



**MASTER DE PHARMACOLOGIE**

# PHARMACOCINETIQUE ANALYTIQUE

Dr EFO K. Etienne  
Maitre assistant Pharmacologie  
UFR SPB/UFHB

# PLAN

**INTRODUCTION**

**I. CLASSIFICATION DES MODELES PHARMACOCINETIQUES**

**II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPORTIMENTALE**

**III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTALE**

**IV. INTERETS DE LA PHARMACOCINETIQUE EN THERAPEUTIQUE**

**V. PHARMACOCINETIQUES ET MODES D'ADMINISTRATION**

**CONCLUSION**

# INTRODUCTION

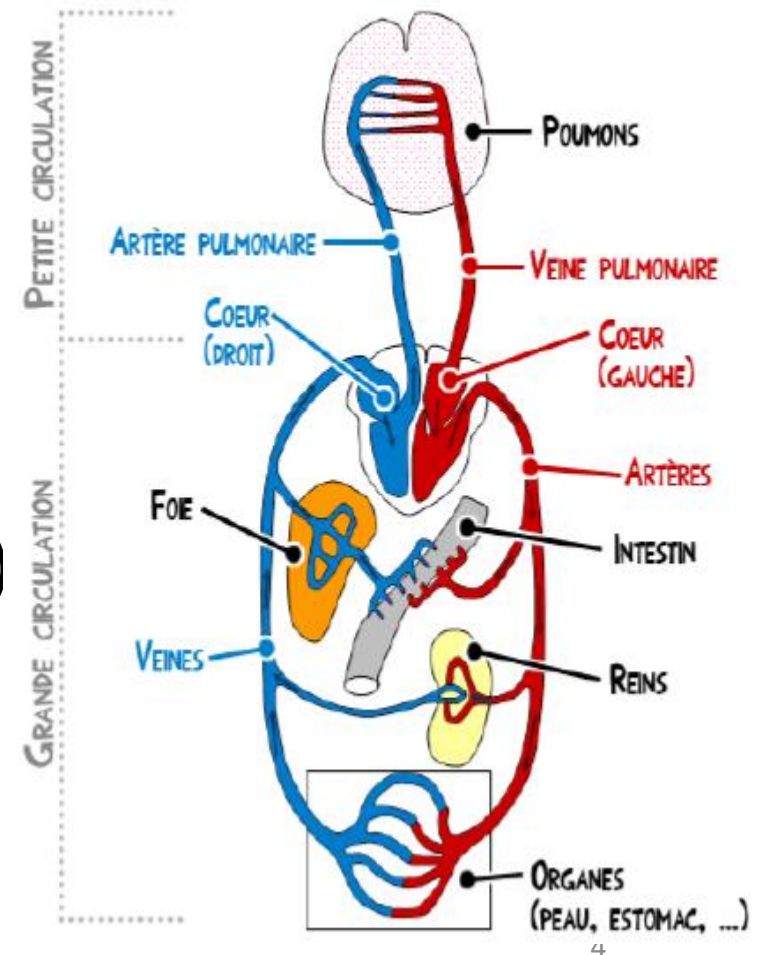
- Approche d'étude : description du devenir du médicaments par des modèles virtuels
- Prédiction de la concentration : équations mathématiques et courbes graphiques  $C = f(t)$

# INTRODUCTION

## Pharmacocinétique descriptive

➤ *Parcours du médicament dans l'organisme : 4 étapes*

- **Etape 1** : circulation veineuse de retour (résorption, effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique)
- **Etape 2** : circulation cœur-poumons (petite circulation)
- **Etape 3** : circulation artérielle (grande circulation)
- **Etape 4** : distribution tissulaires (tissus : accepteurs, cibles, d'élimination)



# INTRODUCTION

➤ *Etudes pharmacocinétiques : 3 étapes*

✓ Etape 1 : **absorption**

Paramètres d'absorption : biodisponibilité,  $C_{\max}$  ;  $T_{\max}$

✓ Etape 2 : **distribution** sanguine et tissulaire

Paramètre de distribution : Volume distribution

✓ Etape 3 : **élimination**

Paramètres d'élimination : demi-vie, clairance

# INTRODUCTION

## Existence d'équations mathématiques permettant de suivre:

- Vitesse de variation de la quantité (Q) d'une substance dans un milieu en fonction du temps = **Équation différentielle de type** :

$$\frac{dQ}{dt} = -kQ$$

**dQ/dt** : vitesse de la variation

**signe (-)** : indique diminution de la substance dans le milieu

**k** : constante de proportionnalité

# INTRODUCTION

- Transformation de l'équation différentielle en **équation exponentielle** (interprétation peu aisée) et **logarithmique** (interprétation aisée) :

$$Q = Q_0 e^{-kt} \quad Q_0 : \text{quantité de médicament au temps } t_0$$

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Ln } Q & = & \text{Ln } Q_0 & - & k_e t & \text{ ou } & \log Q = \log Q_0 - (k_e/2,303)t \\ y & = & b & & ax & & y = b - ax \end{array}$$

# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

- Etude des modèles pharmacocinétiques : 2 classifications
  - ✓ selon **l'ordre des processus biologiques**
  - ✓ selon **la compartimentation de l'organisme**



# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Selon l'ordre des processus biologiques

### ❖ 1<sup>er</sup> Modèle : modèle linéaire (++++)

- Vitesse de transfert  $\frac{dQ}{dt}$  au travers des membranes est **proportionnelle** à la concentration ou à la quantité Q du médicament dans l'organisme selon la relation  $\frac{dQ}{dt} = -kQ$
- Absorption et/ou élimination  $\longrightarrow$  **cinétique d'ordre 1**

*lorsque la dose administrée est **doublée ou triplée***



*quantité absorbée ou éliminée **varie dans le même sens***

# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

## ❖ 2<sup>eme</sup> Modèle : modèle non linéaire (+)

- Vitesse de transfert  $\frac{dQ}{dt}$  au travers des membranes est **constante** quelque soit la concentration ou la quantité Q du médicament dans l'organisme
- Absorption et/ou élimination  $\longrightarrow$  **cinétique d'ordre 0**

Processus d'absorption et/ou d'élimination saturés



*NB : En général les processus biologiques de traversés des membranes suivent une cinétique d'ordre 1*

# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

2. Selon la compartimentation de l'organisme, On distingue 2 modèles :

- Modèle compartimental**
  - ✓ Modèle monocompartimental
  - ✓ Modèle bicompartimental
- Modèle physiologique**

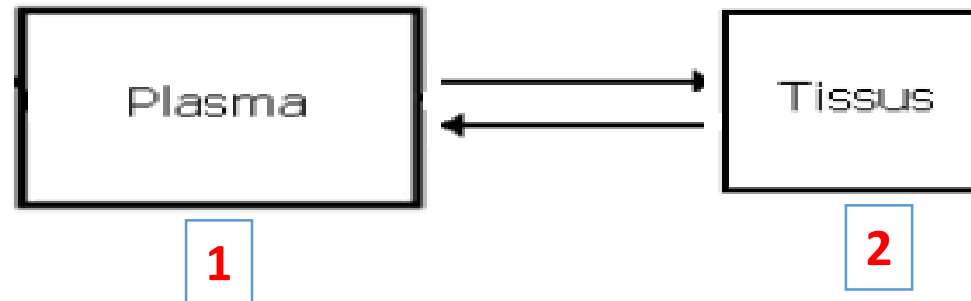
# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

❖ 1<sup>er</sup> Modèle : modèle compartimental : *modèle virtuel mais simplifié*

## Définition du compartiment :

Le compartiment est un volume fictif ou virtuel dans lequel le médicament se distribue :

- ✓ 1<sup>er</sup> compartiment  $\approx$  volume sanguin
- ✓ 2<sup>ème</sup> compartiment  $\approx$  ensemble de l'organisme hormis le sang



# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

- ❖ **1<sup>er</sup> Modèle : modèle compartimental : *modèle virtuel mais simplifié***
  - Distribution homogène du médicament dans l'organisme représenté virtuellement en 1, 2, voire 3 compartiments
    - ✓ compartiment 1 : compartiment central
    - ✓ compartiment 2 : compartiment périphérique superficiel
    - ✓ compartiment 3 : compartiment périphérique profond

# I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

## ❖ 2<sup>eme</sup> Modèle : modèle physiologique : *modèle plus réel, mais complexe*

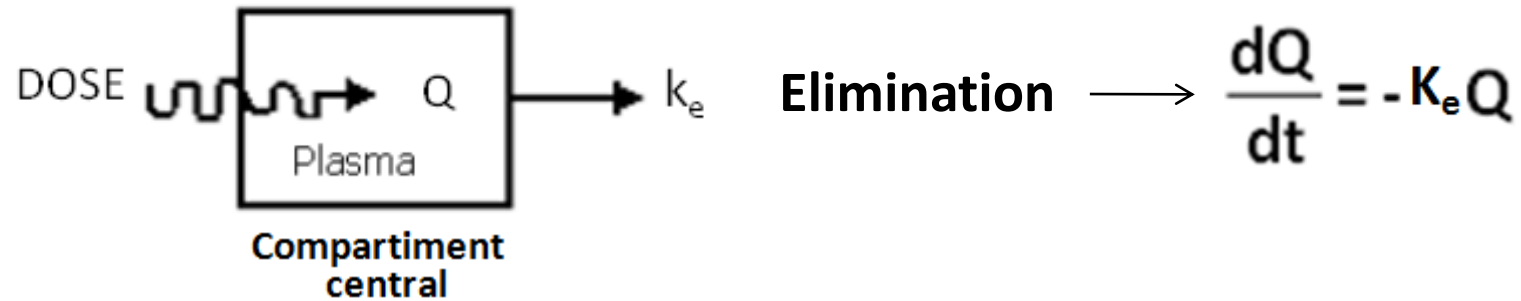
- Distribution homogène du médicament dans l'organisme en tenant compte des caractéristiques anatomophysiologiques des tissus et organes
- Nombres de compartiments = nombres tissus ou d'organes recevant réellement le médicament



❖ *NB : selon la compartimentation, le modèle compartimental est le plus simple pour l'étude du devenir du médicament*

# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

## 1. Administration unique intravasculaire

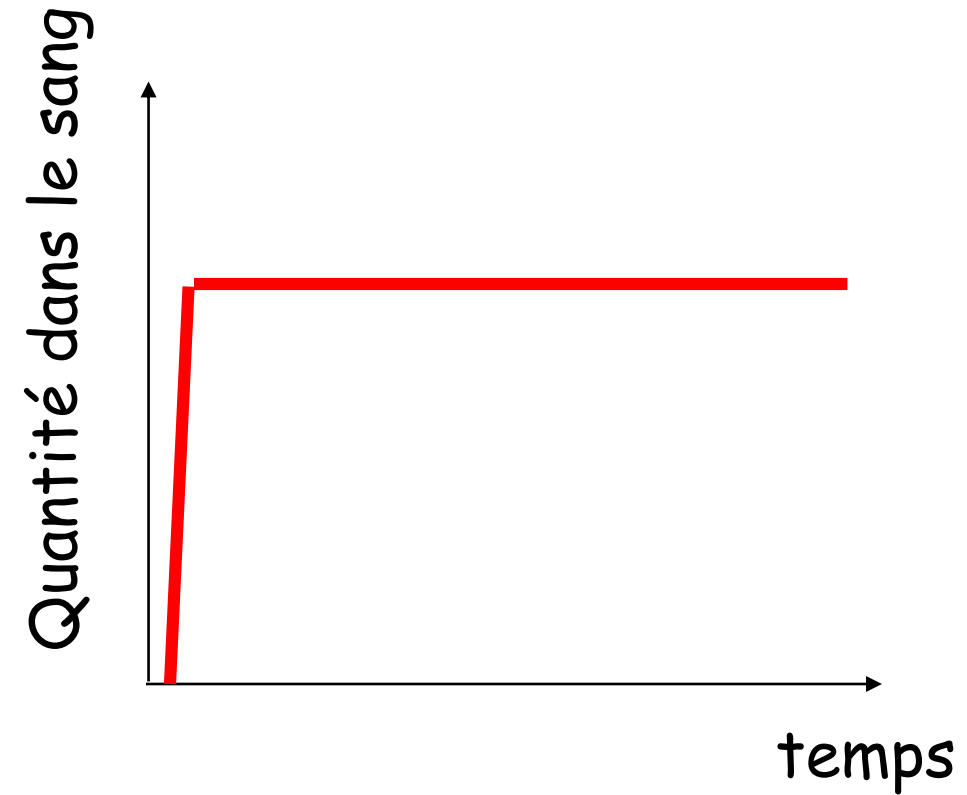
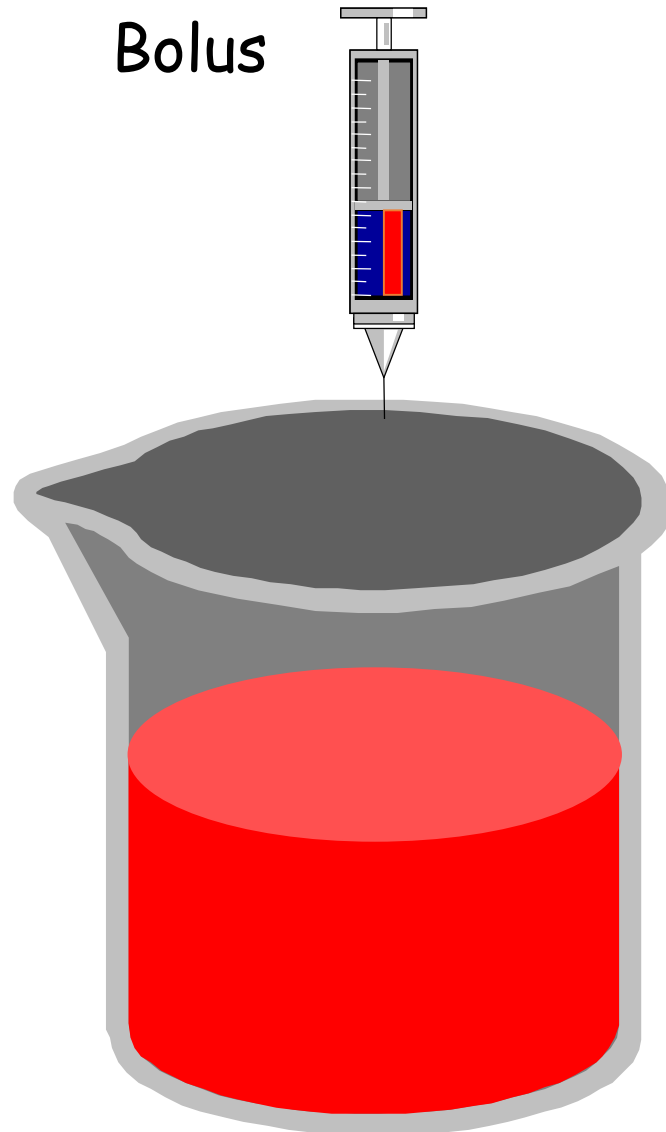


- Absence de biotransformation et de diffusion vers les tissus
- Elimination du médicament dans le temps : équation différentiel de type

$$\frac{dQ}{dt} = -K_e Q$$

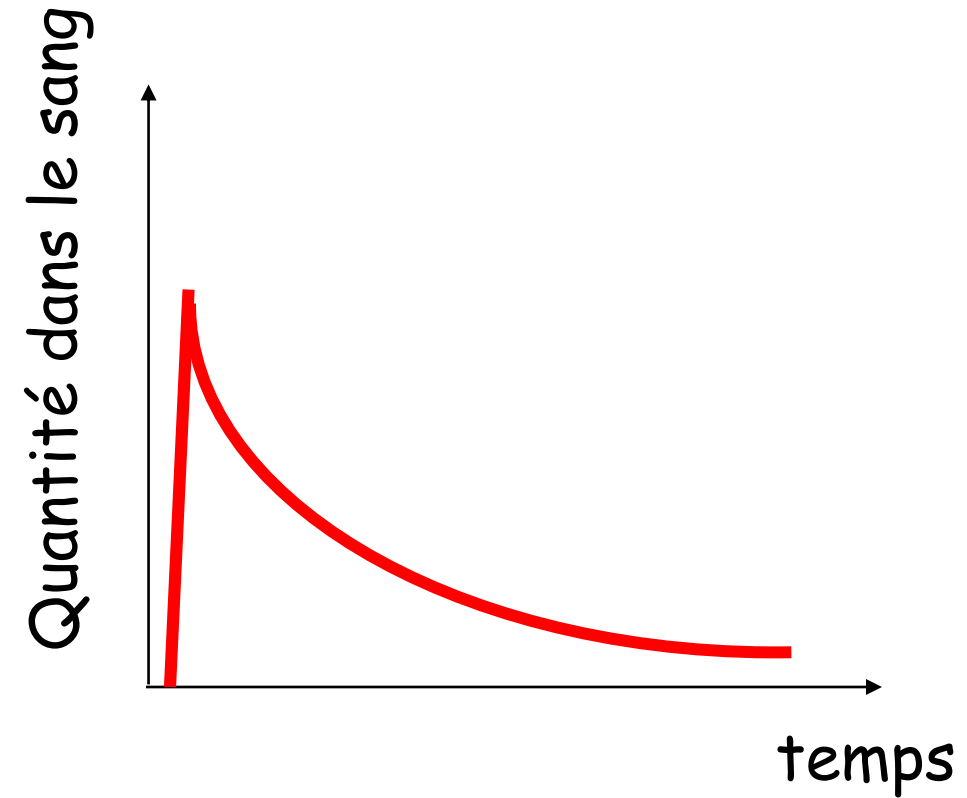
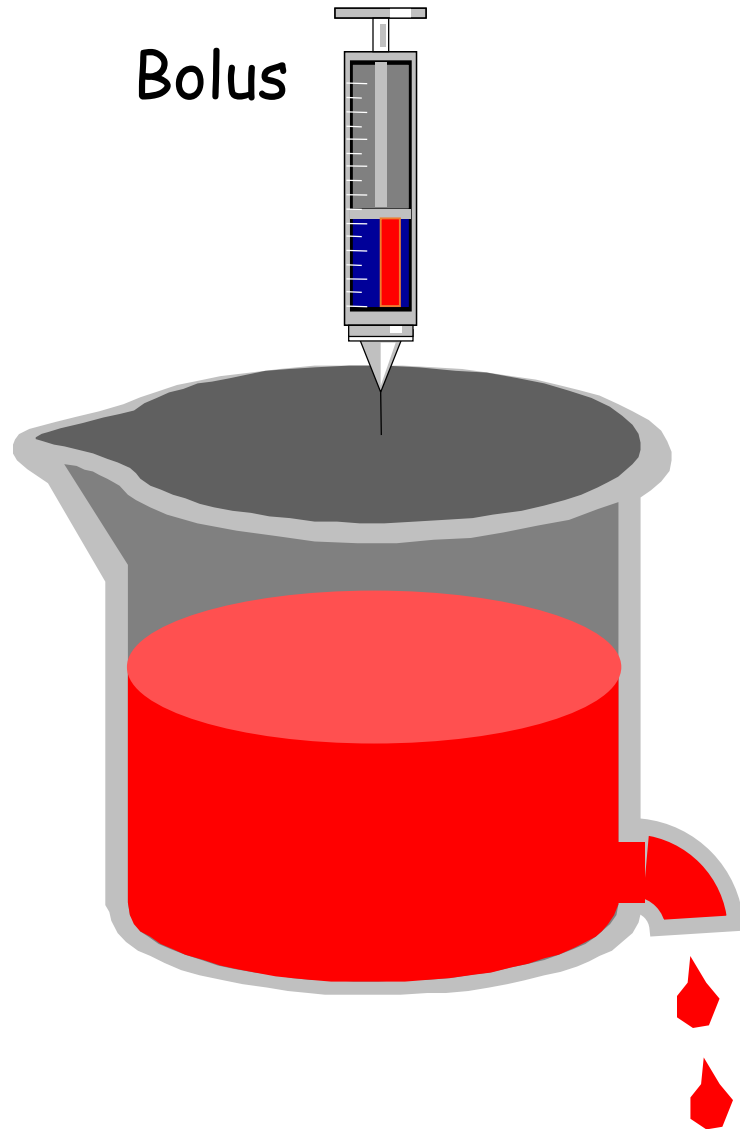
- $k_e$  : constant d'élimination

# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL



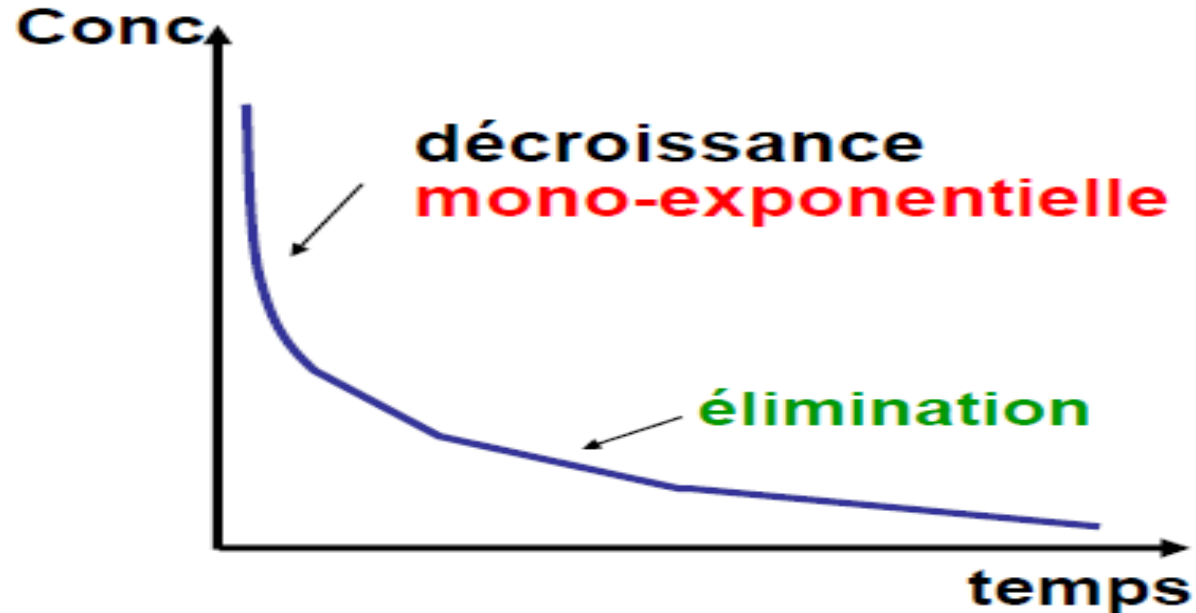


# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL



# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

Concentration du médicament : équation mathématique de type  
**mono exponentiel**



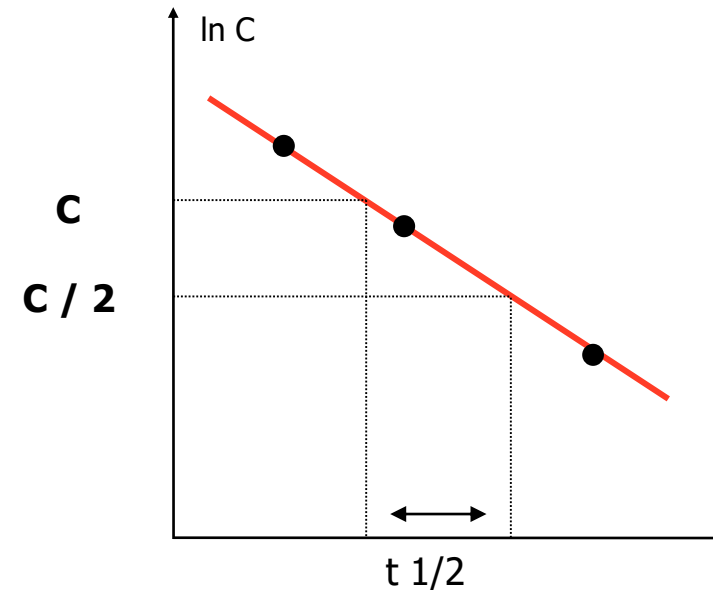
$$C = C_0 e^{-k_e t}$$

# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

La représentation graphique en coordonnées semi-logarithmiques permet de linéariser la courbe.

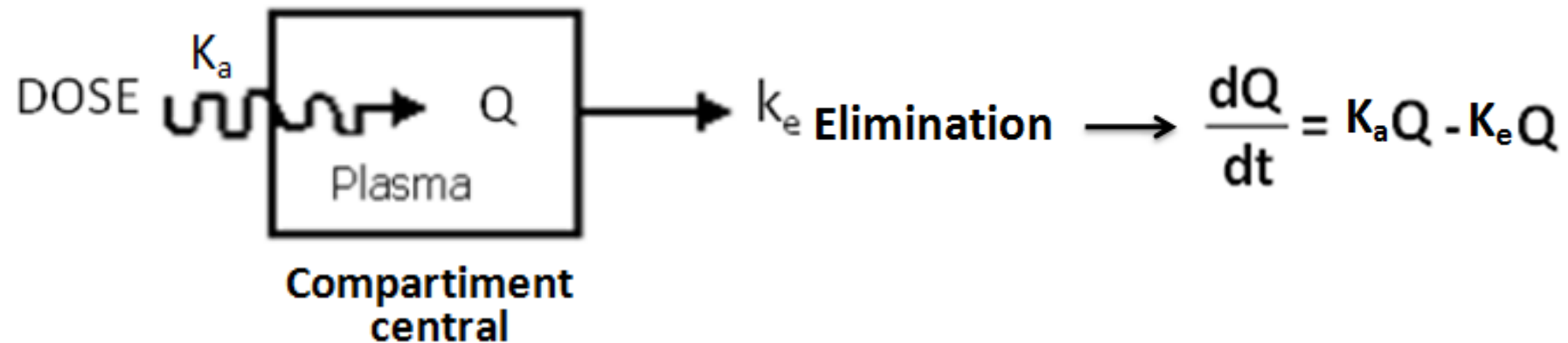
Plus que par sa constante de vitesse d'élimination, ce processus mono-exponentiel se caractérise par sa **demi-vie** ( $= t_{1/2}$ )

La demi-vie peut-être facilement calculée à partir du graphe des concentrations expérimentales ou extrapolée de  **$C_t = C_0 e^{-ket}$**



# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

## 2. Administration unique extravasculaire (PO, IM, SC, ID)

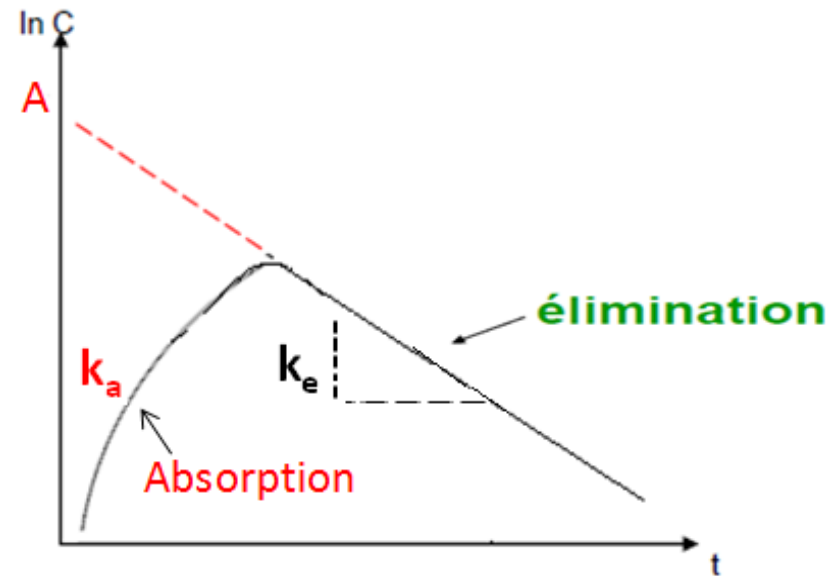
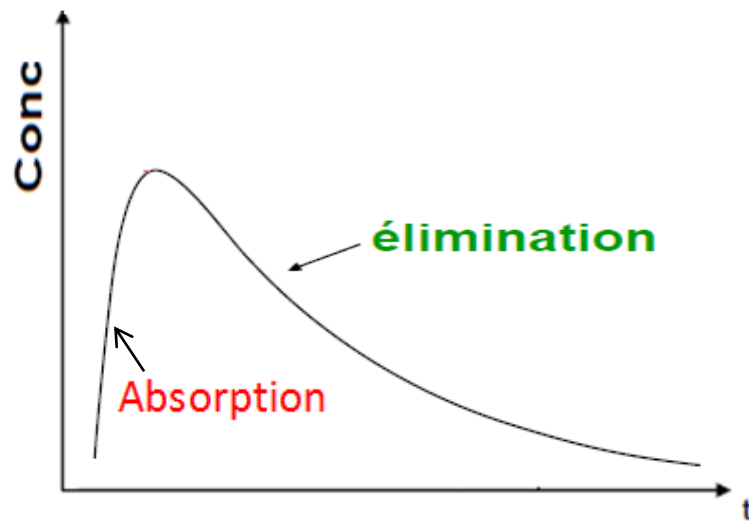


- Particularité : résorption préalable du médicament selon une constante d'absorption noté  $k_a$   $\longrightarrow$  élimination

# II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

Concentration du médicament : équation mathématique de type bi-exponentiel

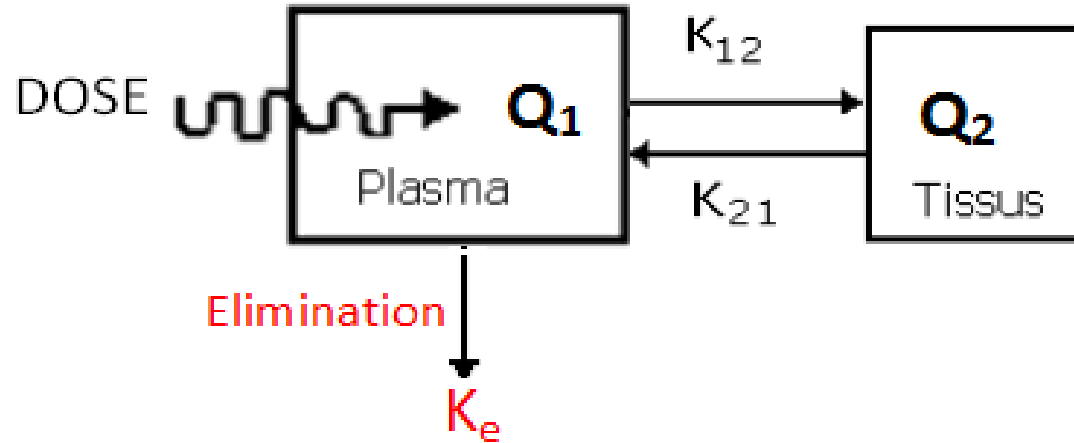
$$C = A e^{-k_e t} - A e^{-k_a t} \longrightarrow C_{(t)} = C (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$



**k<sub>a</sub>** Constante d'absorption

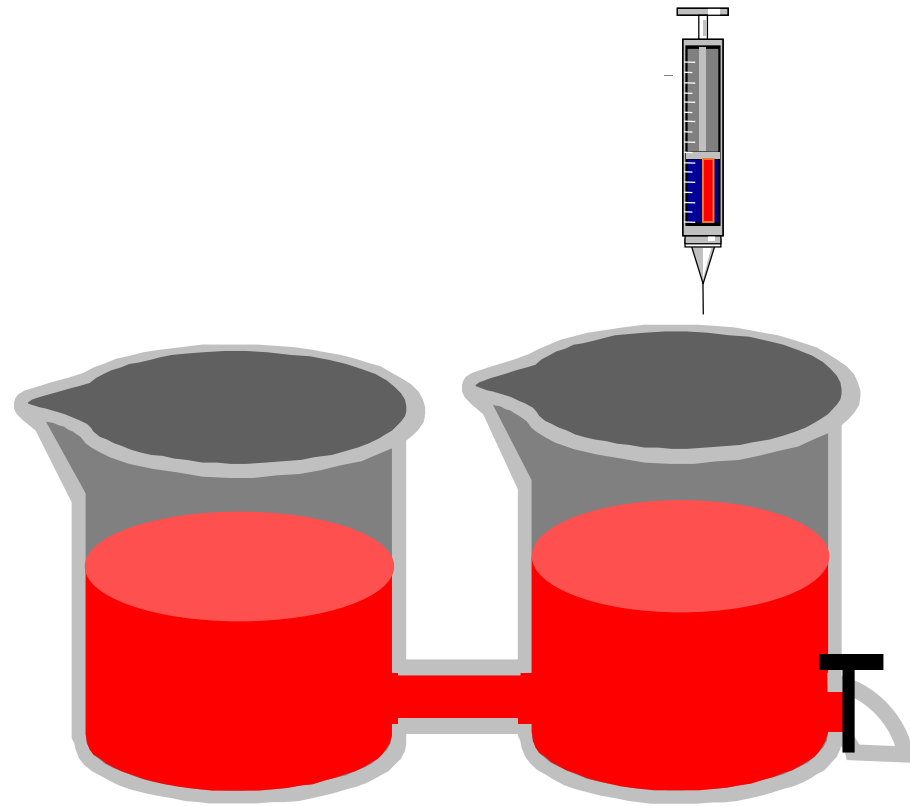
# III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL

## 1. Administration intravasculaire



- Particularité : processus de distribution et d'élimination uniquement à partir du compartiment central
- Echanges entre compartiment 1 et 2 : diffusion simple avec des constantes de transfert  $k_{12}$  et de contre transfert  $k_{21}$

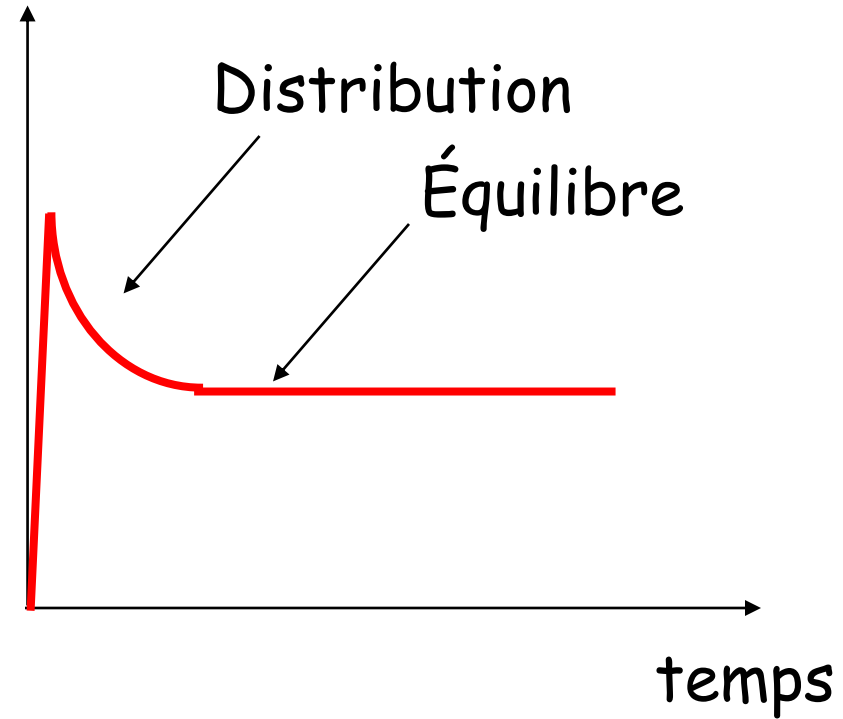
# III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL



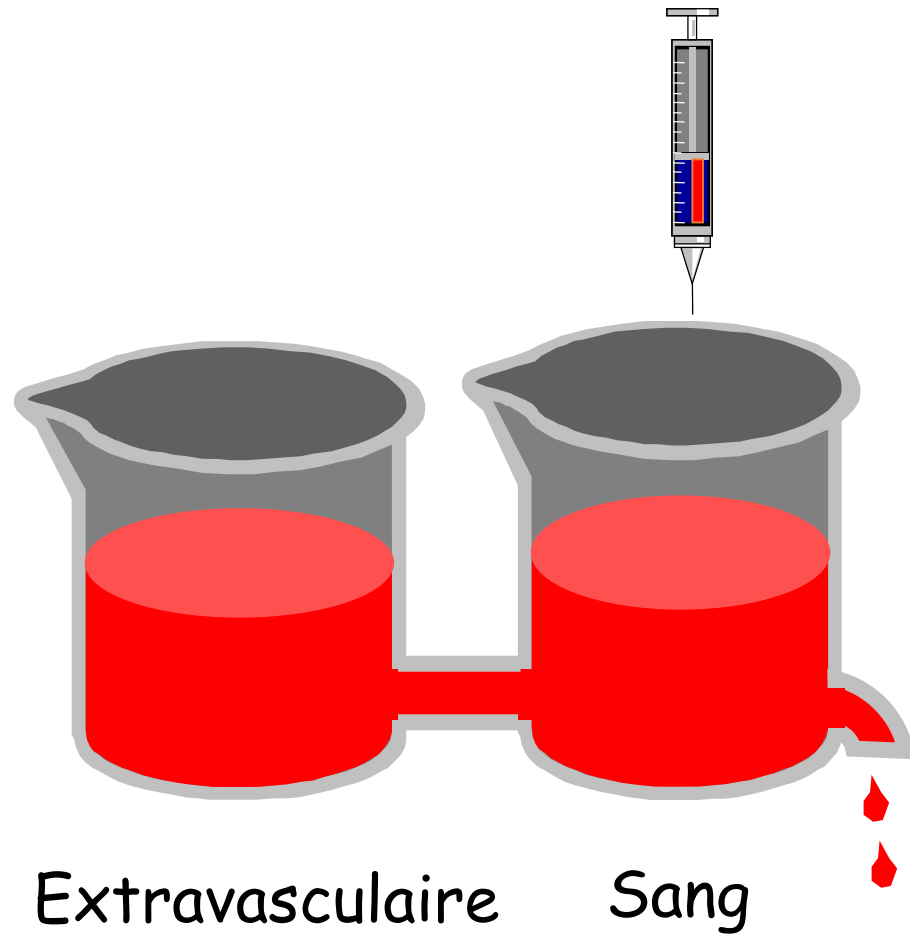
Extravasculaire

Sang

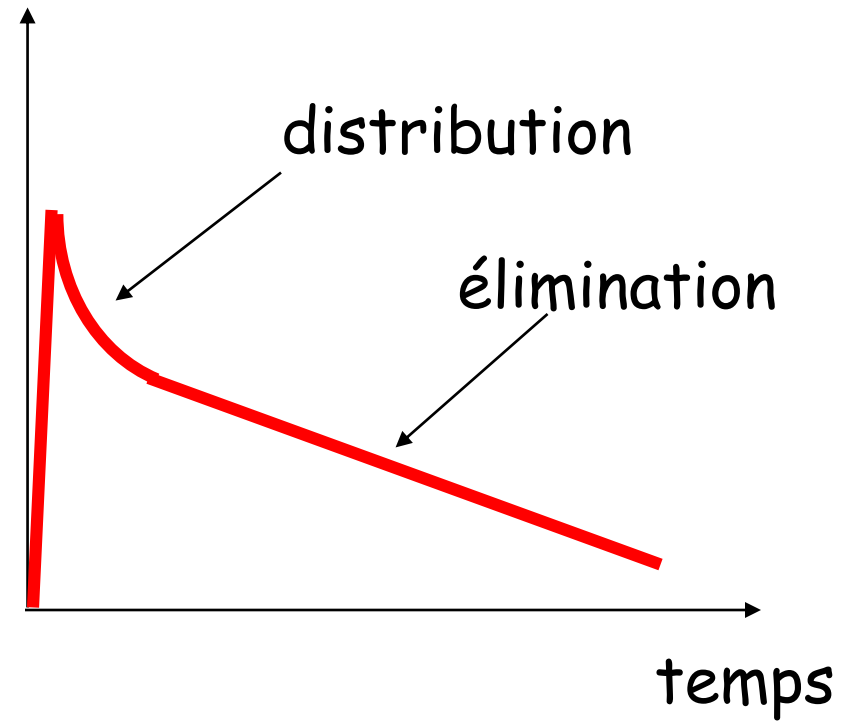
Quantité dans le sang



# III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL



Quantité dans le sang





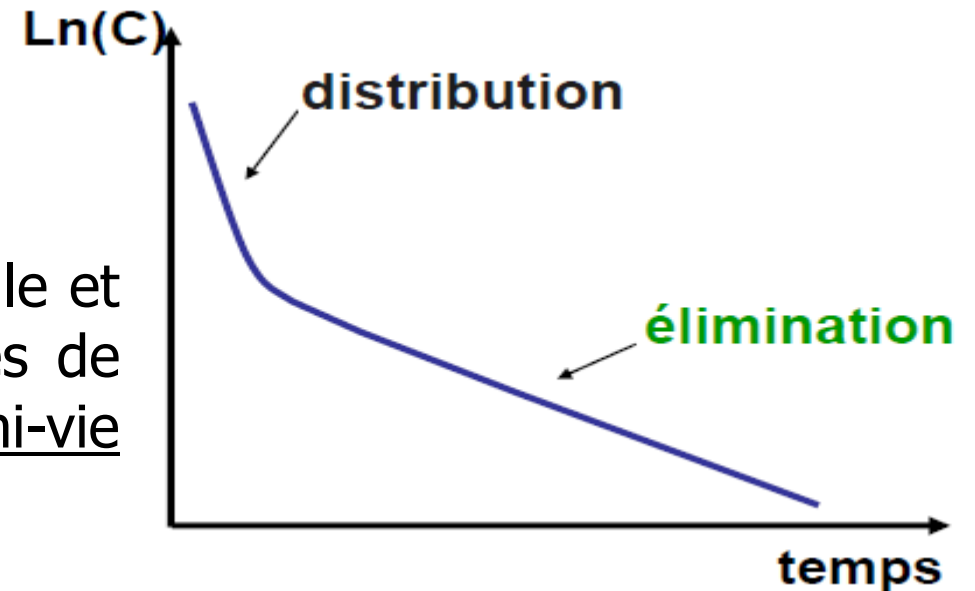
# III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL

Concentration du médicament : équation mathématique de type bi-exponentiel (on parle aussi de *décroissance biphasique*)

$$C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} \longrightarrow C_{(t)} = C (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

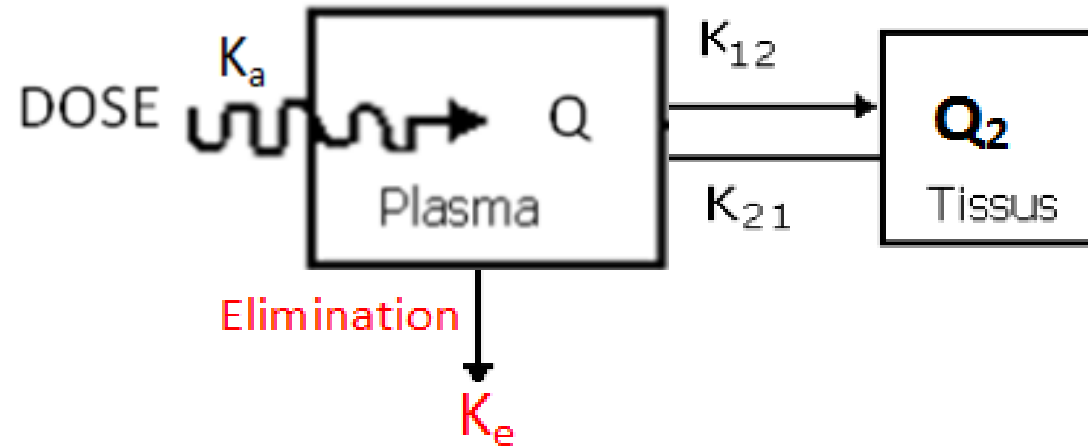
L'équation de la courbe est alors de type bi-exponentielle et où les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  sont les pentes des phases de distribution et d'élimination. Il leur correspond une demi-vie de distribution et une demi-vie d'élimination :

$$t_{1/2} (\alpha) = 0,693 / \alpha \quad \text{et} \quad t_{1/2} (\beta) = 0,693 / \beta$$



# III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL

## 2. Administration extravasculaire



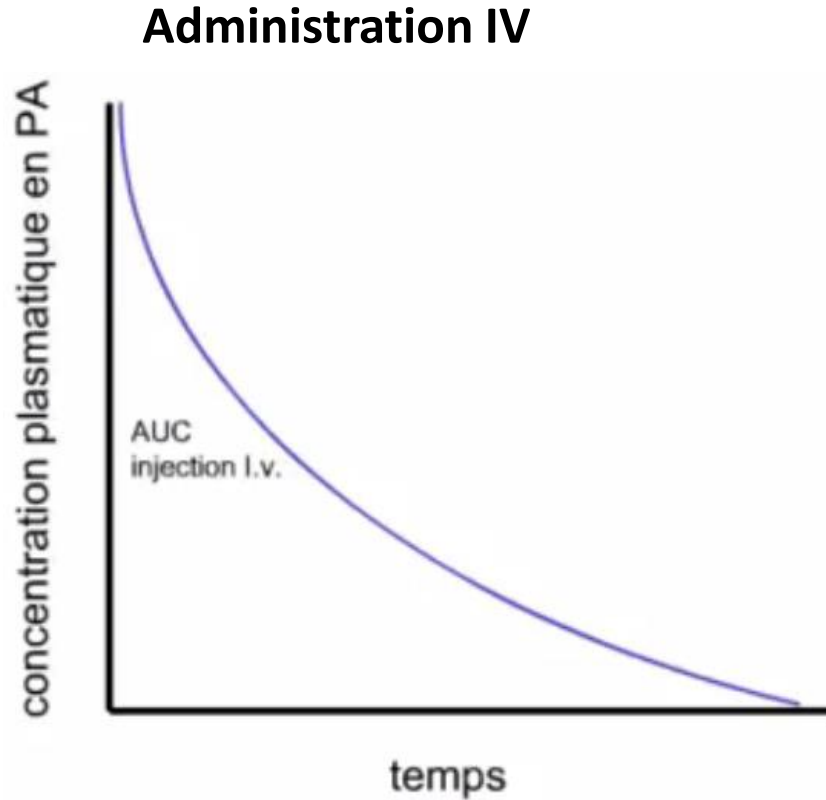
- Particularité : processus d'absorption, de distribution et d'élimination uniquement à partir du compartiment central
- Echanges entre compartiment 1 et 2 : diffusion simple avec des constantes de transfert  $k_{12}$  et de contre transfert  $k_{21}$

# IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

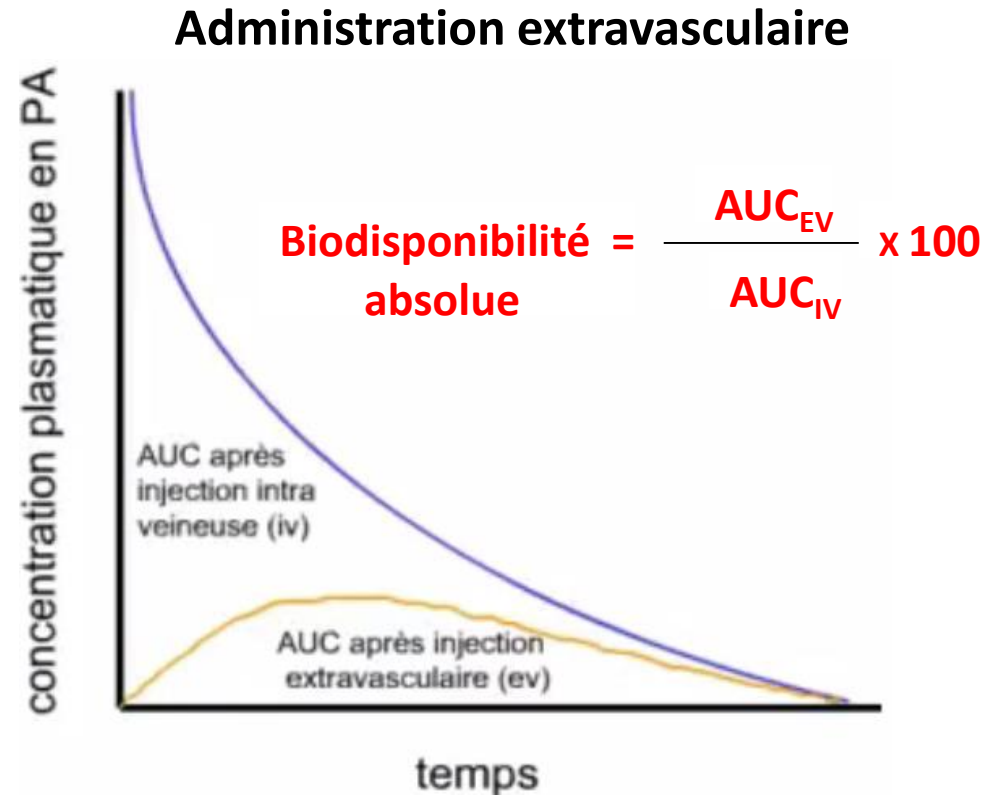
## 1. Paramètres d'absorption : Biodisponibilité (F)

- **Définition : fraction (F)** du PA qui atteint le compartiment central en tenant compte de la **vitesse** à laquelle le médicament atteint ce compartiment
- L'aire sous la courbe (AUC) : renseigne sur l'intensité de la résorption et l'efficacité thérapeutique du médicament

- Biodisponibilité absolue



**Biodisponibilité 100%**



**Biodisponibilité varie entre 0 et 100%**

- **Biodisponibilité relative :**

$$\text{Biodisponibilité relative} = \frac{\text{AUC}_{\text{gel}}}{\text{AUC}_{\text{comp}}} \times 100$$

- ✓ Comparaison 2 formes galéniques du médicament administrés par la même voie (ex : comprimé vs gélule)
- ✓ Comparaison un médicament générique au médicament de référence (**notion de bioéquivalence**)

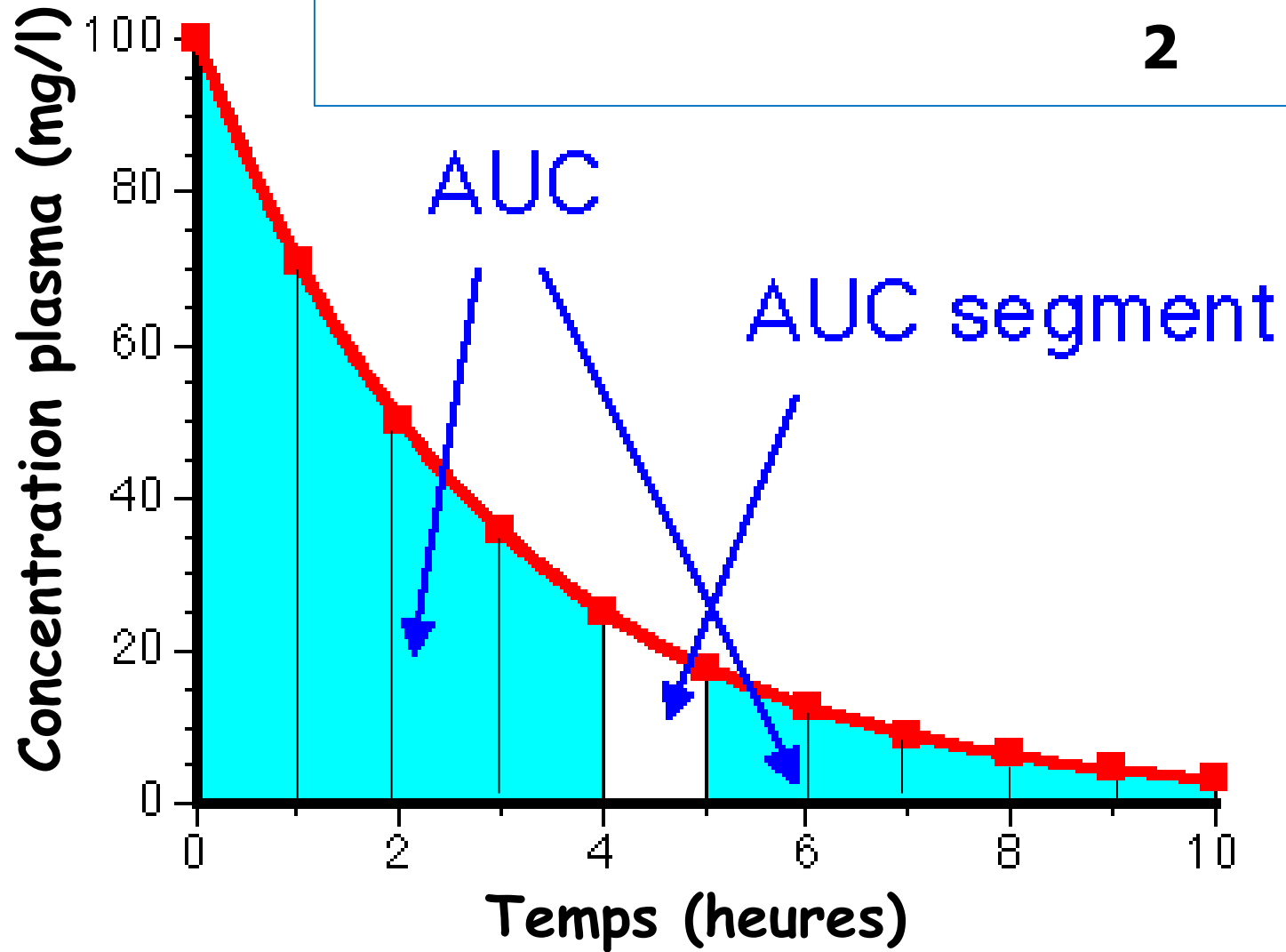
# **Aire sous la courbe (SSC ; AUC)**

- Surface délimitée par les axes du graphe et la courbe des concentrations.
- Peut-être calculée sur un intervalle de temps déterminé ou extrapolé à l'infini.
- **Correspond à la quantité de médicament qui est passée dans le sang.**
- Deux méthodes de calcul sont possibles :

**A) La plus simple: Méthode graphique dite des trapèzes:** consiste à découper la courbe expérimentale en autant de trapèzes qu'il existe de points expérimentaux

L'addition des trapèzes permet d'obtenir la SSC des points expérimentaux.

$$\text{Surface du trapèze} = \frac{(C1 + C2) \times (t2 - t1)}{2}$$



C = concentration  
t = temps

**B)** On peut également calculer mathématiquement la surface sous la courbe.

Elle représente l'intégrale de 0 à l'infini de l'équation exponentielle décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques. Dans le cas d'un modèle à deux compartiments :

$$C_t = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

$$AUC_{0\infty} = \int_0^{\infty} (A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}) dt$$

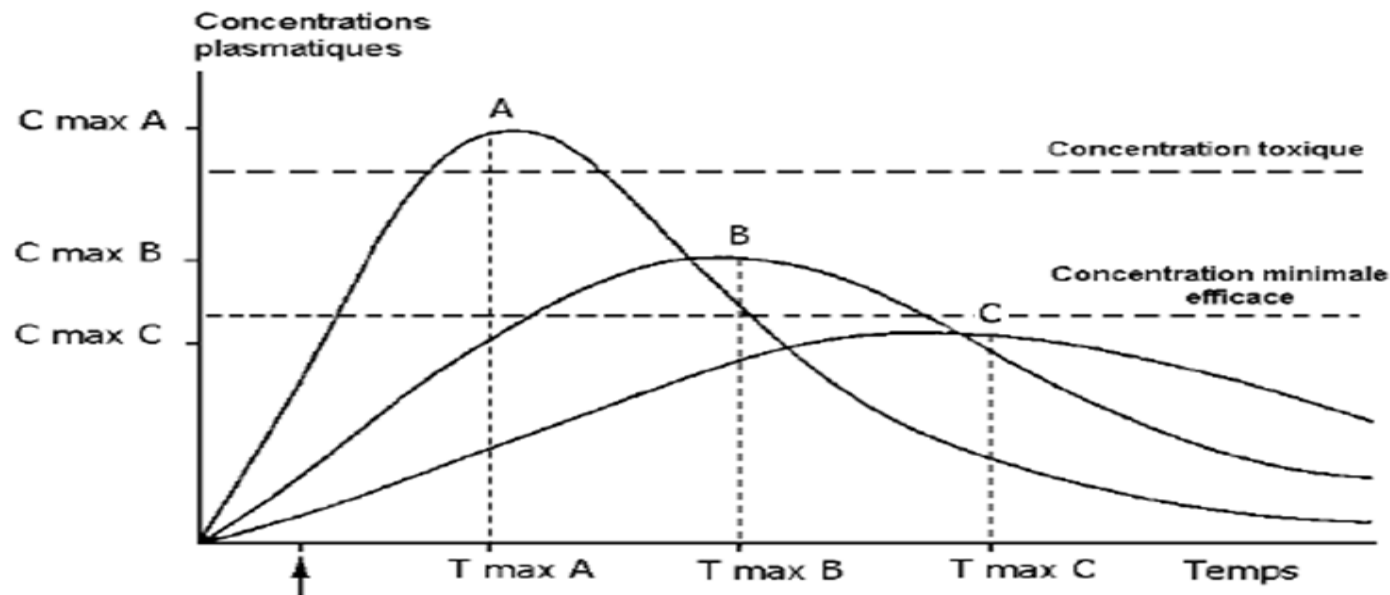
$$\mathbf{AUC_{0\infty} = A/\alpha + B/\beta}$$



# IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

## 1. Paramètres d'absorption : vitesse d'absorption ( $C_{max}$ et $T_{max}$ )

Définition : Temps ( $T_{max}$ ) nécessaire pour atteindre la concentration maximale ( $C_{max}$ )



Concentrations plasmatiques après administration de 3 formes galéniques différentes

Quantités biodisponibles identiques mais concentrations maximales et temps pour obtenir ces concentrations différentes

$$C_{max_A} > C_{max_B} > C_{max_C}$$



**Forme B plus appropriée**

# IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

## 2. Paramètres de distribution

### Volume de distribution ( $V_d$ ) :

- **Définition** : volume **apparent** de distribution ( $V_d$ ) est un volume théorique, virtuel dans lequel le médicament se répartit pour que la concentration plasmatique soit égale à celle des tissus

$$V_d = \frac{\text{Dose (quantité de médicament administrée)}}{C_o \text{ (concentration plasmatique)}}$$

- Définit l'importance de la distribution dans les tissus

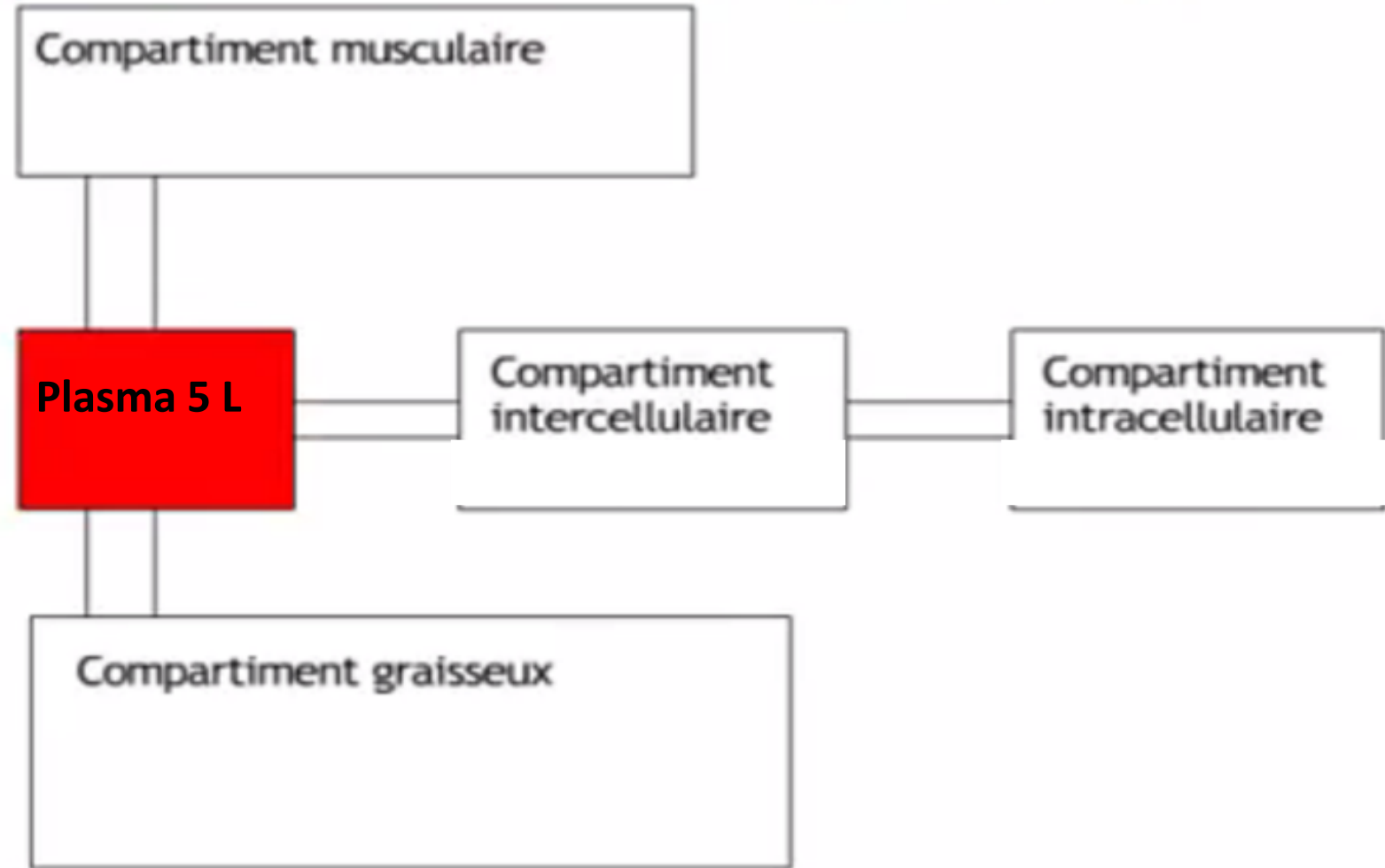
- **Exemple 1 :**

**Substance A :**

**Dose : 100mg**

**$C_0$  : 20 mg/ml**

**Vd : 5 ml/kg**



**Vd petit : PA ou médicament se limite au compartiment sanguin**

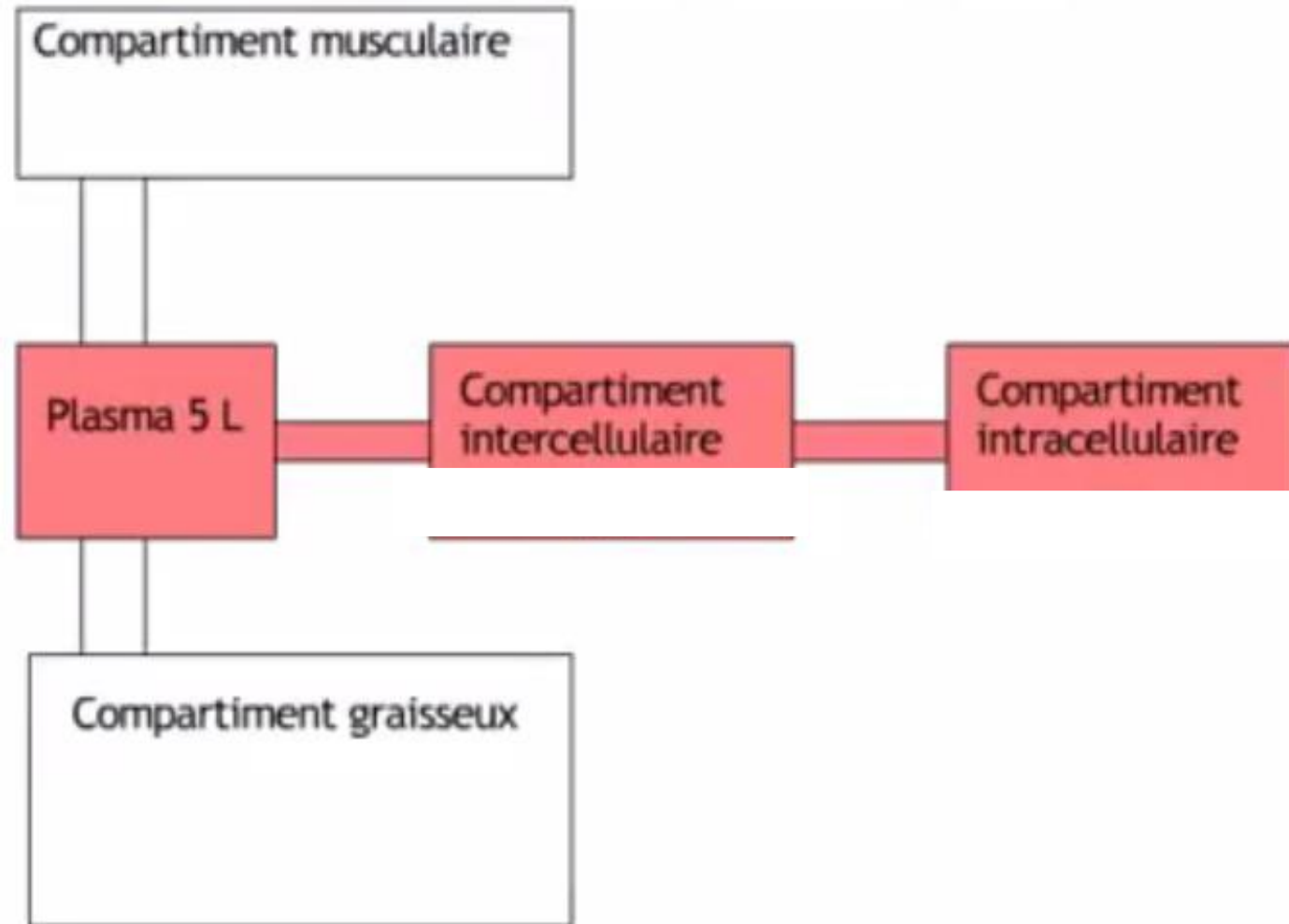
- **Exemple 2 :**

Substance B :

Dose : 100mg

$C_0$  : 2,2 mg/ml

**Vd : 45,45 ml/kg**



**Vd grand : PA ou médicament se répartit dans plusieurs compartiments**

$[M]_{\text{plasmatique}} \nearrow$

$V_d \searrow$

médicament  
diffuse peu et se  
limite au  
compartiment  
plasmatique

$[M]_{\text{plasmatique}} \searrow$

$V_d \nearrow$

médicament diffuse  
bien au niveau  
plasmatique et  
tissulaire

## 2. Paramètres de distribution

### Volume de distribution ( $V_d$ ) :

$V_d$  utilisé par le prescripteur pour déterminer  $Q$  permettant d'obtenir  $C$  en administration I.V. directe

#### Exemple : Gentamicine I.V.

- Concentration de  $C = 8 \text{ mg/l}$
- Patient de 70 kg
  - Distribution homogène dans le liquide extracellulaire, sans se lier aux protéines plasmatiques ou tissulaires, et sans pénétrer dans les cellules.
  - $V_d \approx$  volume extracellulaire = 0,2 l/kg, soit 14 l pour 70 kg.
- $A = C_0 V_d = 8 \times 14 = 112 \text{ mg.}$

# IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

## 3. Paramètres d'élimination

### □ Demi-vie ( $T_{1/2}$ ) :

- **Définition** : la demie vie d'élimination est le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration du médicament dans le sang ( $C \rightarrow \frac{C}{2}$ )
- déterminer le nombre de prise du médicament par 24h

# IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

Si la demi-vie est très employée en pharmacocinétique car facile à calculer et "parlant", il ne faut pas oublier que c'est cependant un paramètre secondaire, **car la demi-vie ne reflète pas seulement l'élimination du médicament mais aussi sa distribution.**

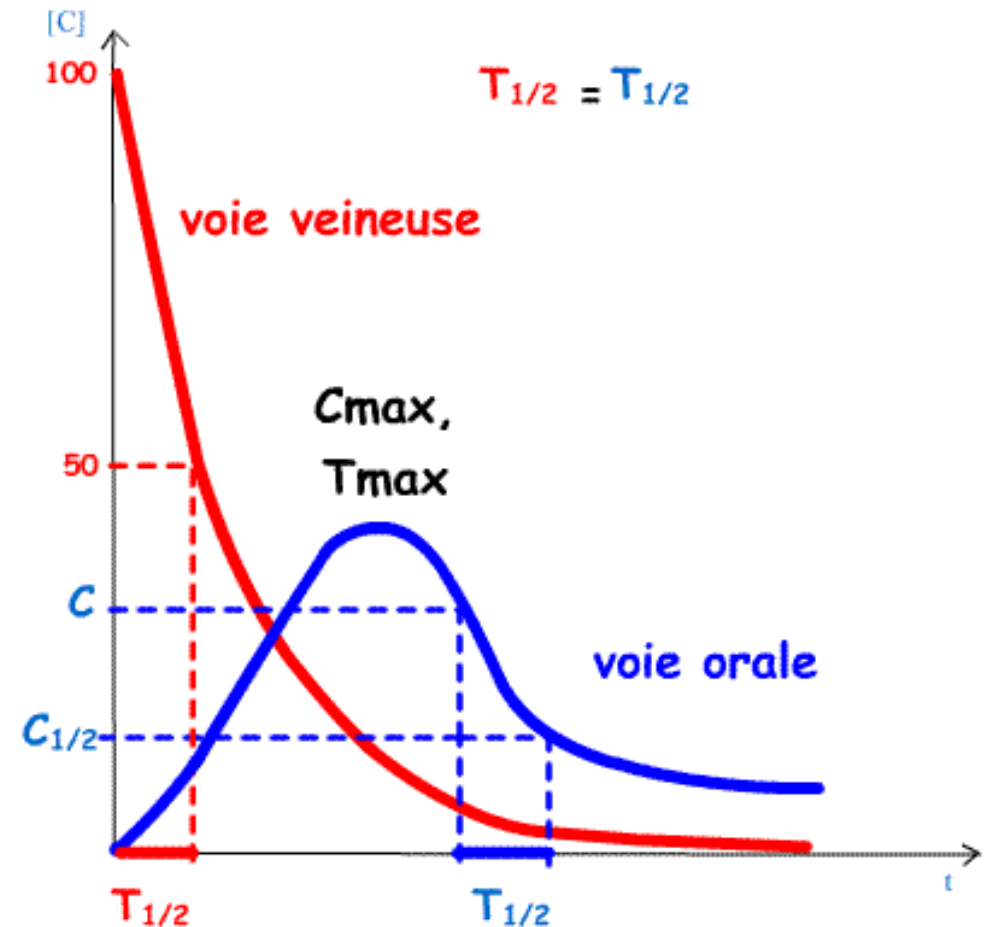
On montre en effet que la formule générale de la demi-vie est :

$$t^{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Cl_t} = \frac{0,693}{k_e}$$



# IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

- La demi-vie plasmatique est indépendante de la voie d'administration



## ☐ Clairance :

- **Définition** : Volume sanguin complètement épuré du médicament par unité de temps
- **Types** :
  - ✓ Clairance rénale ( $Cl_R$ )
  - ✓ clairance extrarénale ( $Cl_{ER}$ )

Clairance extrarénale = clairance métabolique (foie, bile)

- **Utilités** :
  - ✓ évaluation de la fonction rénale et hépatique
  - ✓ Ajustement des doses

**Calcul de la Clairance :** en (ml min<sup>-1</sup>) ou (l h<sup>-1</sup>) éventuellement / kg.

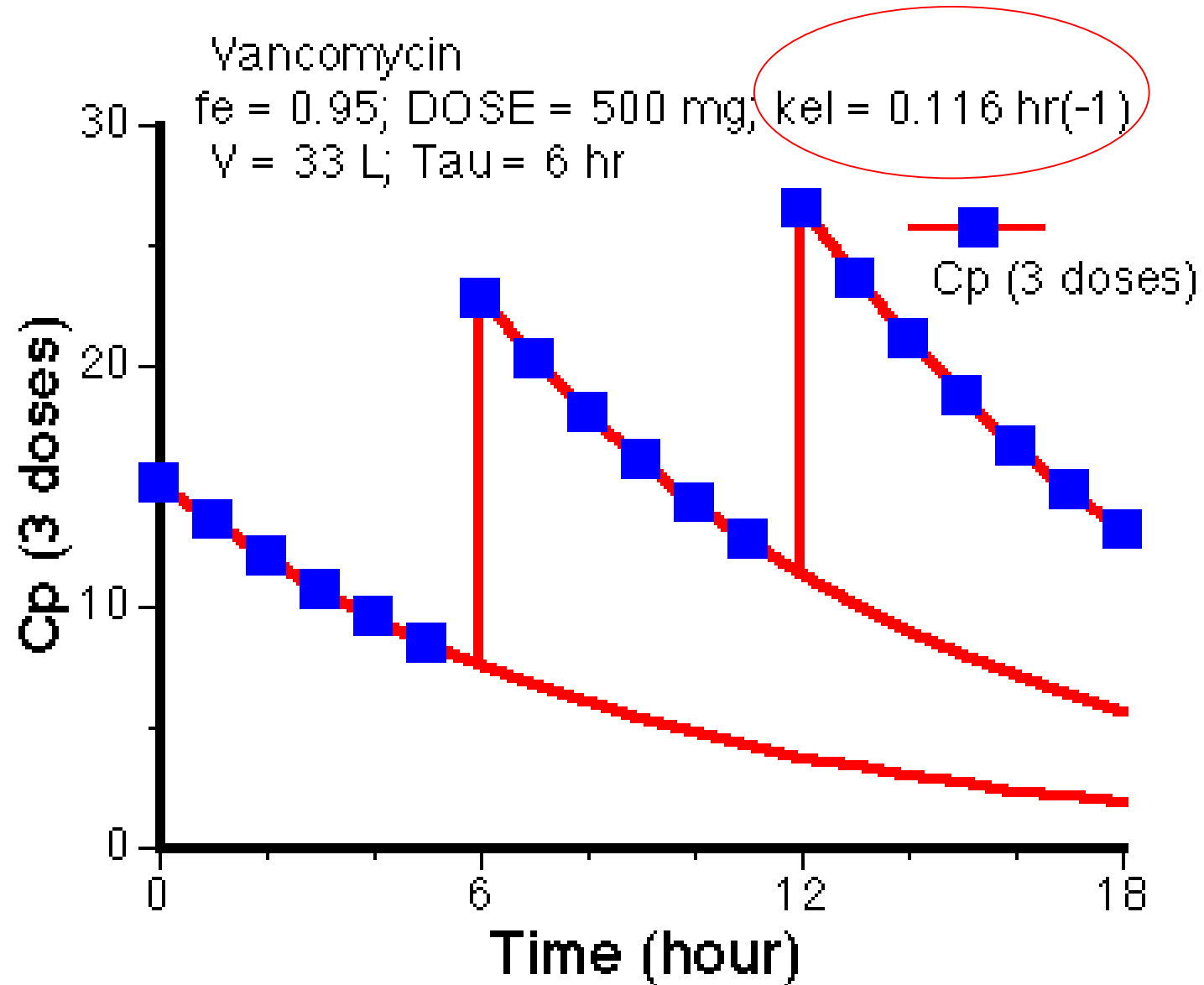
- **Administration du PA par voie IV :**  $\text{Clairance} = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}_{\text{IV}}}$
- **Administration du PA par voie orale :**  $\text{Clairance} = \frac{\text{Dose} \times F}{\text{AUC}_{\text{ORALE}}}$

Aussi: **Cl<sub>t</sub> = k<sub>e</sub> x V<sub>d</sub>**

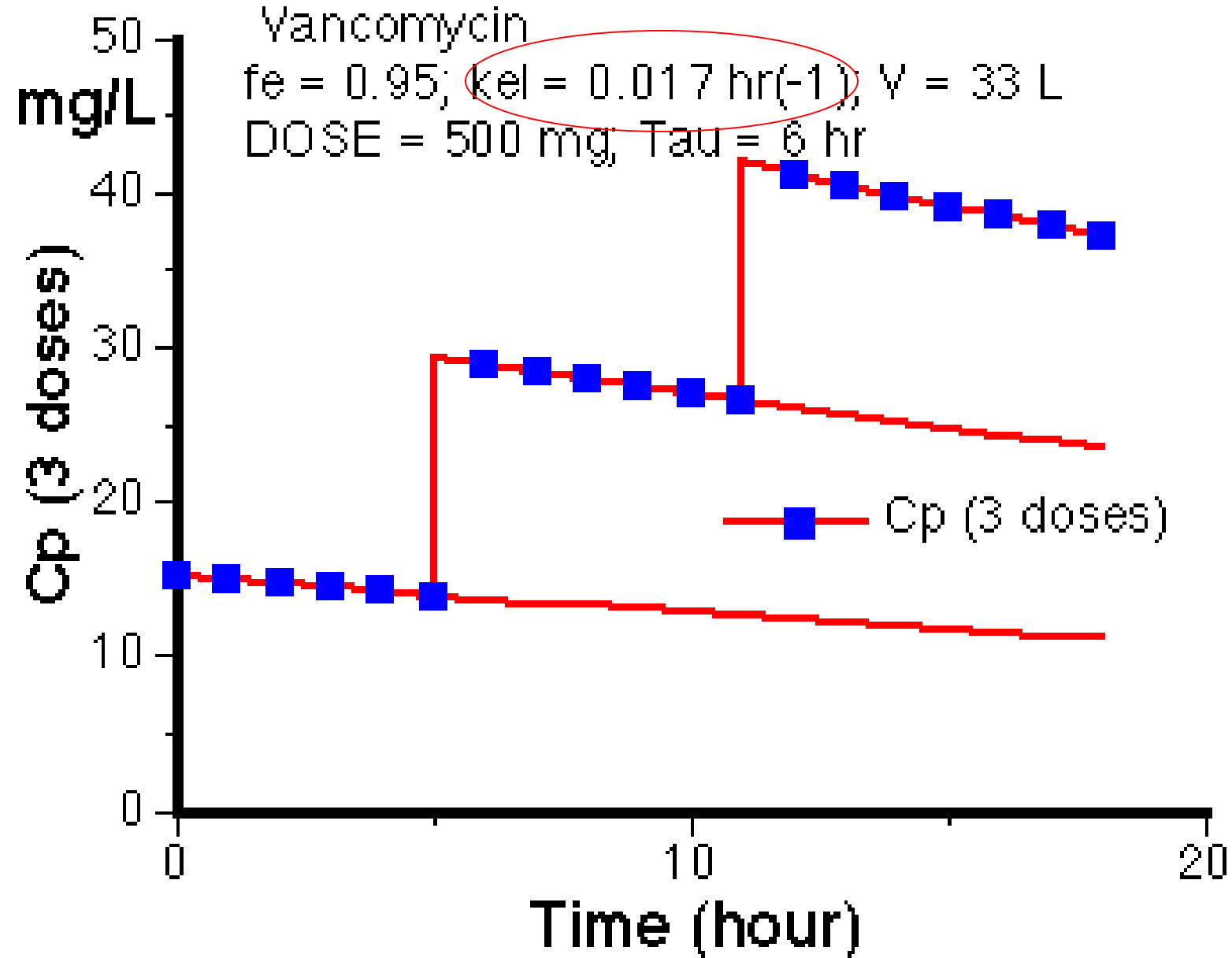
en effet  $t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$  donc **Cl<sub>t</sub> =  $\frac{0,693 \times V_d}{t_{1/2}}$**

comme  $t_{1/2} = 0,693/k_e$  on a bien  $Cl = k_e \times V_d$

# Cinétique de la vancomycine sujet normal



# Cinétique de la vancomycine Insuffisant rénal



# CONCLUSION

- **Existence de plusieurs modèles** : étude descriptive des paramètres pharmacocinétiques
- **Modèle linéaire compartimental** : virtuel mais mieux adapté
- **Utilités des paramètres pharmacocinétiques** : définition des modalités d'administrations :
  - ✓ Voie d'administration (IV, per os, sublinguale ...)
  - ✓ Forme galénique (comprimé, gélule...)
  - ✓ Posologie (poids, fonction rénale ou hépatique...)
  - ✓ Rythme d'administration (nombre de prise par VO, perfusion continue..)