARACETAMOL MACOPHARMA réduit la fièvre dans les 30 minutes suivant le début de l'administration et la durée d'effet antipyrétique est d'au moins 6 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ADULTES

Absorption

La pharmacocinétique du paracétamol est linéaire jusqu'à 2 g en dose unique et après administration répétée sur 24 h.

La biodisponibilité du paracétamol après perfusion de 500 mg et 1 g de PARACETAMOL MACOPHARMA est similaire à celle observée après perfusion de 1 g et 2 g de propacétamol (contenant 500 mg et 1 g de paracétamol respectivement).

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de paracétamol observée à la fin des 15 minutes de perfusion intraveineuse de 500 mg et 1 g de PARACETAMOL MACOPHARMA est de l'ordre de 15 µg/ml et 30 µg/ml respectivement.

Distribution

Le volume de distribution du paracétamol est approximativement de 1 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Après perfusion de 1g de paracétamol, des concentrations significatives de paracétamol (de l'ordre de 1,5 µg/ml) ont été retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien dès la 20^{ème} minute après la perfusion.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures: la glycoconjuguaison et la sulfoconjuguaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P 450 en un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination des métabolites du paracétamol est essentiellement urinaire. 90 % de la dose administrée est excrétée dans les urines en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie plasmatique est de 2,7 heures et la clairance corporelle totale est d'environ 18 l/h.

NOUVEAU-NES A TERME, NOURRISSONS ET ENFANTS

Les paramètres pharmacocinétiques du paracétamol observés chez le nourrisson et l'enfant sont similaires à ceux obtenus chez l'adulte, à l'exception de la demi-vie plasmatique qui est légèrement plus courte (1,5 à 2 heures). Chez le nouveau-né, la demi-vie plasmatique est plus longue que chez le nourrisson, à savoir environ 3,5 heures. Le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 10 ans éliminent significativement moins de dérivés glycoconjugués et plus de dérivés sulfoconjugués que l'adulte.

Tableau. Les valeurs pharmacocinétiques en fonction de l'âge (clairance standardisée *CL_{std}/F_{orale} (l.h⁻¹ 70 kg⁻¹) sont présentées ci-dessous.

Age	Poids (kg)	CL _{std} /F _{orale} (l.h ⁻¹ 70 kg ⁻¹)
40 semaines d'aménorrhée	3,3	5,9
3 mois	6	8,8
6 mois	7,5	11,1
1 an	10	13,6
2 ans	12	15,6
5 ans	20	16,3
8 ans	25	16,3

*CL_{std} est l'estimation de la CL pour la population.

Précautions particulières

Insuffisant rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30 ml/min), l'élimination du paracétamol est légèrement retardée, la demi-vie d'élimination variant de 2 à 5,3 h. La vitesse d'élimination des dérivés glycuco et sulfoconjugués est 3 fois plus lente chez l'insuffisant rénal sévère que chez le sujet sain.

En conséquence, il est recommandé de respecter un intervalle d'au moins 6 heures entre deux administrations chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) ([voir rubrique 4.2](#)).

Sujet âgé

La pharmacocinétique et le métabolisme du paracétamol ne sont pas modifiés chez le sujet âgé. Aucun ajustement de dose n'est requis dans cette population.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent aucun autre risque particulier en dehors de l'information déjà incluse dans les autres rubriques du RCP.

Des études de tolérance locale effectuées chez le rat et le lapin ont montré une bonne tolérance de PARACETAMOL MACOPHARMA 10 mg/ml, solution pour perfusion.

L'absence d'hypersensibilité retardée de contact a été testée chez le cobaye.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial et hydroxyde de sodium 1N (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

PARACETAMOL MACOPHARMA ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux [mentionnés dans la rubrique 6.6](#).

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après dilution: la stabilité physico-chimique de la solution diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose à 5 % a été démontrée pendant 2 heures (incluant le temps de perfusion).

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Après ouverture du suremballage: une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité du produit en dehors du suremballage a été démontrée pendant 24 heures.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, [voir rubrique 6.3](#)

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poches de 50 et 100 ml en polyoléfine suremballées, munies d'un site de perfusion.

Poches de 50 et 100 ml en polyoléfine suremballées, munies d'un site d'injection et d'un site de perfusion.

Poches de 50 ml: boîtes de 1, 5, 10, 40, 45, 50 ou 60 poches.

Poches de 100 ml: boîtes 1, 5, 10, 40, 45, 50 ou 55 poches.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Avant toute administration, le produit doit être visuellement contrôlé pour détecter toute particule et jaunissement. A usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

La solution diluée, dans du chlorure de sodium à 0,9 % ou du glucose à 5 %, doit être contrôlée visuellement et ne doit pas être utilisée en présence d'opalescence, de particules visibles ou de précipité.

Vérifier la date de péremption.

Retirer la poche du suremballage après avoir vérifié son intégrité. Utiliser immédiatement après ouverture.

Vérifier l'ouverture de l'anneau de suspension.

Vérifier que la poche ne présente pas de fuite, éliminer toute poche endommagée ou partiellement utilisée, ou dont l'anneau de suspension ne serait pas ouvert.

Ne pas utiliser de prise d'air, ne pas connecter en série.

Enlever le protecteur du site de perfusion.

Connecter le perfuseur à la poche.

En cas d'addition de médicament, réalisée par le site d'injection, vérifier la compatibilité entre la poche et le médicament. Il est préconisé d'utiliser soit un dispositif de transfert adapté, soit une aiguille de longueur inférieure ou égale à 1 inch 1/4 (32 mm). Dans le cas d'utilisation d'une seringue, vérifier la bonne insertion de l'aiguille dans le site, par l'aspiration de quelques millilitres de solution avant d'injecter tout médicament dans la poche.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MACO PHARMA

RUE LORTHIOIS

59420 MOUVAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 576 882-3 ou 34009 576 882 3 3: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 1.
- 576 884-6 ou 34009 576 884 6 2: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 5.
- 576 885-2 ou 34009 576 885 2 3: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 10.
- 576 886-9 ou 34009 576 886 9 1: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 40.
- 576 887-5 ou 34009 576 887 5 2: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 45.
- 576 888-1 ou 34009 576 888 1 3: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 50.
- 576 889-8 ou 34009 576 889 8 1: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 60.
- 576 890-6 ou 34009 576 890 6 3: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 1.
- 576 891-2 ou 34009 576 891 2 4: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 5.
- 576 892-9 ou 34009 576 892 9 2: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 10.
- 576 893-5 ou 34009 576 893 5 3: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 40.
- 576 894-1 ou 34009 576 894 1 4: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 45.
- 576 895-8 ou 34009 576 895 8 2: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 50.

- 576 896-4 ou 34009 896 4 3: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site de perfusion. Boîte de 55.
- 576 897-0 ou 34009 576 897 0 4: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 1.
- 576 898-7 ou 34009 576 898 7 2: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 5.
- 576 899-3 ou 34009 576 899 3 3: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 10.
- 576 900-1 ou 34009 576 900 1 4: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 40.
- 576 901-8 ou 34009 576 901 8 2: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 45.
- 576 902-4 ou 34009 576 902 4 3: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 50.
- 576 903-0 ou 34009 576 903 0 4: 50 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 60.
- 576 904-7 ou 34009 576 904 7 2: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 1.
- 576 905-3 ou 34009 576 905 3 3: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 5.
- 576 907-6 ou 34009 576 907 6 2: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 10.
- 576 908-2 ou 34009 576 908 2 3: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 40.
- 576 909-9 ou 34009 576 909 9 1: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 45.
- 576 910-7 ou 34009 576 910 7 3: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 50.
- 576 911-3 ou 34009 576 911 3 4: 100 ml en poche (polyoléfine) suremballée avec un site d'injection et un site de perfusion. Boîte de 55.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier.

8 RESUME

Introduction: La distribution cérébrale des médicaments est dépendante à la fois de leurs propriétés physico-chimiques et des barrières cérébrales (BC). Ainsi, l'exploration de la pharmacocinétique (PK) des médicaments à visée cérébrale reste encore à ce jour difficile à réaliser chez l'homme, d'où l'intérêt de développer des modèles de pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) à partir de molécules à diffusion passive afin de décrire la physiologie de base de la distribution cérébrale. Le but de notre étude était de caractériser les paramètres PK du paracétamol, utilisé comme marqueur de diffusion passive, dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez des patients cérébro-lésés porteurs d'une dérivation ventriculaire externe (DVE).

Matériel et méthodes: Après le consentement éclairé d'un proche, onze patients victimes d'un accident vasculaire hémorragique ont reçu 1 g de paracétamol injecté par voie intraveineuse sur 30 minutes. Neuf prélèvements de LCR et six à neuf prélèvements de sang étaient réalisés pendant 6h. Les dosages étaient réalisés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Une analyse non compartimentale a permis d'estimer les paramètres PK et les surfaces sous courbes (SSC) plasmatique et cérébrale. Les concentrations plasmatiques mesurées en paracétamol correspondaient à des concentrations totales, celles ci ont été corrigées par la fraction liée du paracétamol afin d'obtenir des concentrations libres plasmatiques.

Résultats: La moyenne des ratio des SSC des concentrations libres de paracétamol dans le LCR sur celles plasmatiques (SSC_{LCR}/SSC_{LIB}) était de 90 ± 20 %. Le pic de concentration libre plasmatique était de $18,7 \pm 5,8$ $\mu\text{g/mL}$ et celui dans le LCR de $8,3 \pm 2,8$ $\mu\text{g/mL}$, retardé dans le LCR comparativement au plasma, $2,2 \pm 0,6$ h vs $0,5 \pm 0,1$ h après l'injection. La demi-vie d'élimination était de $1,6 \pm 0,5$ h dans le plasma, et de $2,0 \pm 0,7$ h dans le LCR.

Conclusion: Ce travail décrit pour la première fois la PK du paracétamol dans le LCR issu d'une DVE chez l'adulte. Il retrouve un ratio SSC_{LCR}/SSC_{LIB} proche de 1, confirmant la diffusion passive du paracétamol chez l'homme dans le LCR. Cependant, ce résultat est en désaccord avec celui retrouvé lors d'une étude PBPK chez le rat, dans laquelle la moyenne des ratio des SSC des concentrations LCR sur celles plasmatiques était proche de 30%. Notre étude devra être complétée par une étude explorant la PK du paracétamol dans le liquide extracellulaire (LEC) cérébral afin de valider l'extrapolation à l'homme du modèle PBPK de diffusion passive développé chez le rat.

Mots clés: DVE, cérébro-lésé, paracétamol, pharmacocinétique

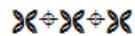


UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie

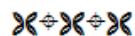


SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Introduction: La distribution cérébrale des médicaments est dépendante à la fois de leurs propriétés physico-chimiques et des barrières cérébrales (BC). Ainsi, l'exploration de la pharmacocinétique (PK) des médicaments à visée cérébrale reste encore à ce jour difficile à réaliser chez l'homme, d'où l'intérêt de développer des modèles de pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK) à partir de molécules à diffusion passive afin de décrire la physiologie de base de la distribution cérébrale. Le but de notre étude était de caractériser les paramètres PK du paracétamol, utilisé comme marqueur de diffusion passive, dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez des patients cérébro-lésés porteurs d'une dérivation ventriculaire externe (DVE).

Matériel et méthodes: Après le consentement éclairé d'un proche, onze patients victimes d'un accident vasculaire hémorragique ont reçu 1 g de paracétamol injecté par voie intraveineuse sur 30 minutes. Neuf prélèvements de LCR et six à neuf prélèvements de sang étaient réalisés pendant 6h. Les dosages étaient réalisés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Une analyse non compartimentale a permis d'estimer les paramètres PK et les surfaces sous courbes (SSC) plasmatique et cérébrale. Les concentrations plasmatiques mesurées en paracétamol correspondaient à des concentrations totales, celles ci ont été corrigées par la fraction liée du paracétamol afin d'obtenir des concentrations libres plasmatiques.

Résultats: La moyenne des ratio des SSC des concentrations libres de paracétamol dans le LCR sur celles plasmatiques (SSC_{LCR}/SSC_{LIB}) était de 90 ± 20 %. Le pic de concentration libre plasmatique était de $18,7 \pm 5,8$ $\mu\text{g/mL}$ et celui dans le LCR de $8,3 \pm 2,8$ $\mu\text{g/mL}$, retardé dans le LCR comparativement au plasma, $2,2 \pm 0,6$ h vs $0,5 \pm 0,1$ h après l'injection. La demi-vie d'élimination était de $1,6 \pm 0,5$ h dans le plasma, et de $2,0 \pm 0,7$ h dans le LCR.

Conclusion: Ce travail décrit pour la première fois la PK du paracétamol dans le LCR issu d'une DVE chez l'adulte. Il retrouve un ratio SSC_{LCR}/SSC_{LIB} proche de 1, confirmant la diffusion passive du paracétamol chez l'homme dans le LCR. Cependant, ce résultat est en désaccord avec celui retrouvé lors d'une étude PBPK chez le rat, dans laquelle la moyenne des ratio des SSC des concentrations LCR sur celles plasmatiques était proche de 30%. Notre étude devra être complétée par une étude explorant la PK du paracétamol dans le liquide extracellulaire (LEC) cérébral afin de valider l'extrapolation à l'homme du modèle PBPK de diffusion passive développé chez le rat.

Mots clés: DVE, cérébro-lésé, paracétamol, pharmacocinétique