



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

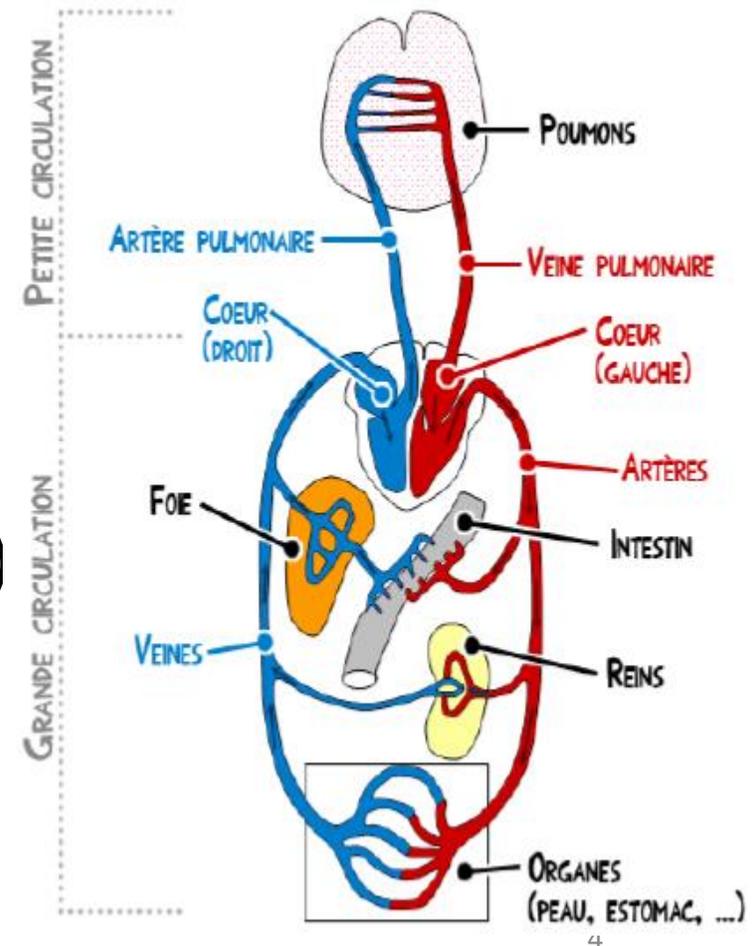
- Approche d'étude : description du devenir du médicaments par des modèles virtuels
- Prédiction de la concentration : équations mathématiques et courbes graphiques $C = f(t)$

INTRODUCTION

Pharmacocinétique descriptive

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

- **Etape 1** : circulation veineuse de retour (résorption, effet de 1^{er} 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^{er} 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^{eme} 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**

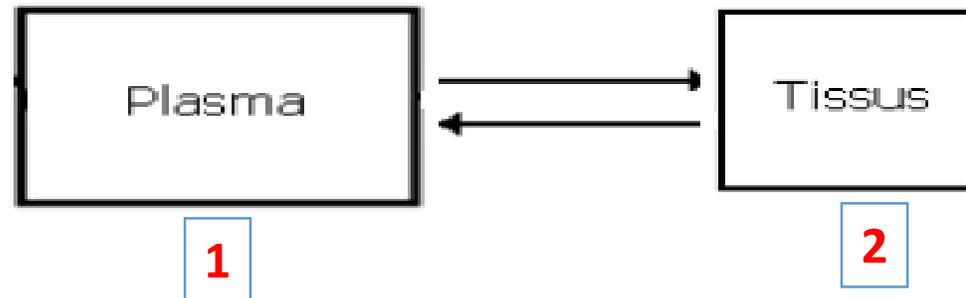
I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

❖ 1^{er} 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^{er} compartiment \approx volume sanguin
- ✓ 2^{ème} compartiment \approx ensemble de l'organisme hormis le sang



I. CLASSIFICATIONS DES MODELES PHARMACOCINETIQUES

- ❖ **1^{er} 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^{eme} Modèle : modèle physiologique : *modèle plus réel, mais complexe*

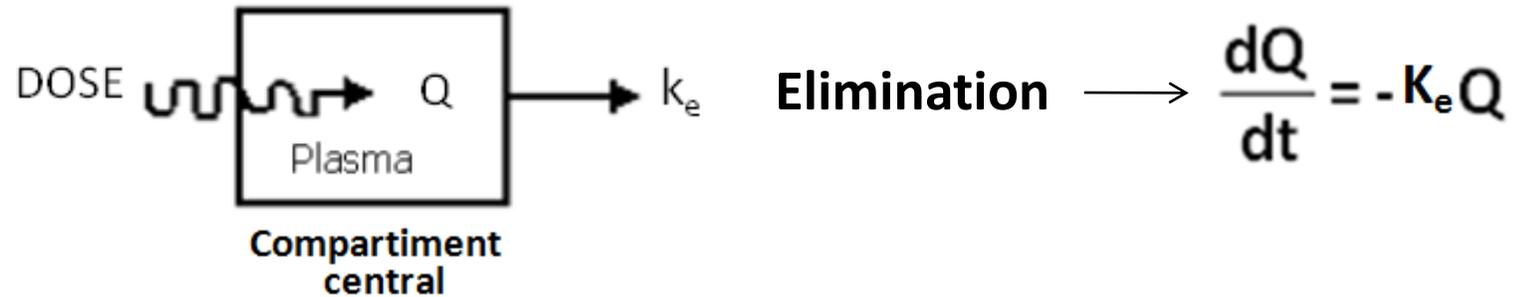
- Distribution homogène du médicament dans l'organisme en tenant compte des caractéristiques anatomophysiologiques des tissus et organes
- Nombres de compartiments = nombres tissus ou d'organes recevant réellement le médicament



❖ *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

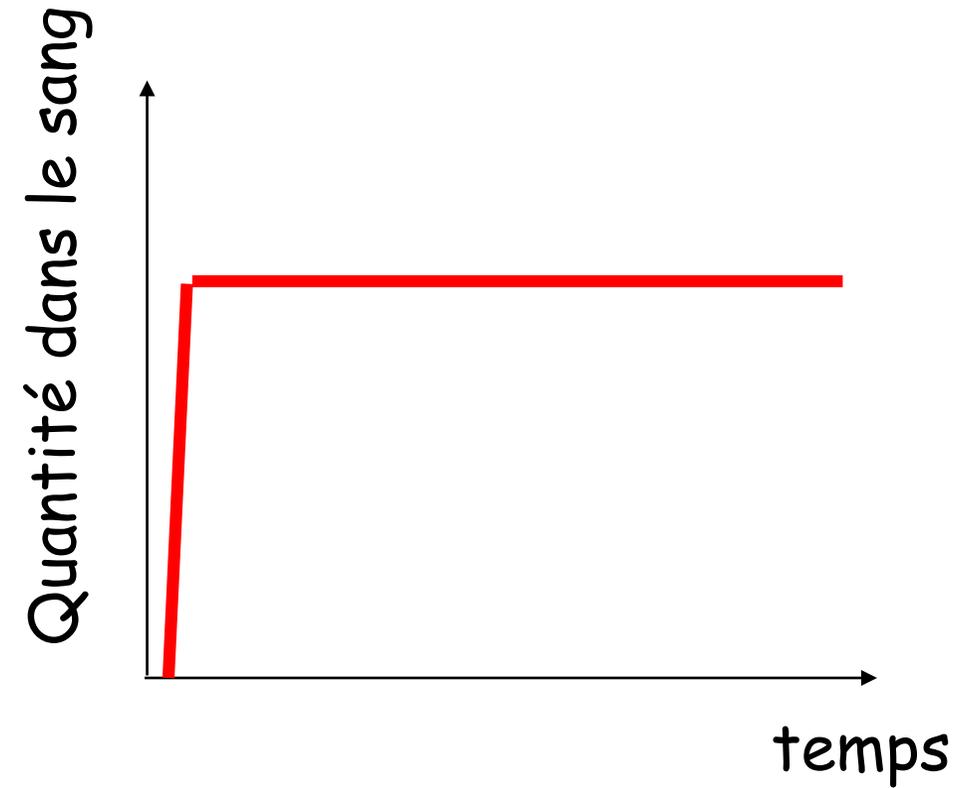
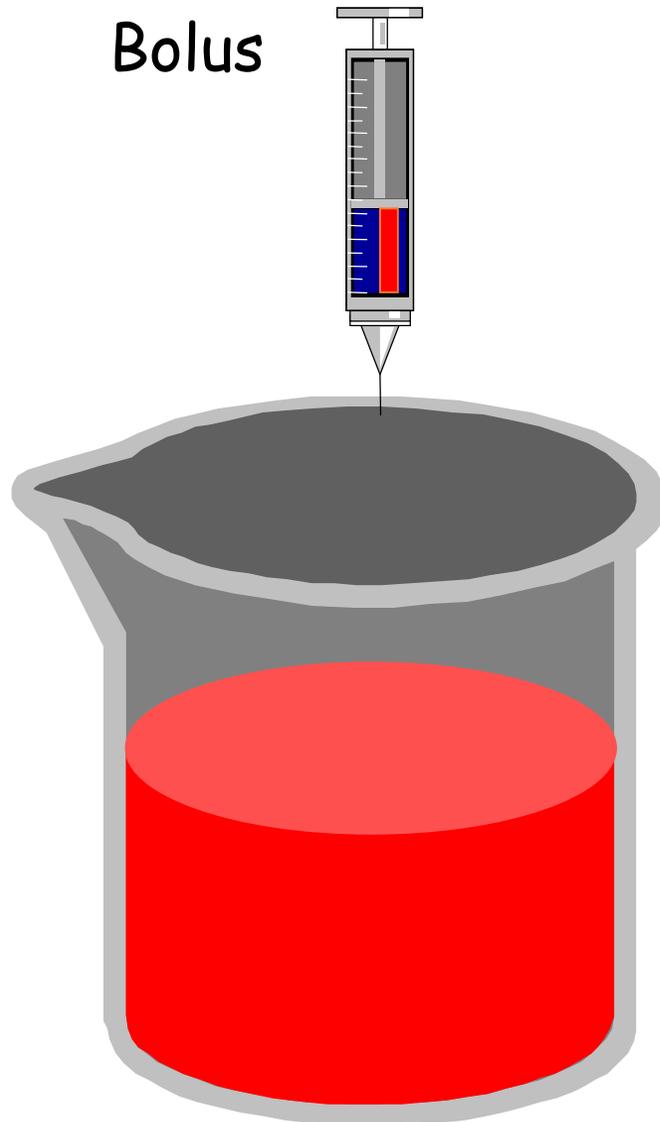


- Absence de biotransformation et de diffusion vers les tissus
- Elimination du médicament dans le temps : équation différentiel de type

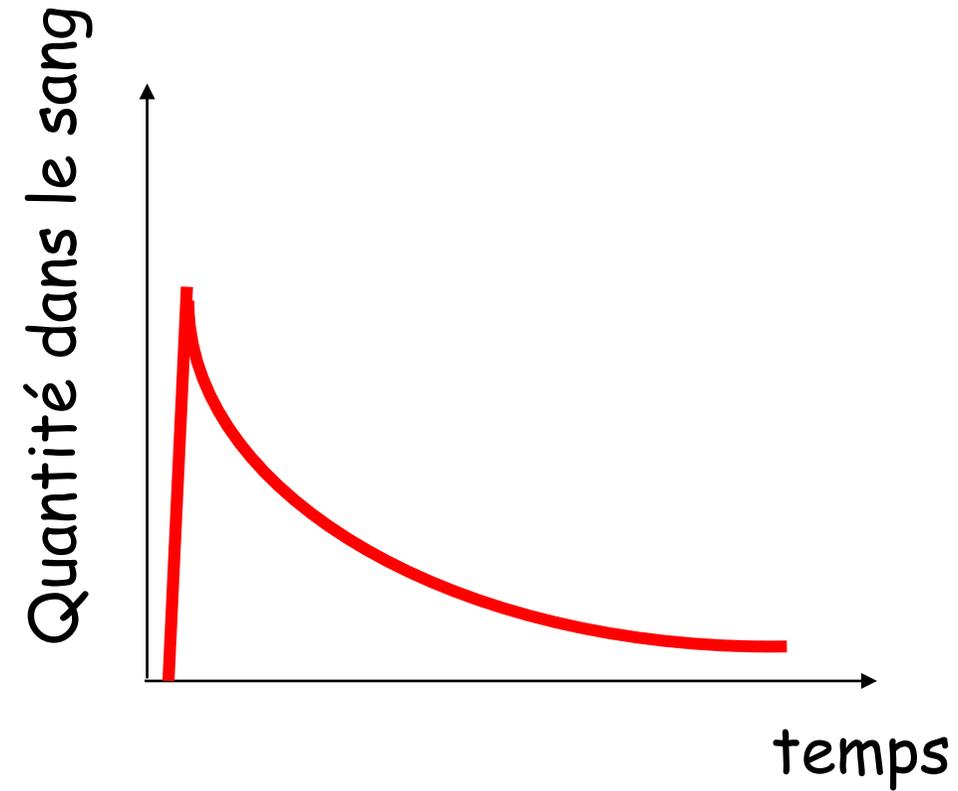
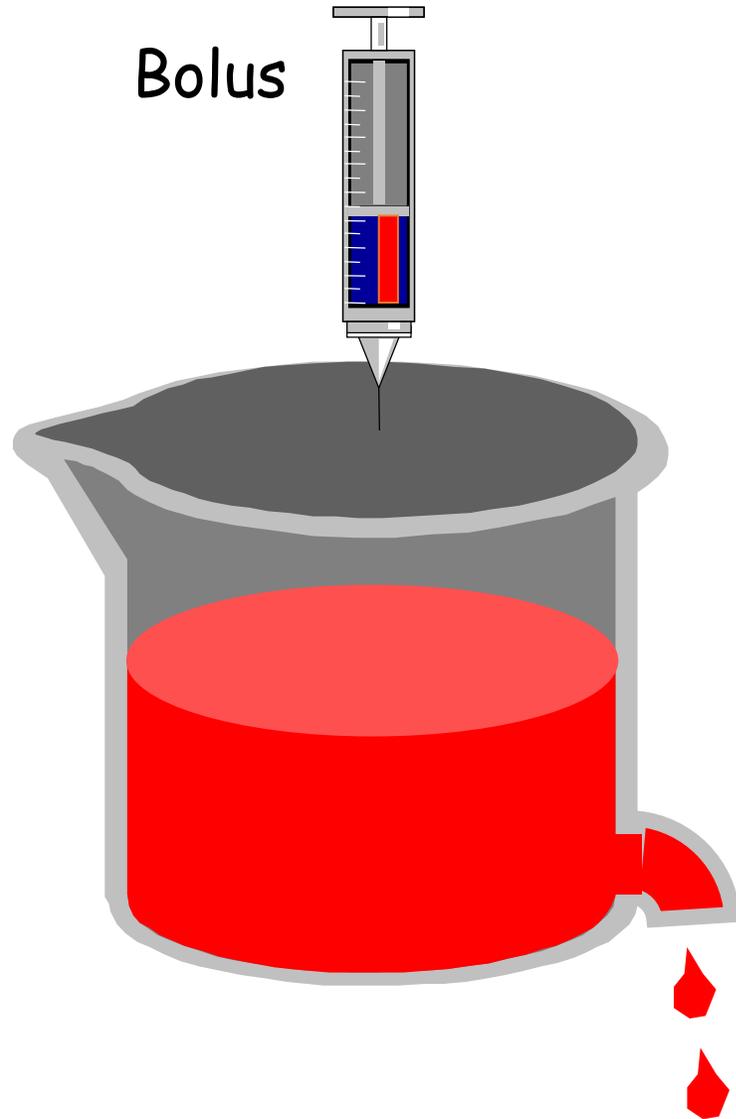
$$\frac{dQ}{dt} = -K_e Q$$

- k_e : constant d'élimination

II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

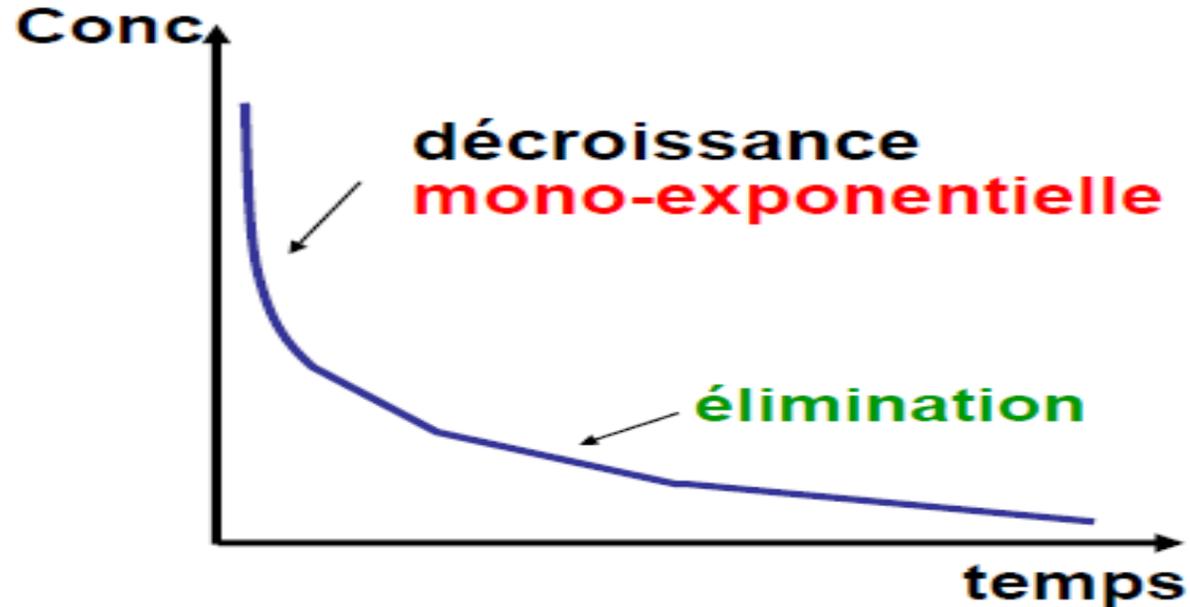


II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL



II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

Concentration du médicament : équation mathématique de type
mono exponentiel



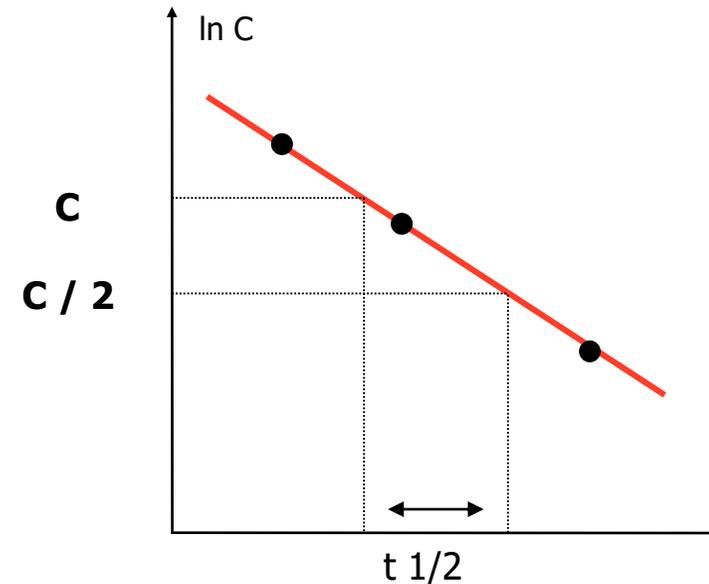
$$C = C_0 e^{-k_e t}$$

II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

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

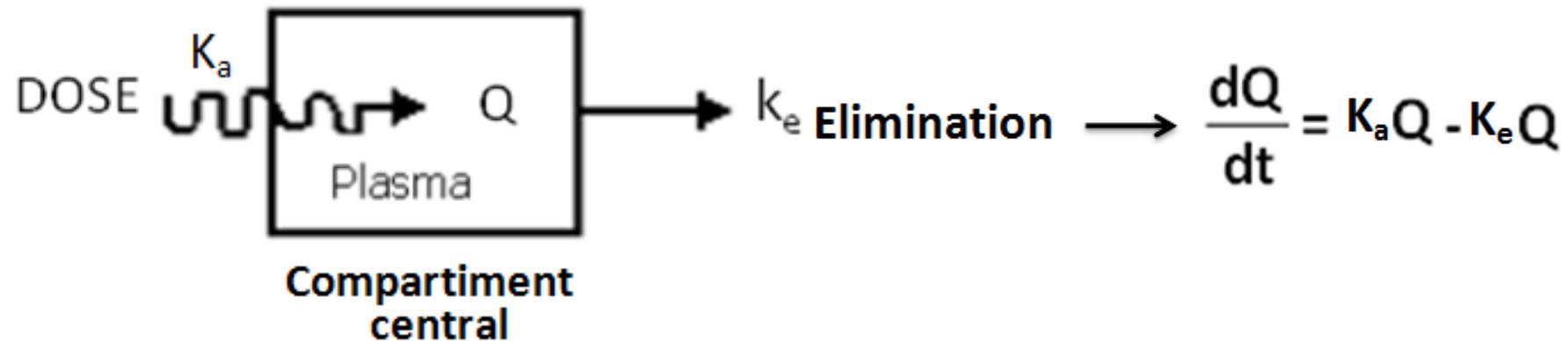
Plus que par sa constante de vitesse d'élimination, ce processus mono-exponentiel se caractérise par sa **demi-vie** ($= t_{1/2}$)

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)

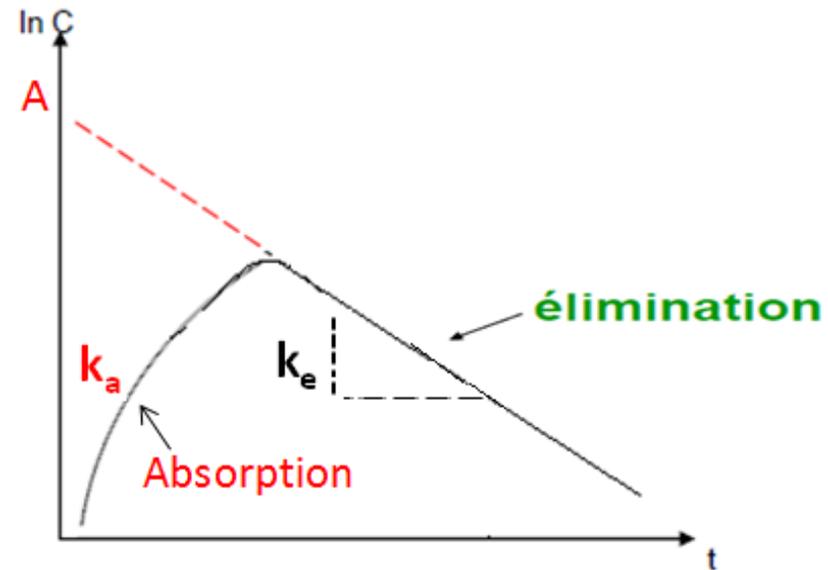
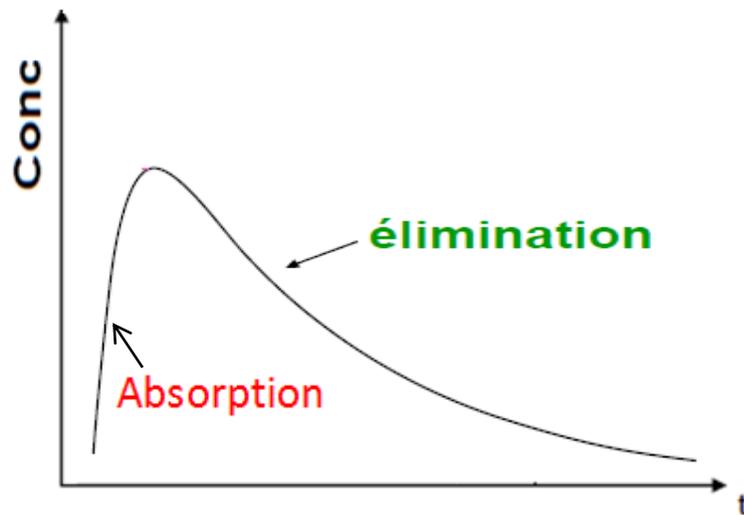


- Particularité : résorption préalable du médicament selon une constante d'absorption noté k_a \longrightarrow élimination

II. MODELE LINEAIRE MONOCOMPARTIMENTAL

Concentration du médicament : équation mathématique de type bi-exponentiel

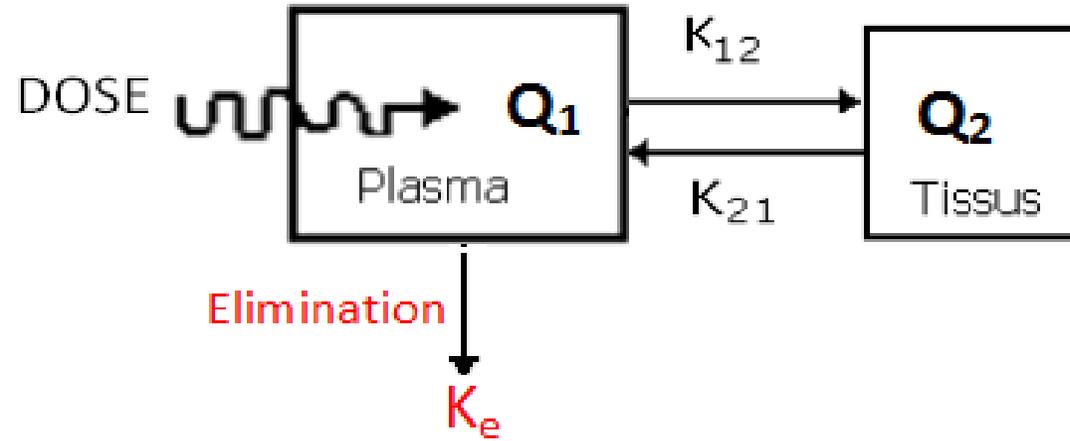
$$C = A e^{-k_e t} - A e^{-k_a t} \longrightarrow C_{(t)} = C (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$



k_a Constante d'absorption

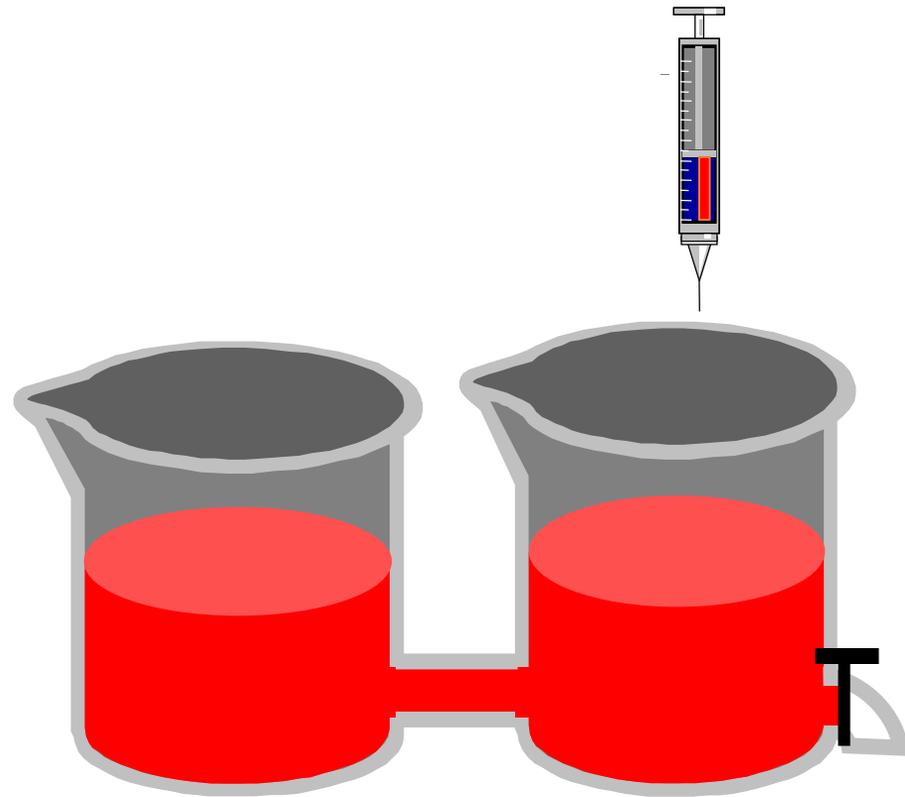
III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL

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}

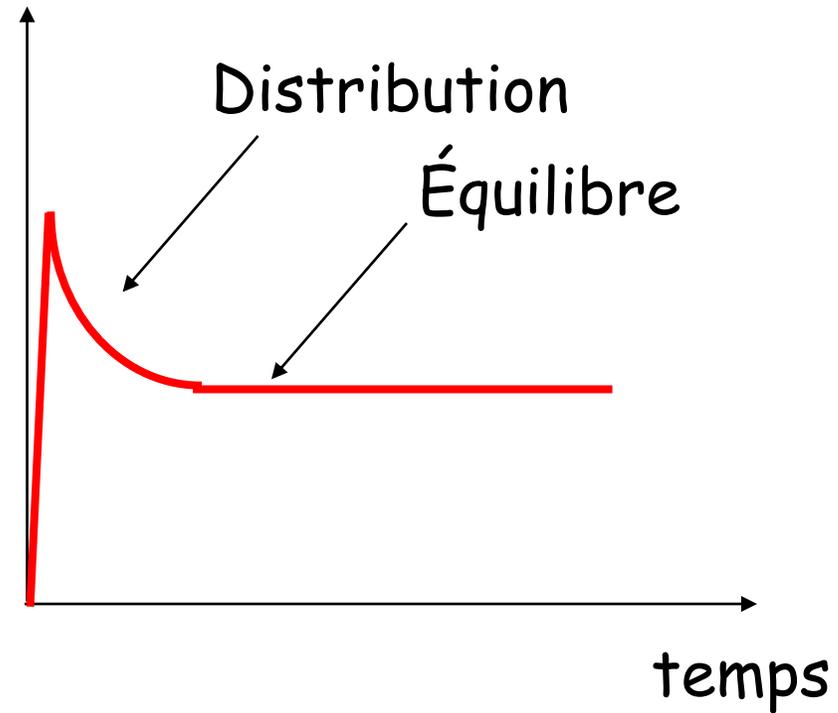
III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL



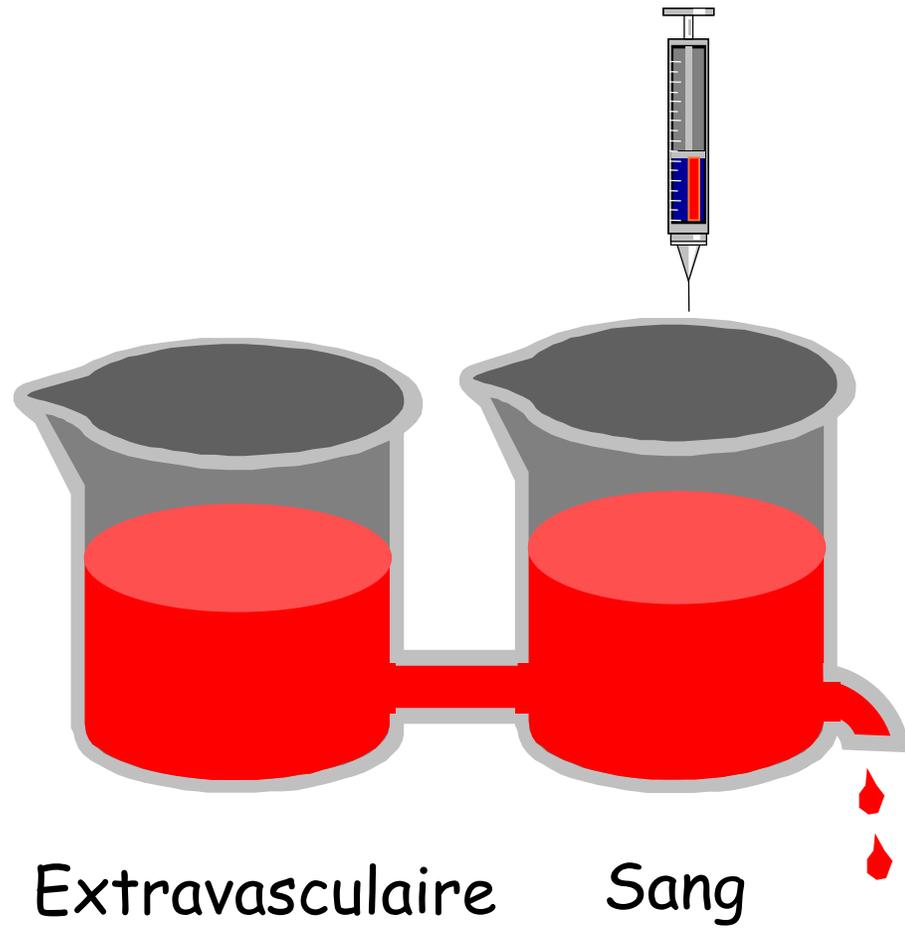
Extravasculaire

Sang

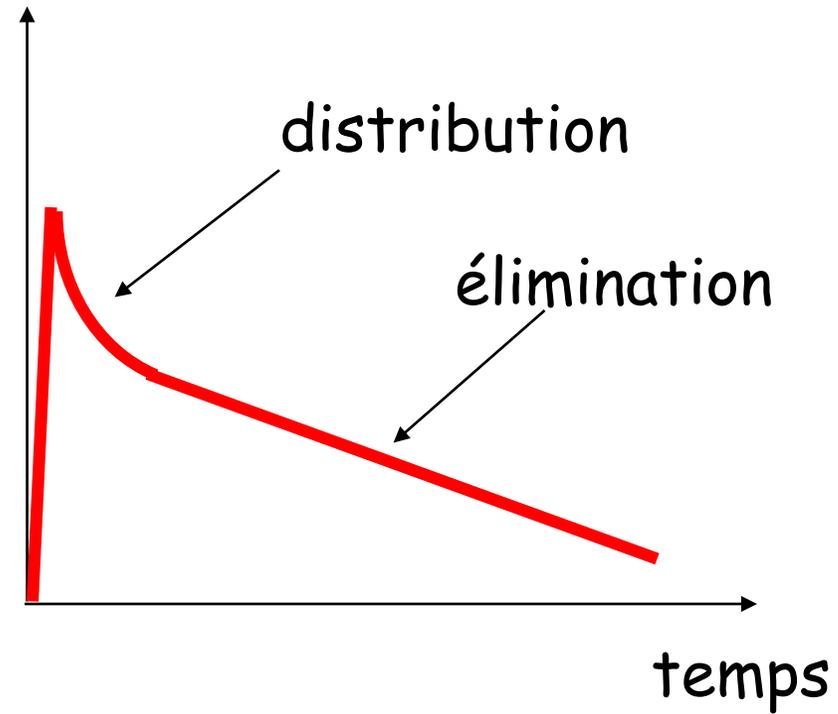
Quantité dans le sang



III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTMENTAL



Quantité dans le sang



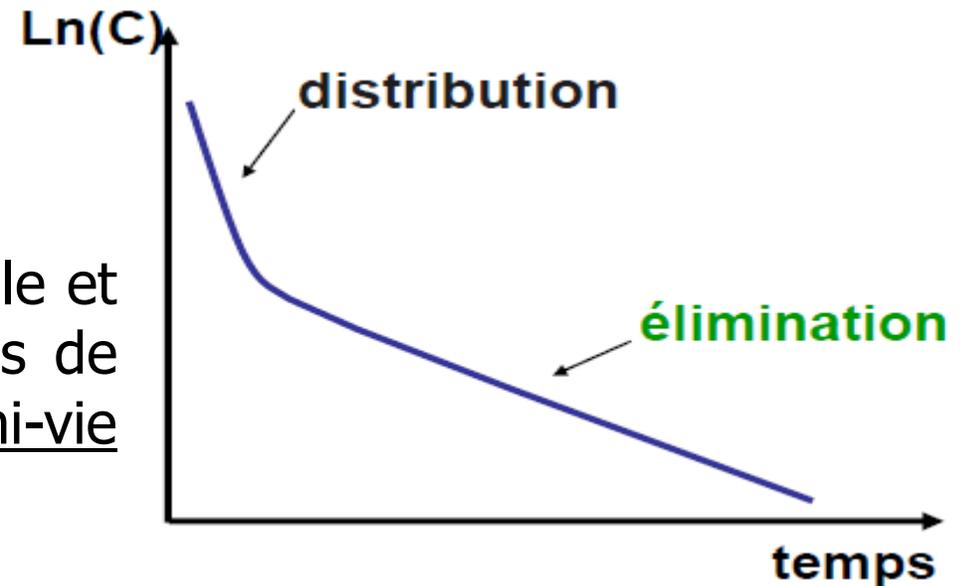
III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL

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

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

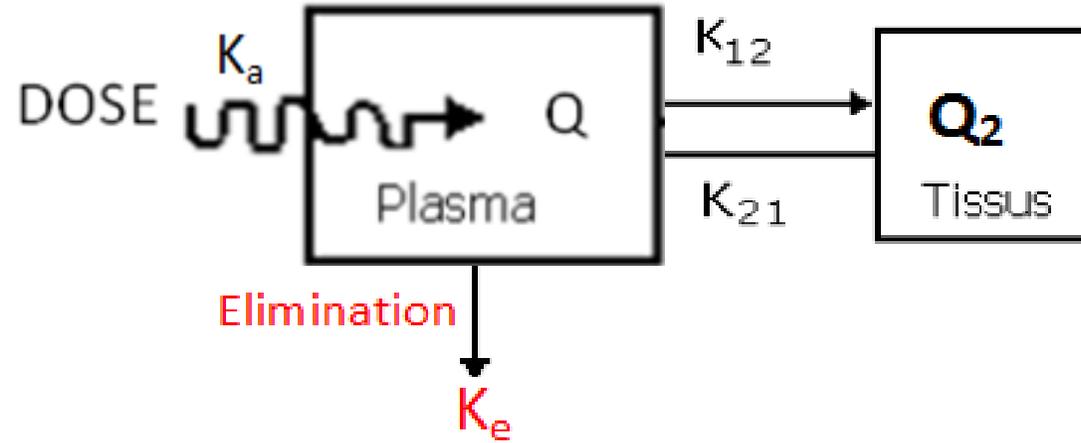
L'équation de la courbe est alors de type bi-exponentielle et où les coefficients α et β sont les pentes des phases de distribution et d'élimination. Il leur correspond une demi-vie de distribution et une demi-vie d'élimination :

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



III. MODELE LINEAIRE BICOMPARTIMENTAL

2. Administration extravasculaire



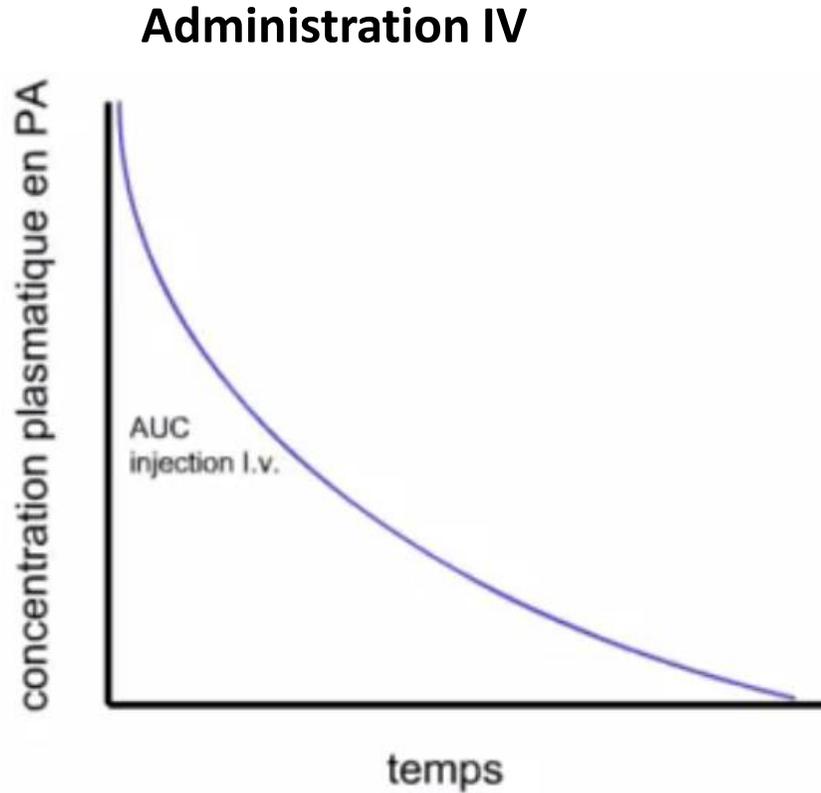
- Particularité : processus d'absorption, de distribution et d'élimination uniquement à partir du compartiment central
- Echanges entre compartiment 1 et 2 : diffusion simple avec des constantes de transfert k_{12} et de contre transfert k_{21}

IV. INTERETS EN THERAPEUTIQUE

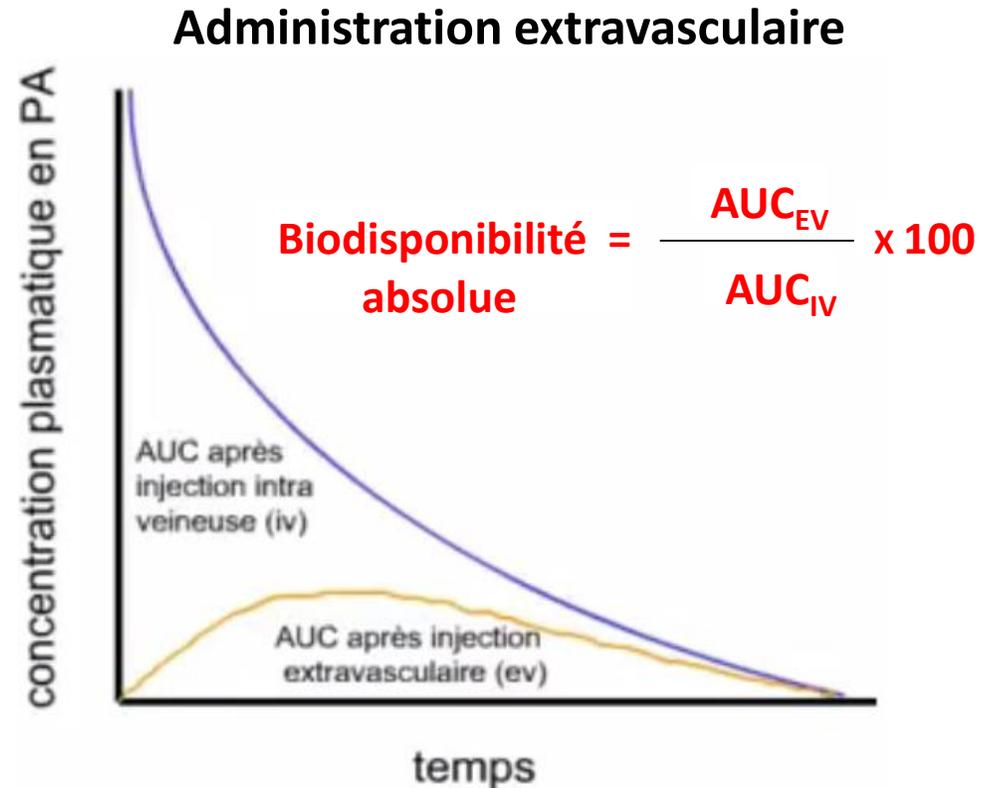
1. Paramètres d'absorption : Biodisponibilité (F)

- **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**)

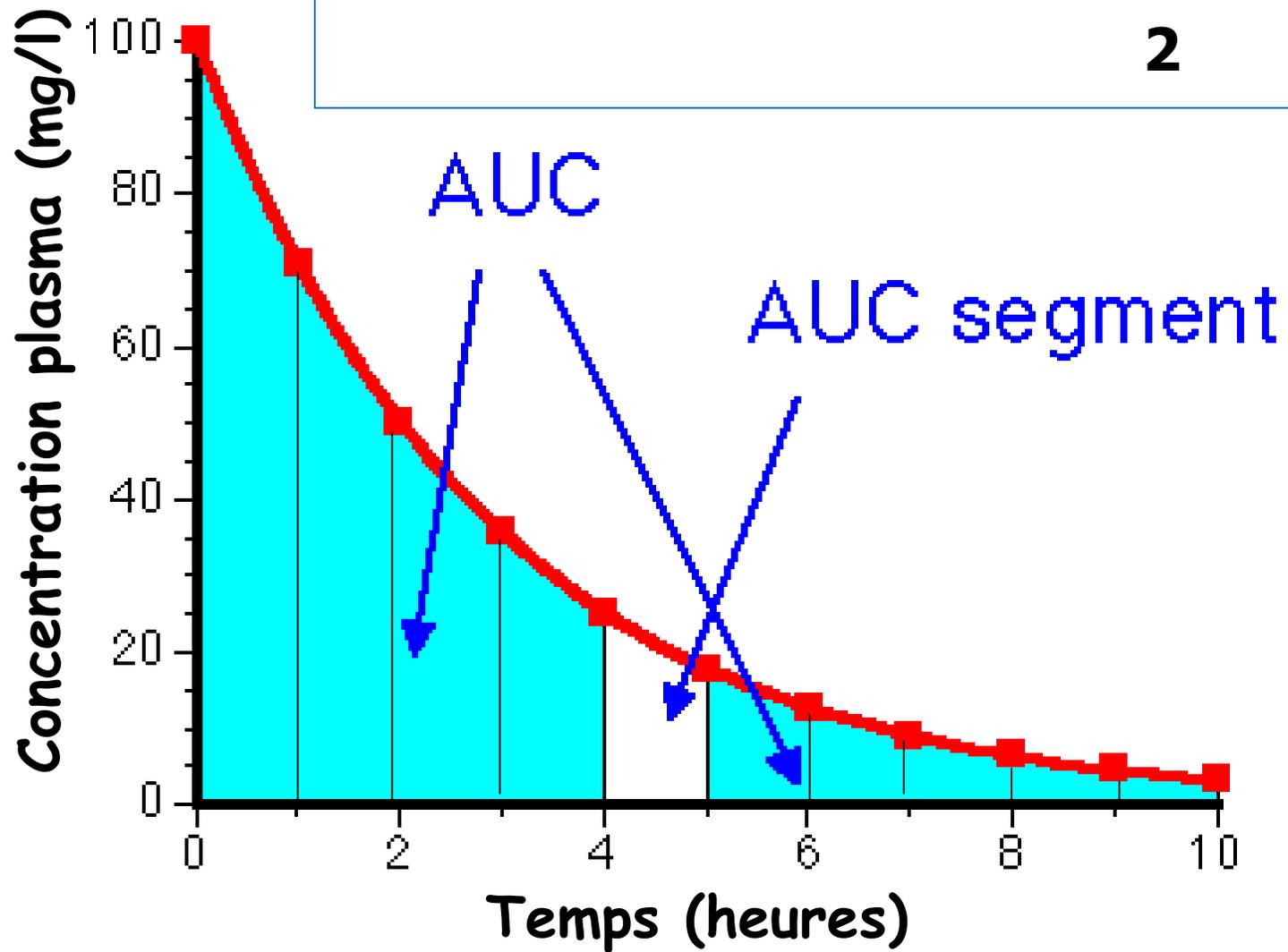
Aire sous la courbe (SSC ; AUC)

- 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 :

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

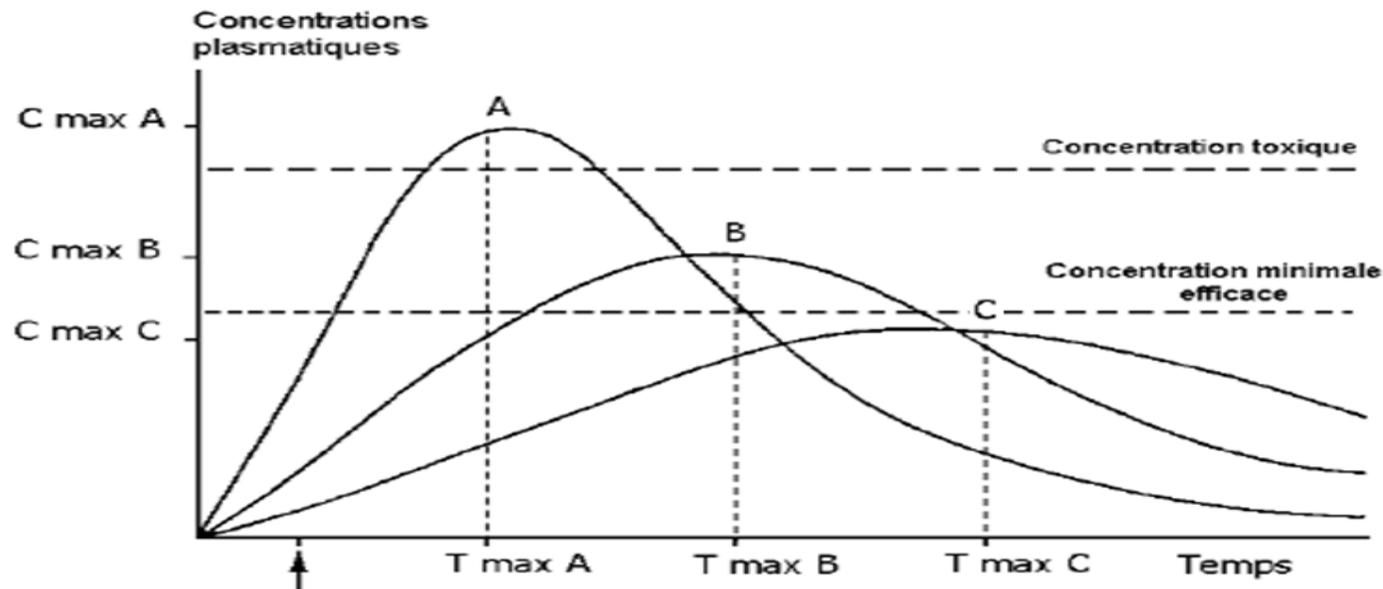
$$AUC_{0\infty} = \int_0^{\infty} (A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}) dt$$

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

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

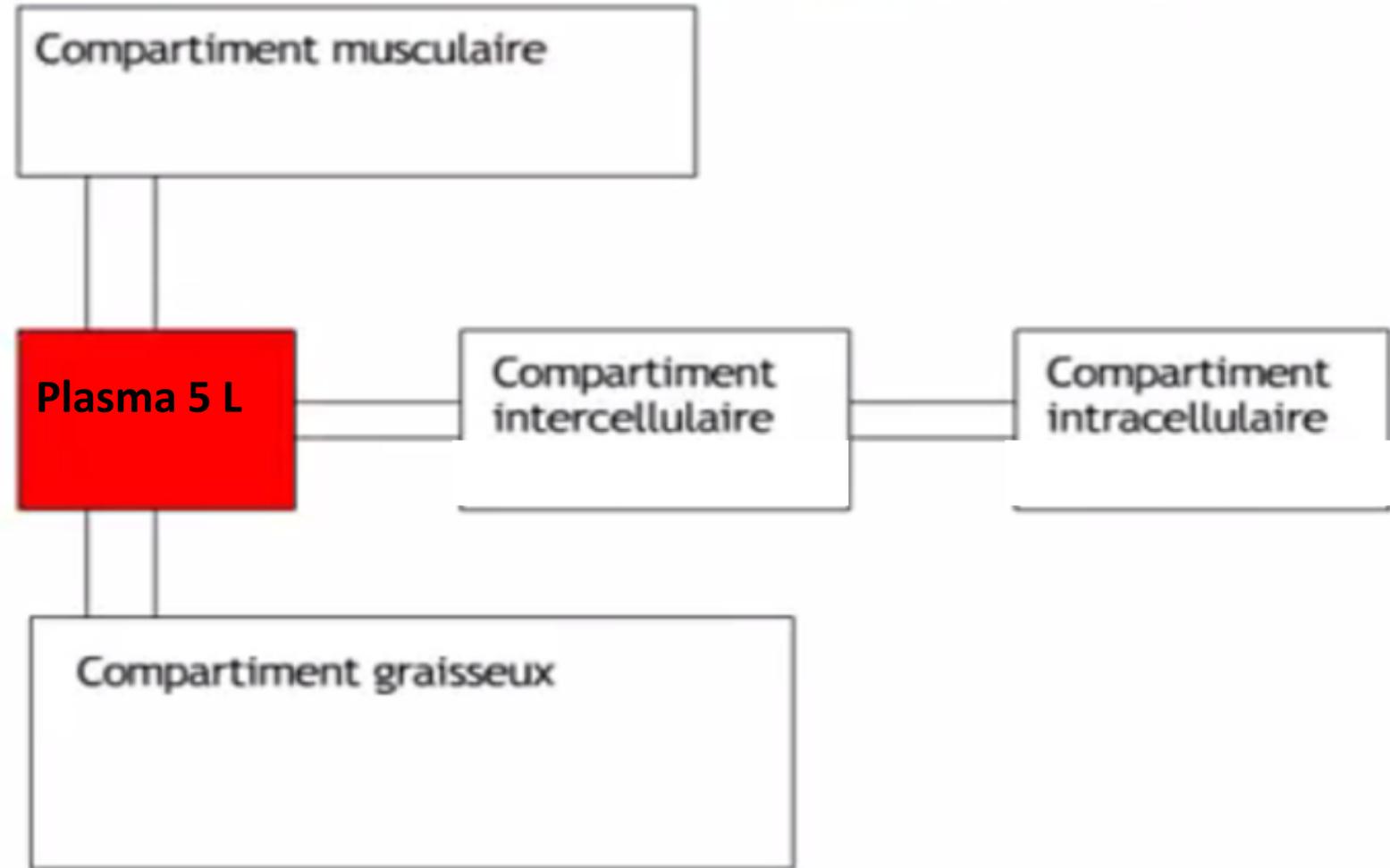
- **Exemple 1 :**

Substance A :

Dose : 100mg

C_0 : 20 mg/ml

Vd : 5 ml/kg



Vd petit : PA ou médicament se limite au compartiment sanguin

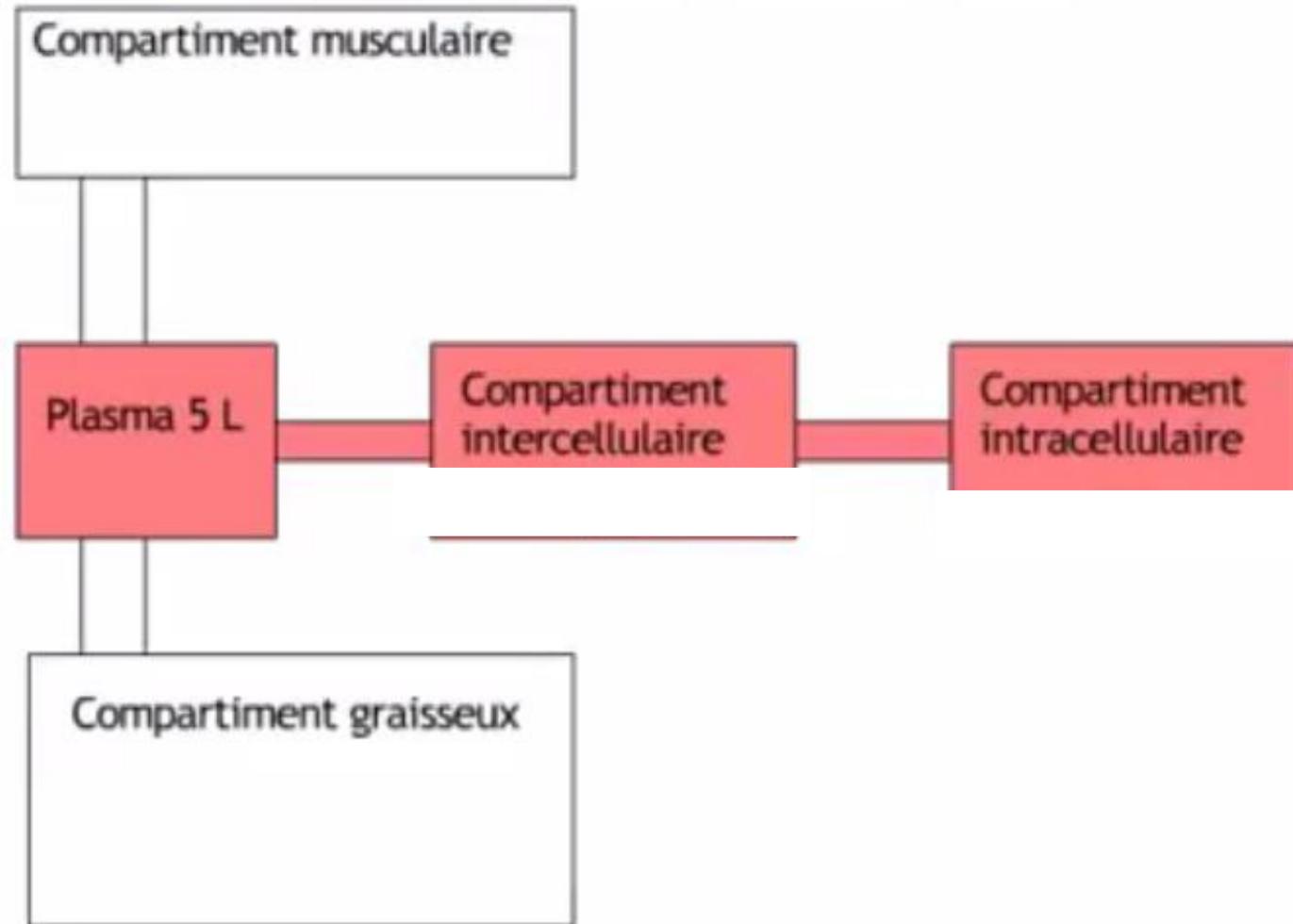
- **Exemple 2 :**

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

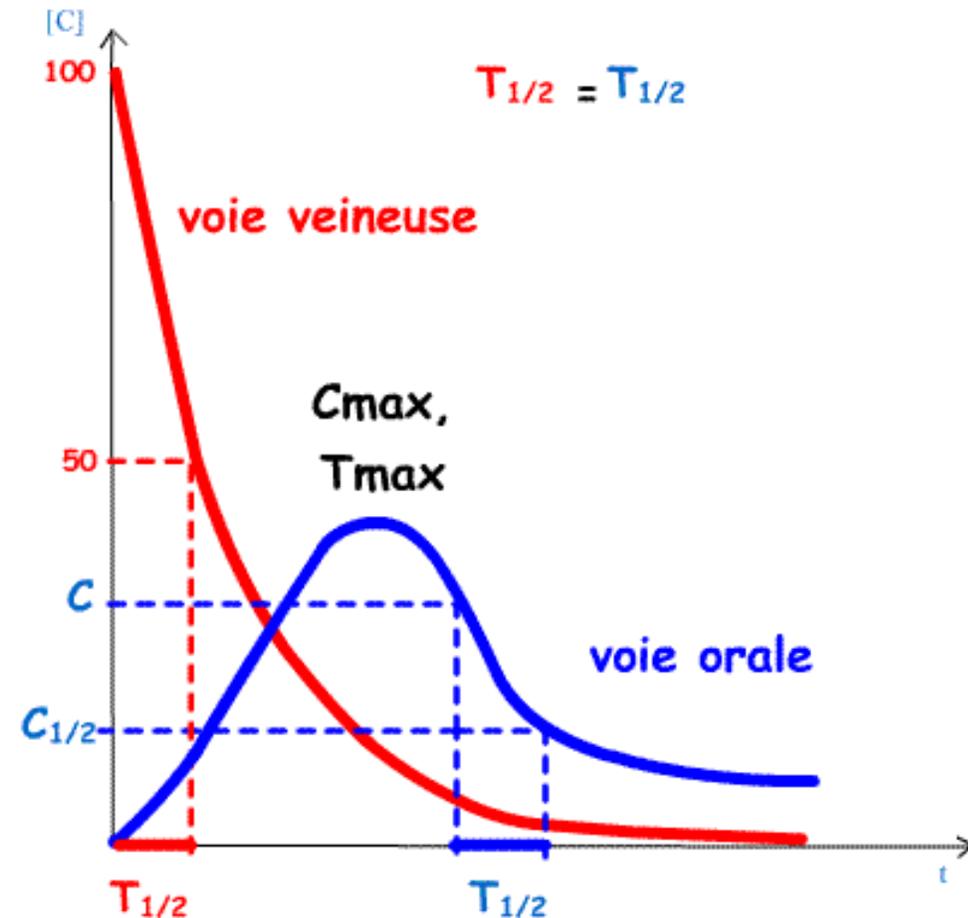
Si la demi-vie est très employée en pharmacocinétique car facile à calculer et "parlant", il ne faut pas oublier que c'est cependant un paramètre secondaire, **car la demi-vie ne reflète pas seulement l'élimination du médicament mais aussi sa distribution.**

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⁻¹) ou (l h⁻¹) éventuellement / kg.

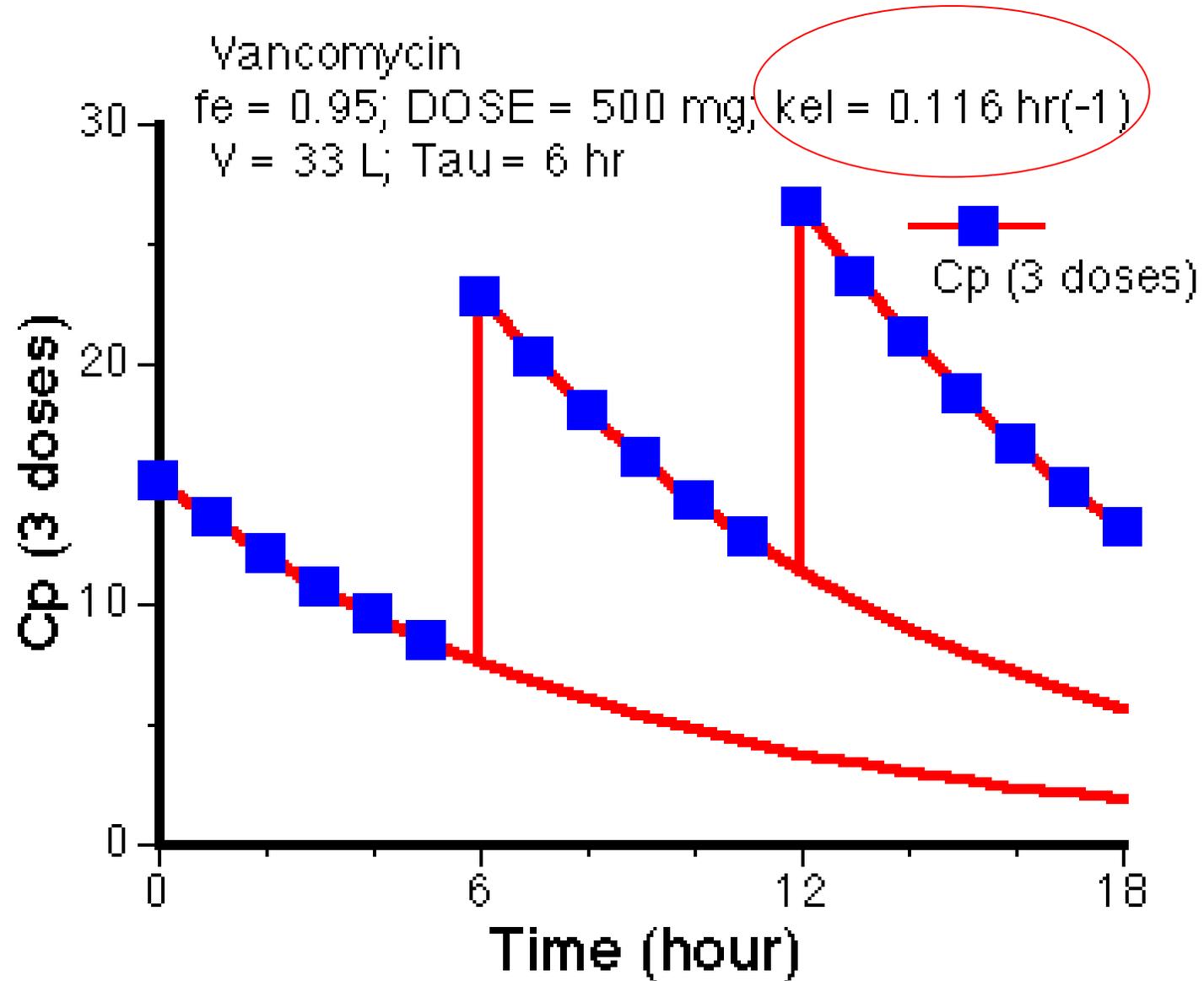
- **Administration du PA par voie IV :**
$$\text{Clairance} = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}_{\text{IV}}}$$
- **Administration du PA par voie orale :**
$$\text{Clairance} = \frac{\text{Dose} \times F}{\text{AUC}_{\text{ORALE}}}$$

Aussi: **Cl_t = k_e x V_d**

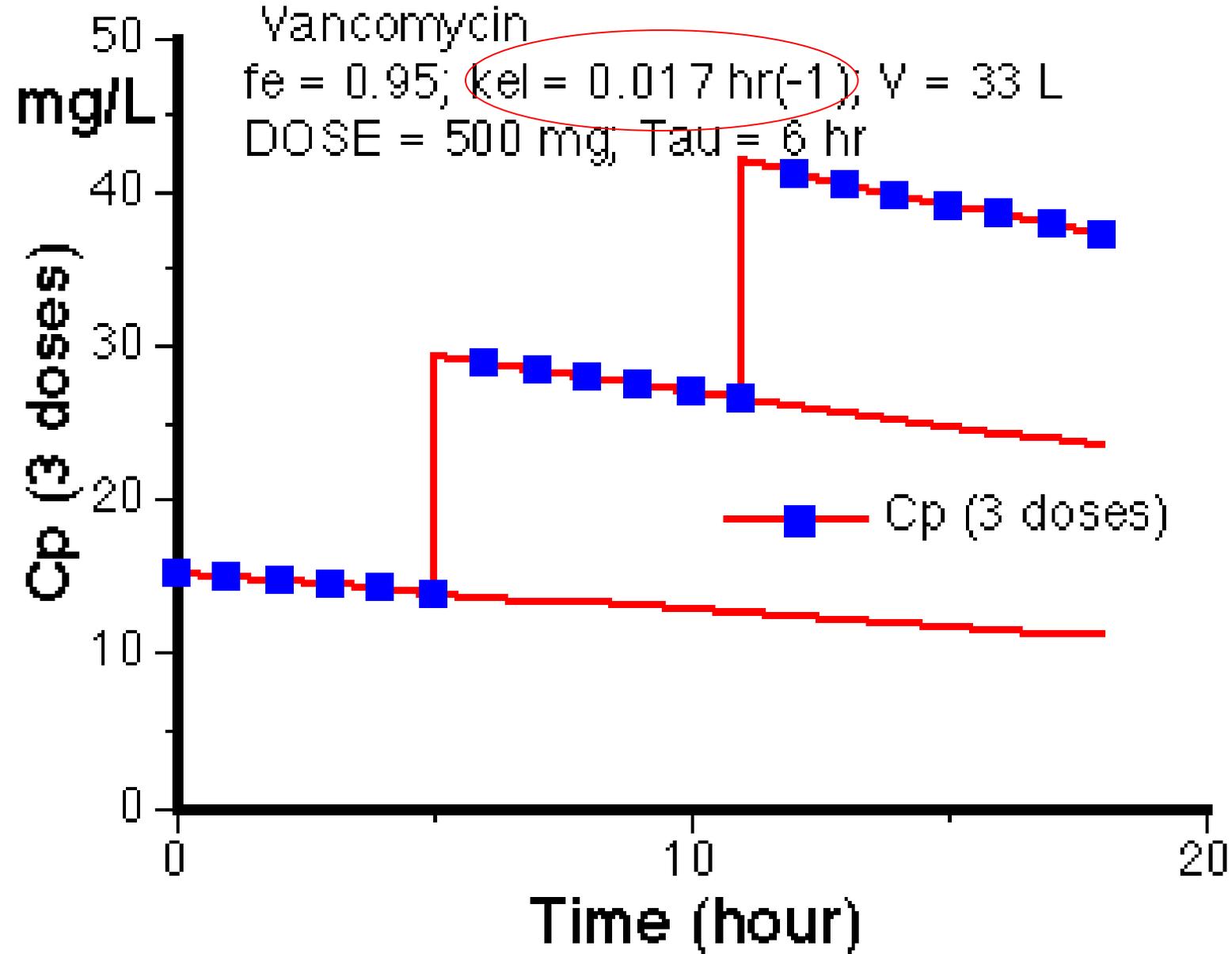
en effet $t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$ donc **Cl_t = $\frac{0,693 \times V_d}{t_{1/2}}$**

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..)