

A hand is shown holding several blister packs of medication. One pack contains orange capsules, another contains white capsules, and a third contains green and yellow capsules. The background is a blurred image of a computer monitor, suggesting a clinical or research setting.

MODELISATION ET PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

Dr BERRADIA A

PLAN

- I. Introduction
 - II. Méthodes d'étude de la pharmacocinétique des médicaments
 - III. Définition de modèle pharmacocinétique
 - IV. Définitions de quelque paramètres pharmacocinétiques
 - V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique
 1. modèle mono-compartmental
 2. modèle bi-compartmental
 - VI. Pharmacocinétique d'un médicament après des prises répétées
 1. Administrations continues
 2. Administrations multiples
 - VII. Suivi Thérapeutique
- Conclusion

I. INTRODUCTION

- La pharmacocinétique étudie le devenir des médicaments (et de leurs métabolites) dans l'organisme en fonction du temps. Ce devenir résulte des différents processus ADME

II. Méthodes d'études de la pharmacocinétique

Méthode Morphologique

Molécule marquée par un isotope radiologique

Situer une substance à un moment donné

Méthode Physico-Chimique

Isolement, Identification et Dosage

Concentration dans les différents tissus

Méthode Mathématiques

courbes des concentrations du médicament dans le sang en fonction du temps

Etablissement de modèles mathématiques

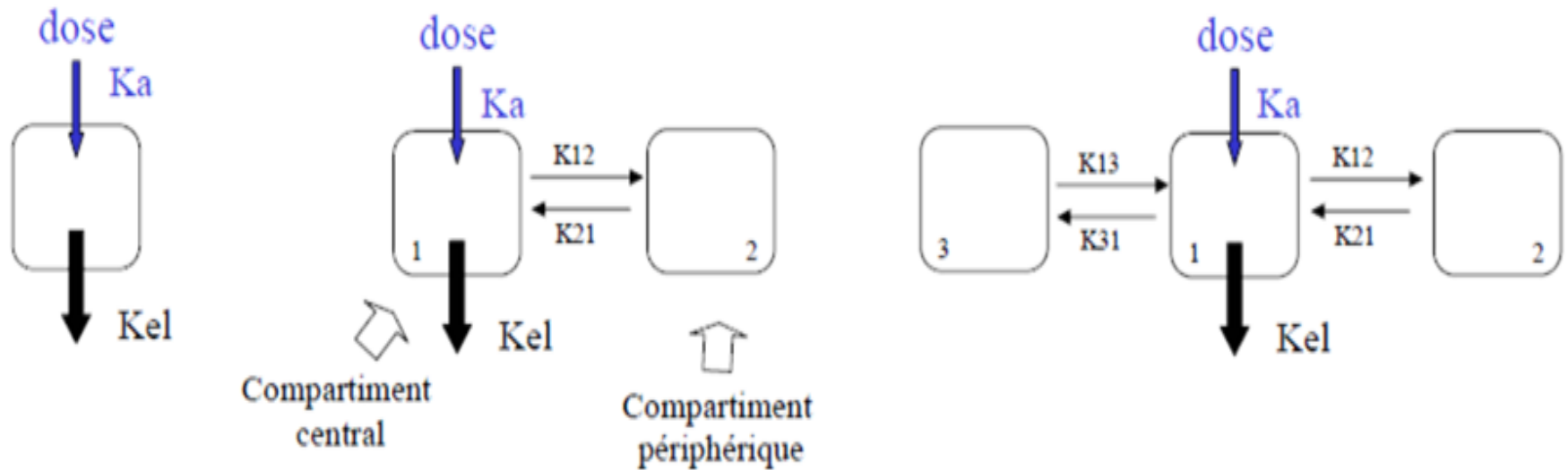
III. définition du modèle pharmacocinétique

- C'est une représentation mathématique des mouvements du médicament dans l'organisme.
- Ces modèles pharmacocinétiques servent à déterminer les conditions d'utilisation du médicament, les précautions à prendre, les interactions..., et à adapter les posologies chez un patient donné.

IV. MÉTHODES D'ÉTUDE

Analyse compartimentale (Modélisation)

- Selon **Garret** ; le compartiment est « un ensemble de molécules ayant la même probabilité d'être affecté au même moment par le même événement ».
- L'organisme est considéré comme une succession de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre.
- La plupart du temps: modèle mono, bi ou tri-compartimental



Représentation schématique du modèle linéaire monocompartimental, bicompartimentale et à 3 compartiments

IV. MÉTHODES D'ÉTUDE

Types de compartiments:

➤ Compartiment central: sang et tissus
richement vascularisés: **échanges instantanés.**

➤ Compartiment périphérique: échanges plus
lents.

Superficiel: muscle

Profond: os

IV. DÉFINITIONS DE QUELQUE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

1. Phase d'Absorption

➤ Aire sous la courbe (AUC/SSC):

L'AUC mesure la quantité du médicament résorbé et qui est passé dans la circulation générale.

CALCUL: peut se faire selon deux méthodes

- ✓ Méthode Mathématique;
ex: $AUC = C_{po}/K_e$ (IV bolus)
- ✓ Méthode Graphique des Trapèzes

La plus simple est la méthode graphique des trapèzes qui 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

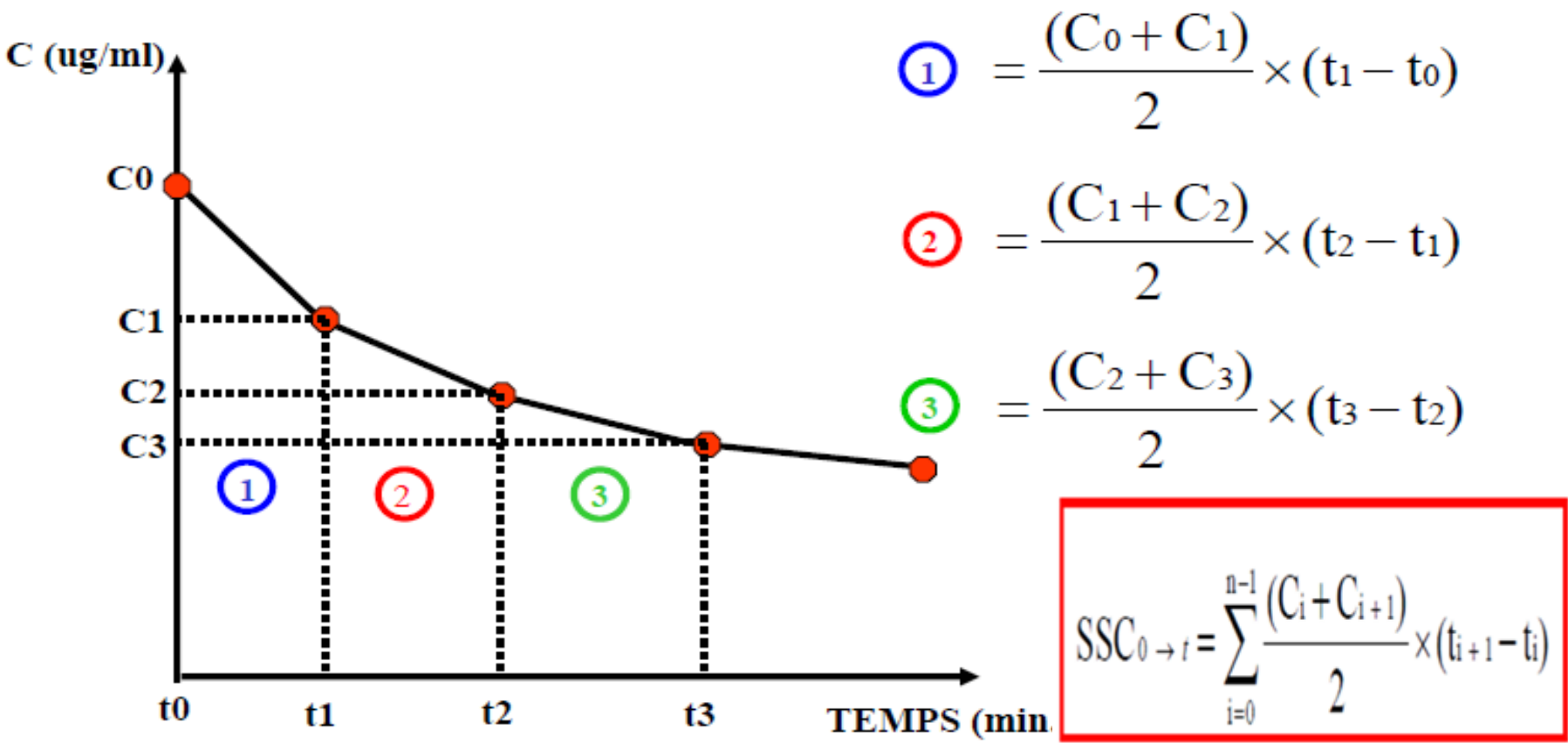


Fig. 1: Calcul de la surface sous la courbe (SSC) par la méthode des trapèzes.

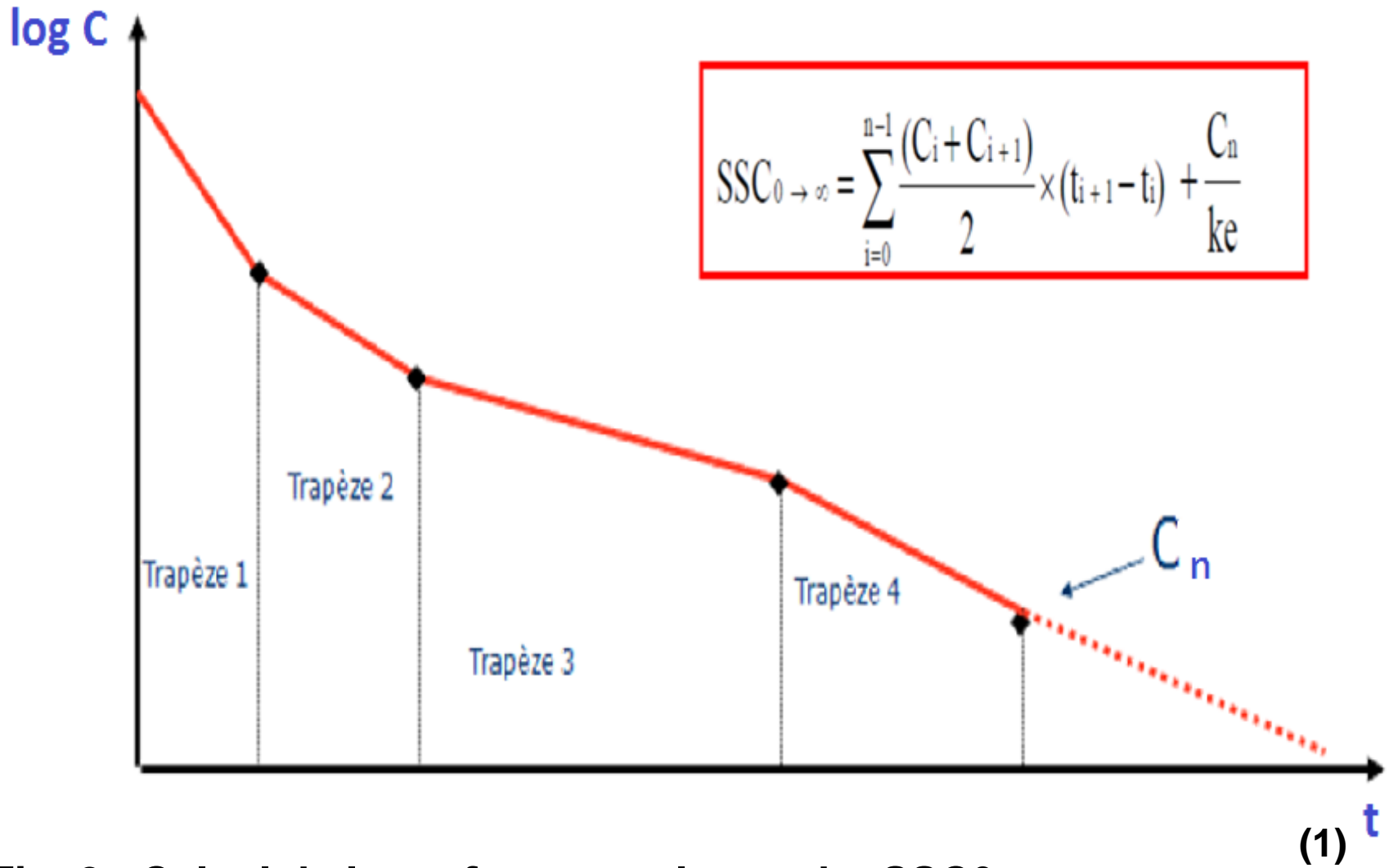


Fig. 2 : Calcul de la surface sous la courbe $SSC_{0 \rightarrow \infty}$.

II. DÉFINITIONS DE QUELQUE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

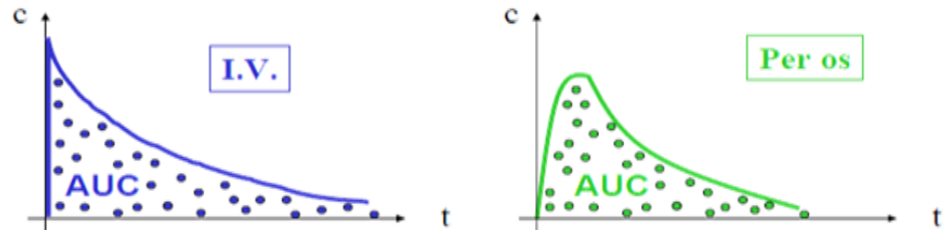
➤ Biodisponibilité:

"La biodisponibilité représente la fraction (F) du principe actif administré qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint".

Biodisponibilité Absolue:

elle évalue l'intérêt d'une voie d'administration par rapport à la voie IV.

• DETERMINATION DE LA BIODISPONIBILITE



$$F = \frac{\text{AUC (oral)}}{\text{AUC (IV)}} \quad 0 < F < 1$$

Biodisponibilité orale

II. DÉFINITIONS DE QUELQUE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

Biodisponibilité Relative:

Elle évalue l'intérêt d'une voie d'administration par rapport à une voie de référence autre que la voie IV.

$$F = \frac{\text{AUC forme étudiée}}{\text{AUC forme référence}} \times \frac{\text{DOSE forme référence}}{\text{DOSE forme étudiée}}$$

II. DÉFINITIONS DE QUELQUE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

1. Phase de résorption

<i>Paramètre</i>	<i>Symbole</i>	<i>Unité</i>	<i>Définition</i>
<i>Coefficient de résorption</i>	<i>f</i>	<i>%</i>	<i>Fraction ou pourcentage de la dose ayant été résorbée</i>
<i>Constante de vitesse d'absorption</i>	<i>K_a</i>	<i>1/h</i>	<i>Constante de vitesse du processus total de transfert du médicament, de l'extérieur vers l'intérieur de l'organisme, à travers toute membrane biologique</i>
<i>Coefficient d'extraction</i>	<i>E</i>	<i>%</i>	<i>Fraction du médicament extraite par un organe à chaque passage et soustraite à la circulation générale</i>

II. DÉFINITIONS DE QUELQUE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

2. Phase de distribution

<i>Paramètre</i>	<i>Symbole</i>	<i>Unité</i>	<i>Définition</i>
<i>Volume de distribution initial</i>	<i>V</i>	<i>l</i> <i>(ou l/kg)</i>	<i>Rapport entre la dose injectée et la concentration plasmatique du médicament extrapolée au temps 0 après injection IV</i>
<i>Volume apparent de distribution</i>	<i>V_d</i>	<i>l</i> <i>(ou l/kg)</i>	<i>Rapport de la quantité de médicament présente dans l'organisme à sa concentration plasmatique, une fois l'équilibre atteint</i>
<i>Constante de vitesse de distribution</i>	<i>K_d</i>	<i>1/h</i>	<i>Constante de vitesse du passage du médicament du compartiment central de l'organisme vers les autres compartiments</i>

L'ordre de grandeur du volume de distribution d'un médicament a une signification pharmacologique :

<i>V_d</i> (l/kg)	<i>Compartiment de distribution</i>	<i>Exemples</i>
0,05	Plasma	Poids moléculaire élevé: Héparine Insuline Fort fixation aux protéines plasmatiques : Phénylbutazone Warfarine Aspirine
± 0.20	Eau extracellulaire	Théophylline Aténolol Pénicilline
± 0.55	Eau totale	Ethanol Paracétamol Indométacine
>2 et jusqu'à >10	Stocké ou lié spécifiquement dans certains tissus	Morphine Propranolol Imipramine

Tableau 1 exemples de quelques médicaments et leurs V_d

II. DÉFINITIONS DE QUELQUE PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

3. Phase d'élimination

<i>Paramètre</i>	<i>Symbole</i>	<i>Unité</i>	<i>Définition</i>
<i>Clairance totale</i>	<i>Cl</i>	<i>ml/min</i>	<i>Volume sanguin totalement débarrassé d'une substance par unité de temps</i>
<i>Temps de demi-vie d'élimination</i>	<i>T_{1/2}</i>	<i>h</i>	<i>Intervalle de temps durant lequel une quantité X de médicament est réduite à la valeur X/2 à la suite d'un processus d'élimination dont la cinétique est d'ordre 1</i>
<i>Constante de vitesse d'élimination</i>	<i>K_e</i>	<i>1/h</i>	<i>Constante de vitesse du (ou des) processus d'élimination du médicament dans l'organisme</i>

t	fraction éliminée
t=t _{1/2}	0,5
t=2t _{1/2}	0,75
t=3t _{1/2}	0,87
t=4t _{1/2}	0,94
t=5t _{1/2}	0,97
t=6t _{1/2}	0,98
t=7t_{1/2}	0,99
t=8t _{1/2}	0,996
t=9t _{1/2}	0,998

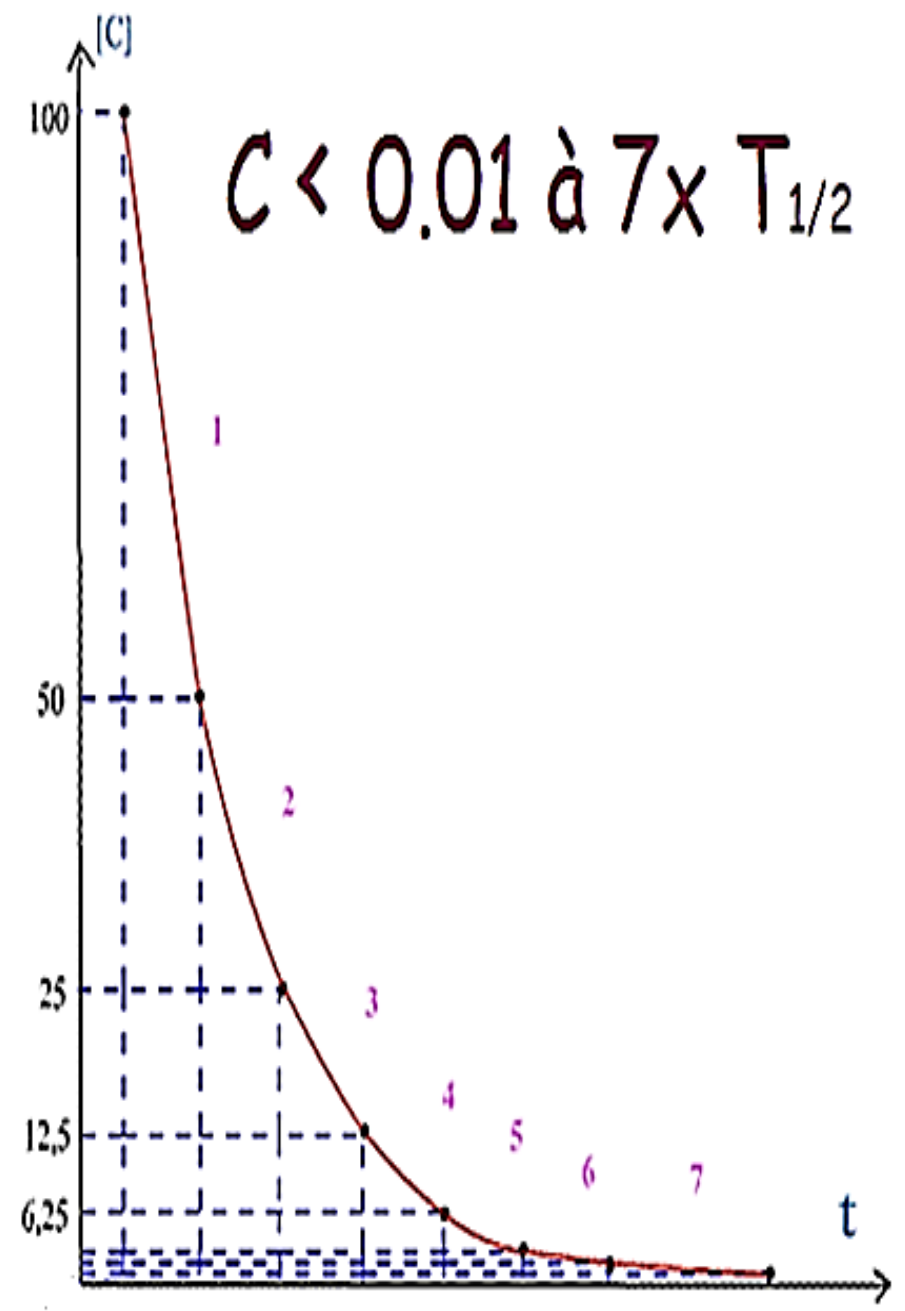


Fig 3: Demi vie d'élimination

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

1. Modèle monocompartimental

➤ Voie intra veineuse

L'organisme se comporte comme un ensemble homogène à l'égard de la cinétique du médicament. Le tracé est en général simple, de type exponentiel.

Le médicament est injecté dans le compartiment unique et il disparaît à partir de ce compartiment. Dans ce cas la décroissance des [] exprime uniquement la phase d'élimination du médicament de l'organisme.

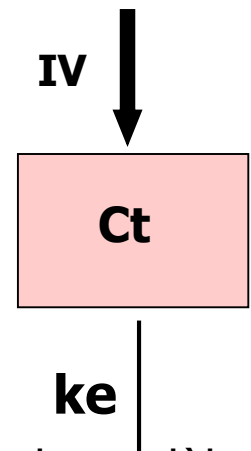
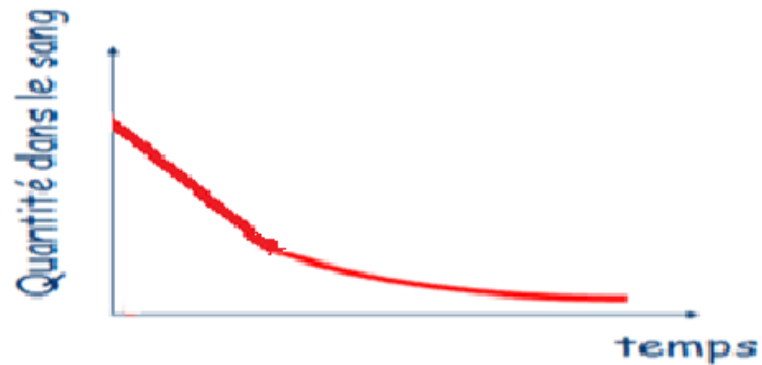
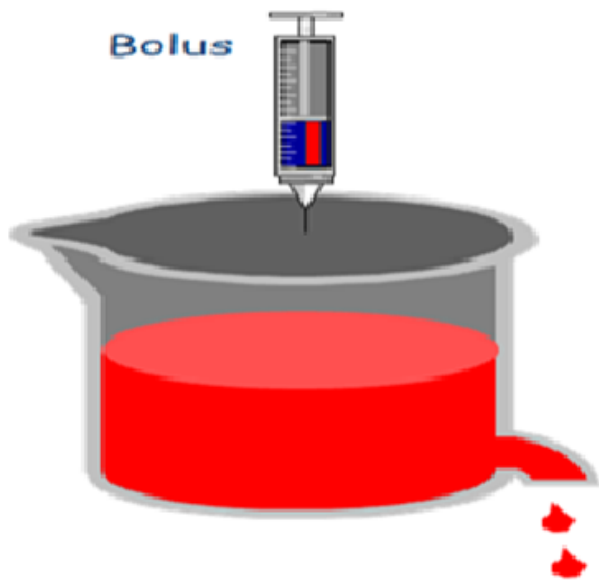


Fig7: Représentation schématique et expressions graphiques du modèle linéaire monocompartimental après administration IV

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

on procède au lissage de la courbe pour obtenir une droite, la pente de cette droite est α

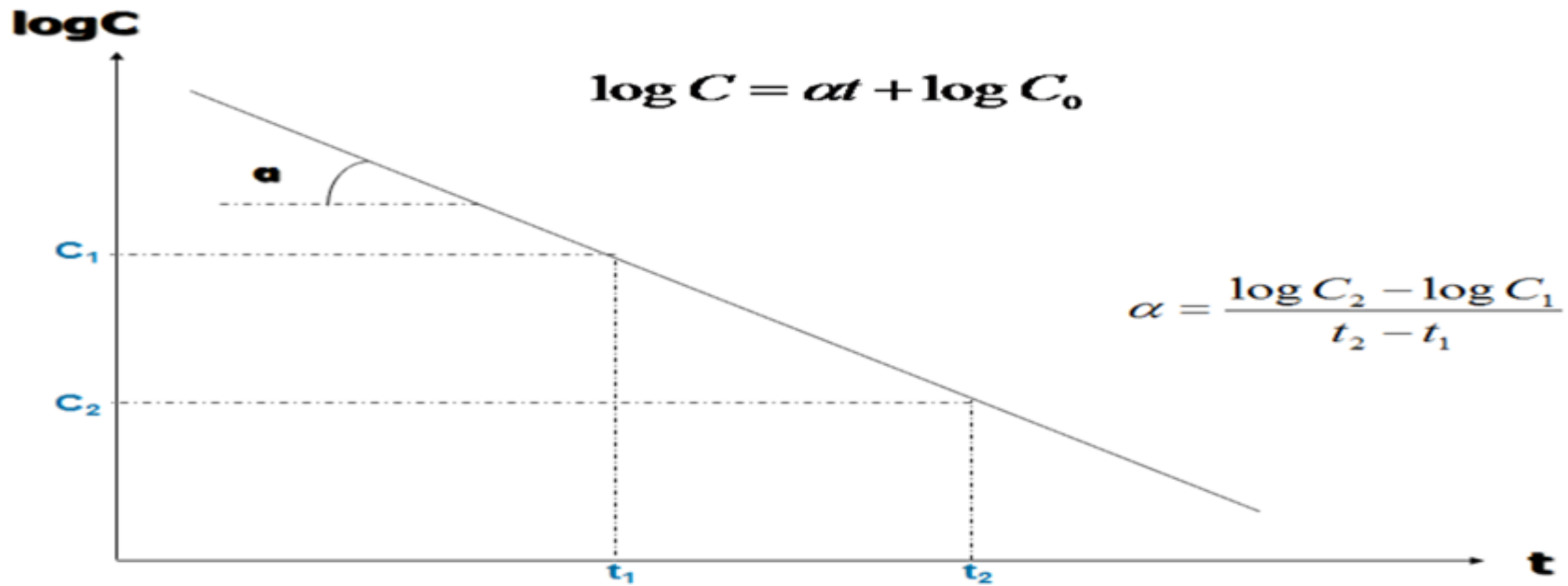


Figure 8: Analyse graphique d'une cinétique plasmatique monocompartimentale après admin. Unique en IV

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

Détermination des paramètres pharmacocinétiques

$$\ln C = \ln C_0 - k_e t$$

Constante de vitesse d'élimination k_e

Sachant que: $\ln = 2,303 \log$

$$\begin{array}{l} \text{Avec:} \quad \log C = \log C_0 - \left(\frac{k_e}{2,303} \right) t \\ \quad \quad \log C = \alpha t + \log C_0 \end{array} \quad \left. \vphantom{\begin{array}{l} \log C = \log C_0 - \left(\frac{k_e}{2,303} \right) t \\ \log C = \alpha t + \log C_0 \end{array}} \right\} \Rightarrow k_e = -2,303 \alpha$$

Temps de demi vie d'élimination: $t_{1/2} = \ln 2 / k_e$

AUC: $AUC_{0 \rightarrow +\infty} = \frac{C_0}{k_e}$

Clairance: $Cl = k_e \times V_d$

Volume de distribution:

$$V_D = \frac{Q}{C_0}$$

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

2. Modèle bicompartimental

➤ Voie intra veineuse

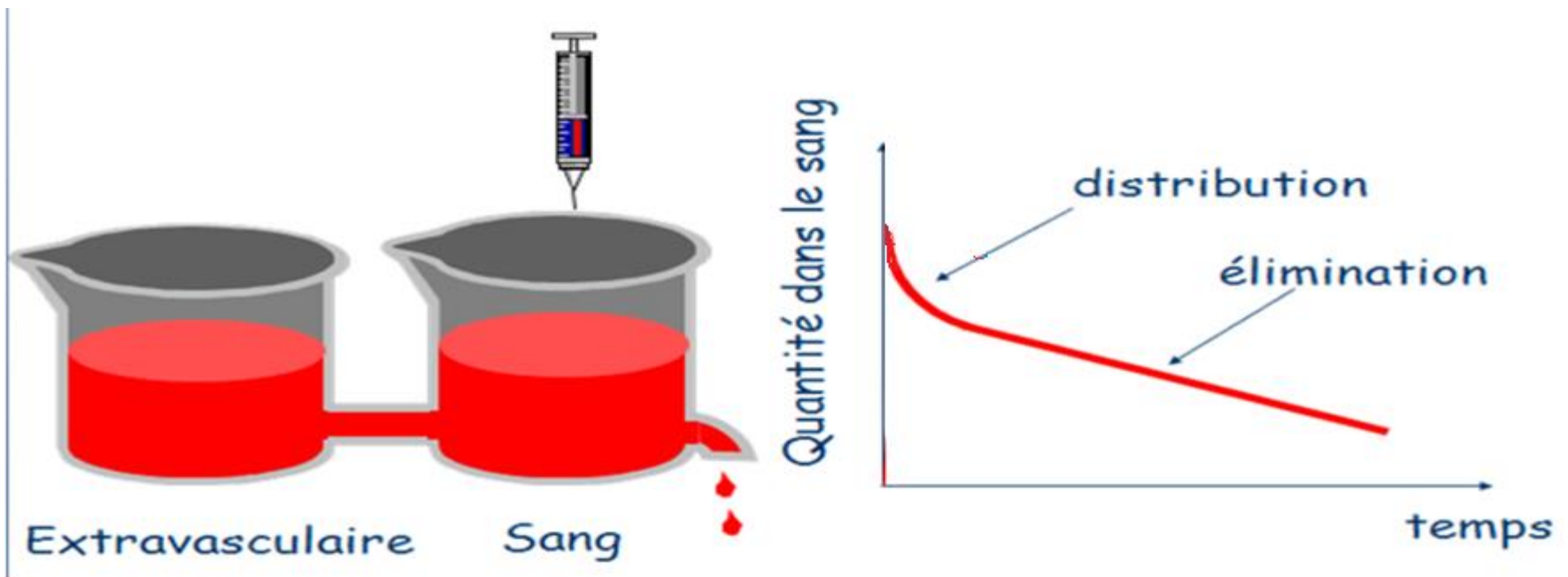


Fig 10: Représentation schématique et expressions graphiques du modèle linéaire bicompartimental après administration IV

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

- ✓ après injection I.V., le médicament se distribue d'abord dans les tissus, tout en subissant déjà un processus d'élimination (le premier segment).
- ✓ La distribution terminée, on aura un processus d'élimination pure (le second segment).

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

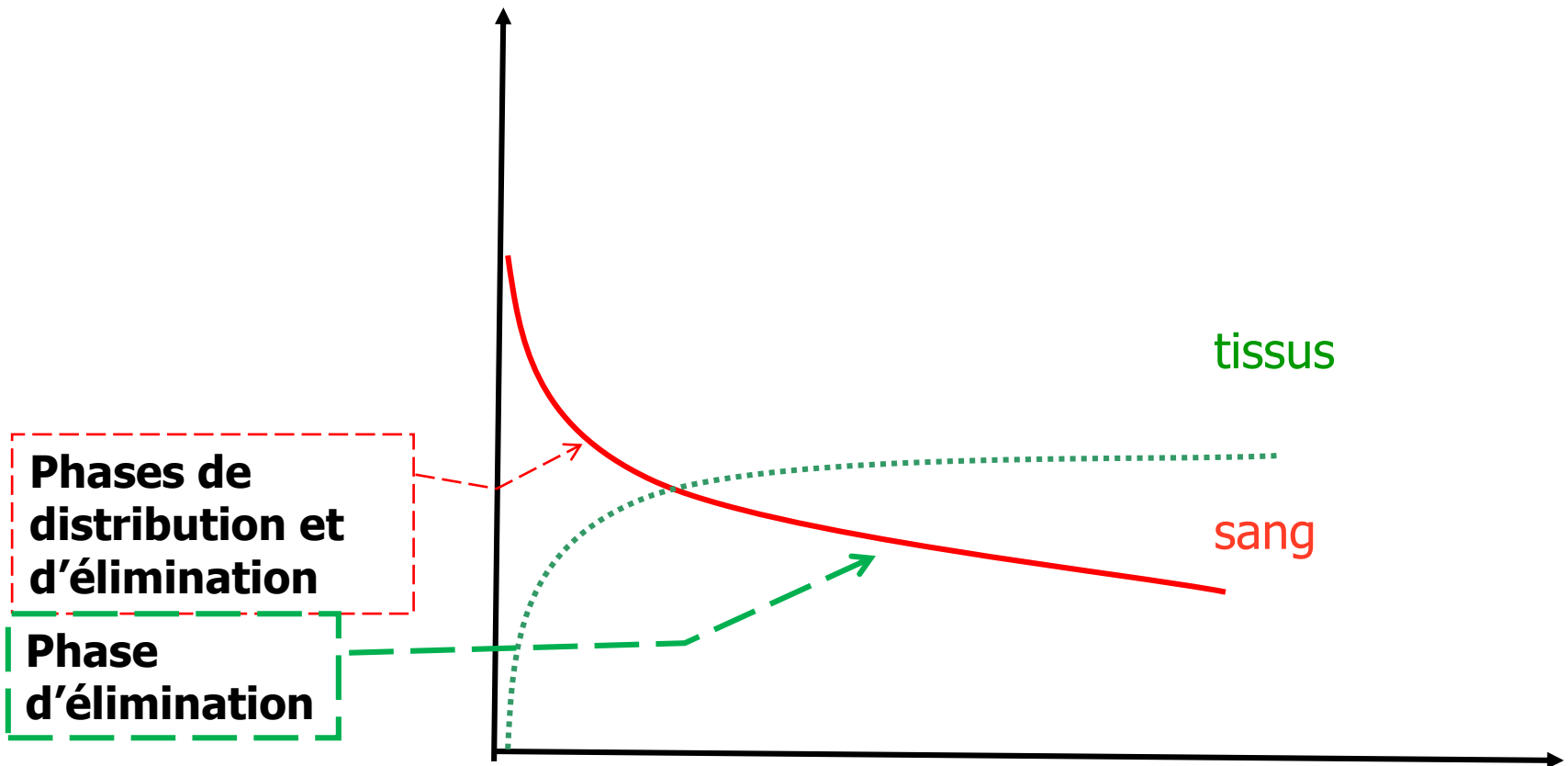
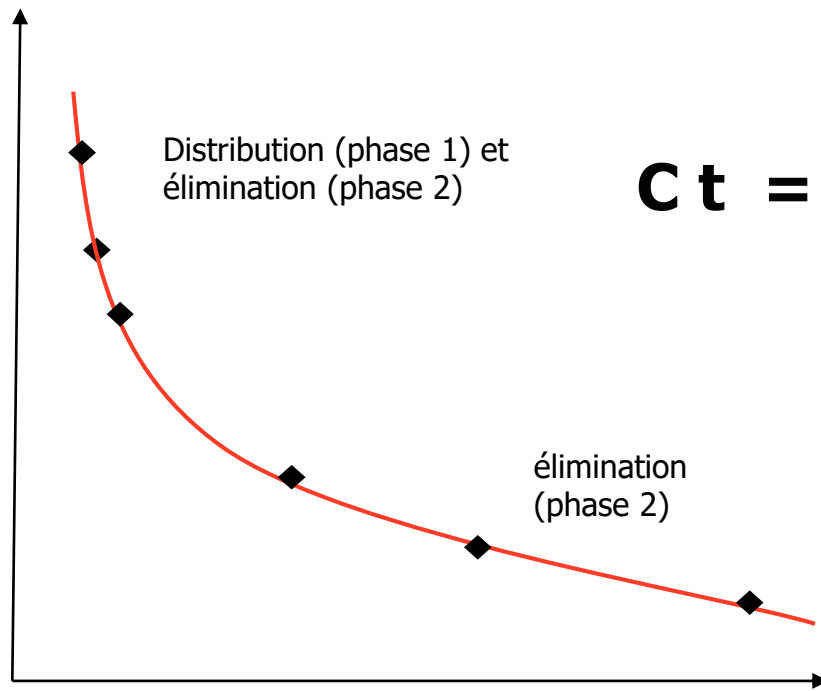


Fig11: Expressions graphiques du modèle bicompartimental

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique



$$C_t = D e^{-K_d t} + E e^{-K_e t}$$

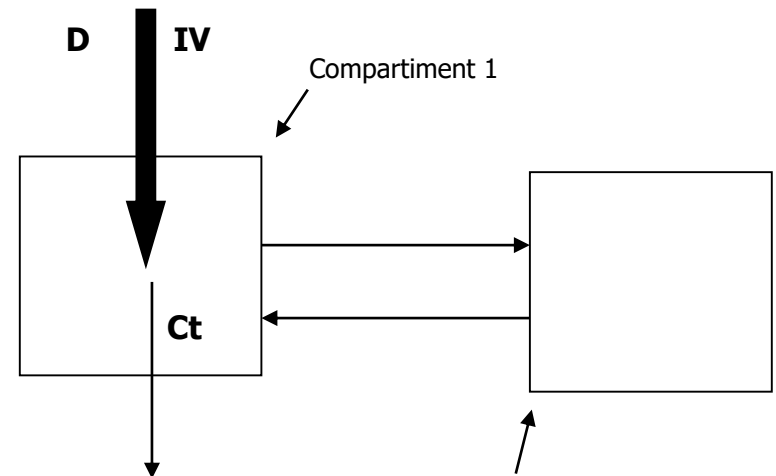


Fig12: représentation graphique sur échelle cartésienne de l'administration par IV

L'équation de la courbe est alors de type bi-exponentielle et où les coefficients β et α sont les pentes des phases de distribution et d'élimination (1)

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

D. $e^{-K_D t}$ représente le processus de diffusion et E. $e^{-K_e t}$ celui d'élimination.

D et E : concentrations plasmatiques constantes.

K_D et K_e : constantes de vitesse

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

Lissage de la courbe

modèle bicompartimental après admin.
Unique en IV

$$D = C - C'$$

on établit pour chaque temps de prélèvement, la différence entre la [] plasmatique expérimentale (C) et la [] (C') obtenue sur la droite extrapolée

La différence obtenue pour chaque point est reportée sur le graphique semi-logarithmique. On obtient une droite; l'intersection de cette droite avec l'axe des ordonnées correspond au coefficient D

E

D

C₁

C₂

C₃

C'₁

C'₂

C'₃

D₁

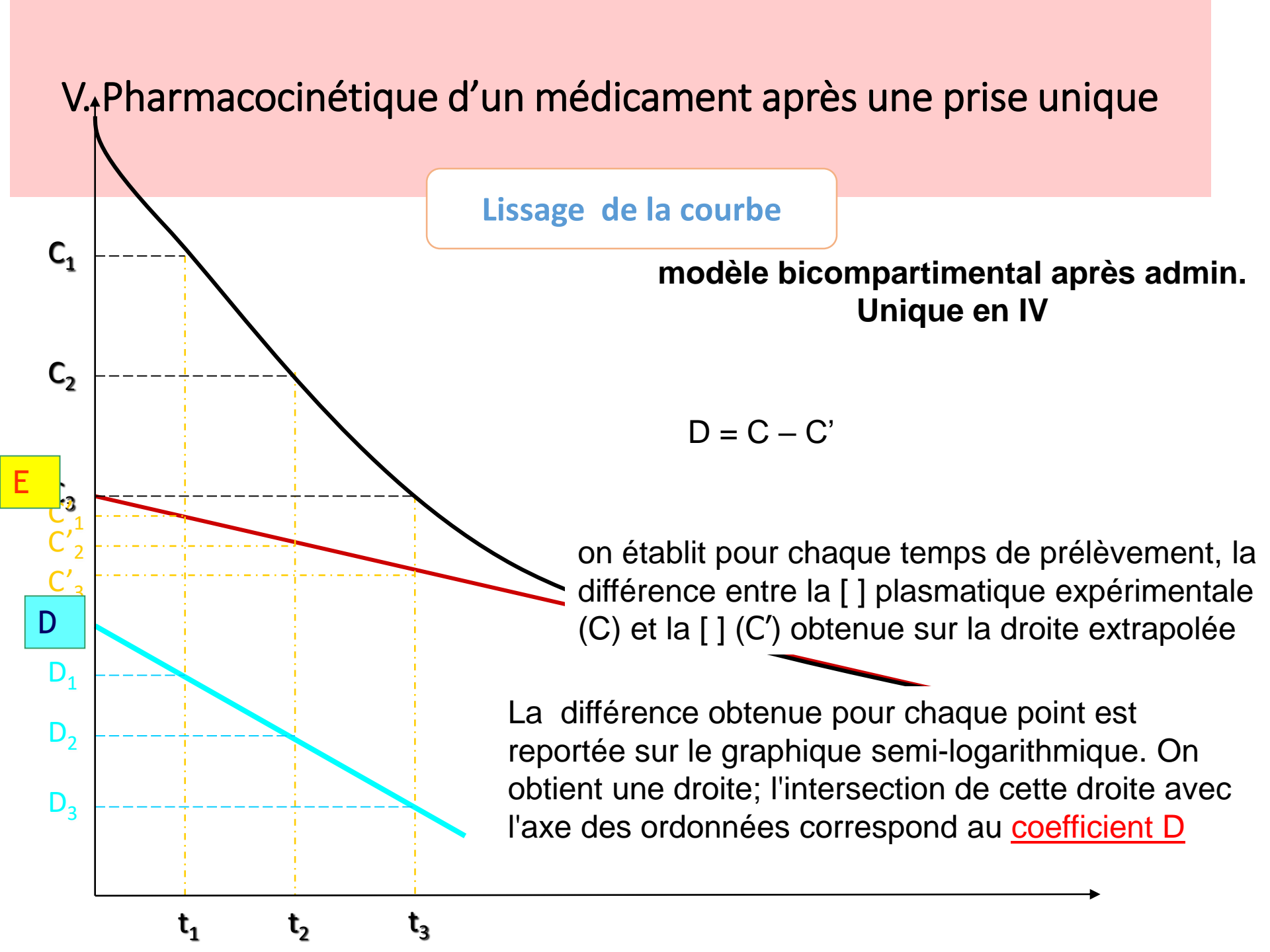
D₂

D₃

t₁

t₂

t₃



V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

Détermination des paramètres pharmacocinétiques

Constante de vitesse d'élimination:

$$\text{tg } \alpha = ke = -2,303 \frac{\log C_2' - \log C_1'}{t_2 - t_1}$$

Surfac

$$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty} = \frac{D}{K_D} + \frac{E}{K_e}$$

Clairance:

$$Cl = Q / \text{AUC}$$

Q la dose

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

Constante de vitesse de distribution:

$$tg \beta \quad K_d = - 2,303 \frac{\text{Log } D_2 - \text{Log } D_1}{t_2 - t_1}$$

Volume de distribution:

$$V_d = Cl / K_e$$

Temps de demi vie d'élimination

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

V. PHARMACOCINÉTIQUE D'UN MÉDICAMENT APRÈS UNE PRISE UNIQUE

➤ Autres voies

Les autres voies présentent des cinétiques similaires avec des phases d'absorption, de diffusion et d'élimination. Cette dernière étant toujours la même, l'intérêt de l'étude ne porte que sur l'absorption représentée par la biodisponibilité.

Par exemple, par voies intramusculaire ou sous-cutanée, l'absorption sera en règle totale, mais la détermination de C_{\max} et t_{\max} est intéressante pour situer la rapidité et la durée d'action par rapport aux autres voies. Par voie rectale, par contre, le pourcentage absorbé est un paramètre important (mais soumis à de fortes variations individuelles) ; le calcul de t_{\max} permet de savoir si cette voie peut bien être considérée comme semi retard.

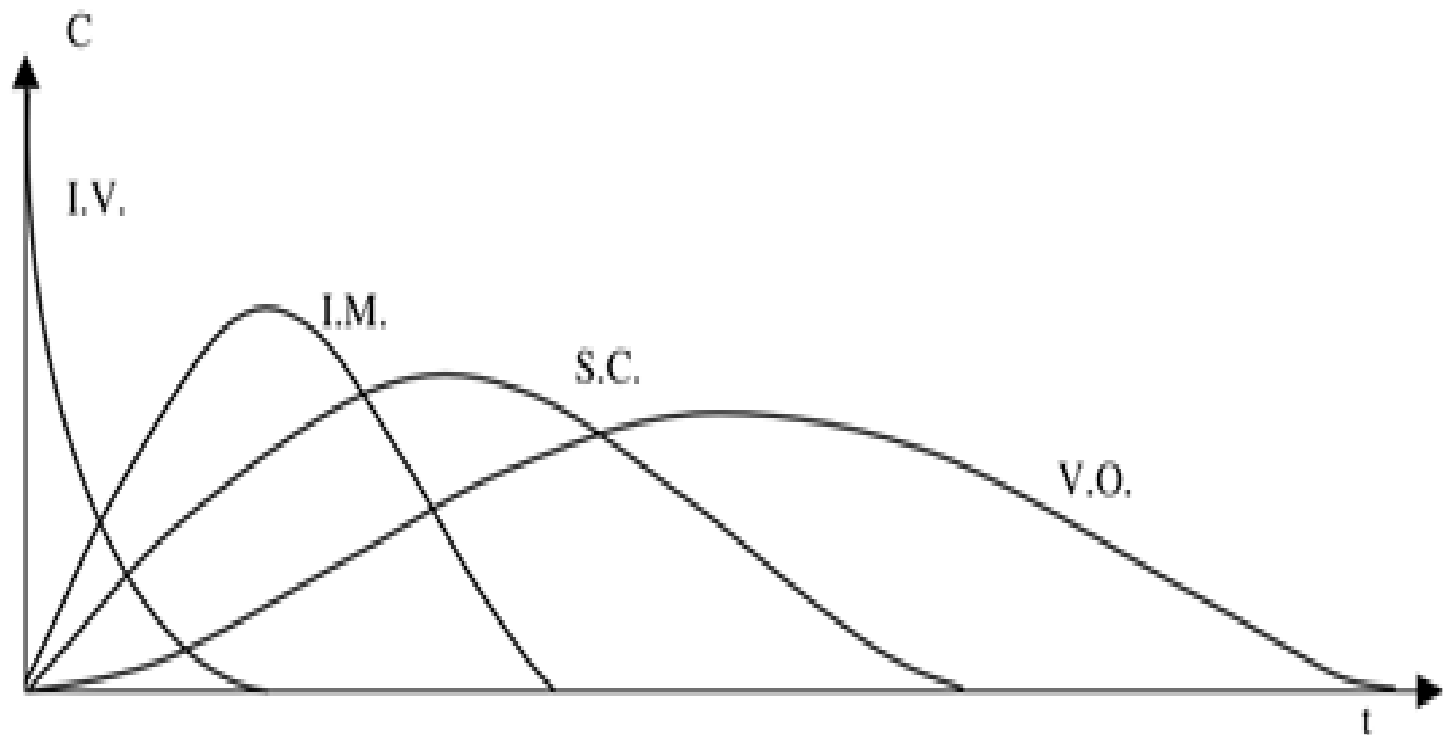


figure 16: administration unique, diverses voies, concentrations plasmatiques.

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

3. Modèles complexes

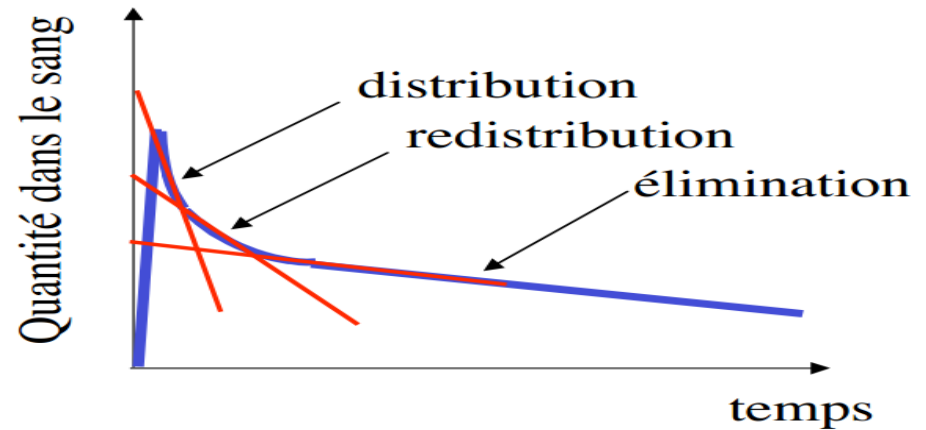
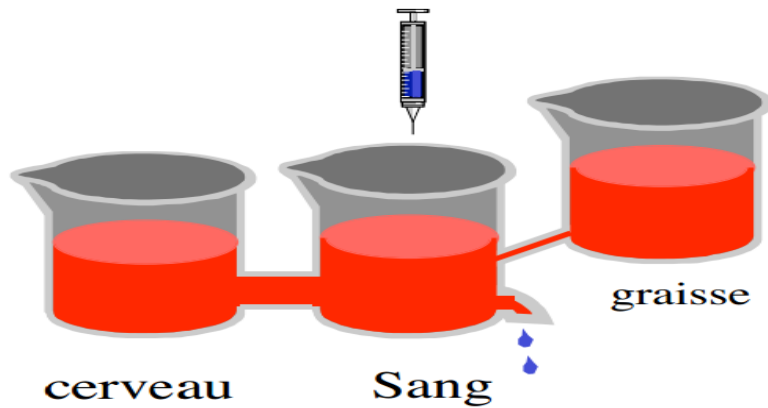


Fig. 17 : modèle complexe à trois compartiments (6)

V. Pharmacocinétique d'un médicament après une prise unique

3. Modèles complexes

Comportant plus de deux compartiments. Par exemple, il peut exister deux (ou plusieurs) compartiments profonds avec lesquels les échanges du compartiment central se font à des vitesses différentes. Ou encore des compartiments placés en série où l'administration ou l'élimination ne se font pas (exclusivement) à partir du compartiment central.

VI. PHARMACOCINÉTIQUE D'UN MÉDICAMENT APRÈS DES PRISES RÉPÉTÉES

1. administration répétée: *perfusion veineuse*

Elle a pour but d'obtenir une [] plasmatique stable. Elle se distingue de l'injection IV car l'apport en continu du médicament dans l'organisme conduit à une élévation constante des concentrations jusqu'à un certain niveau.

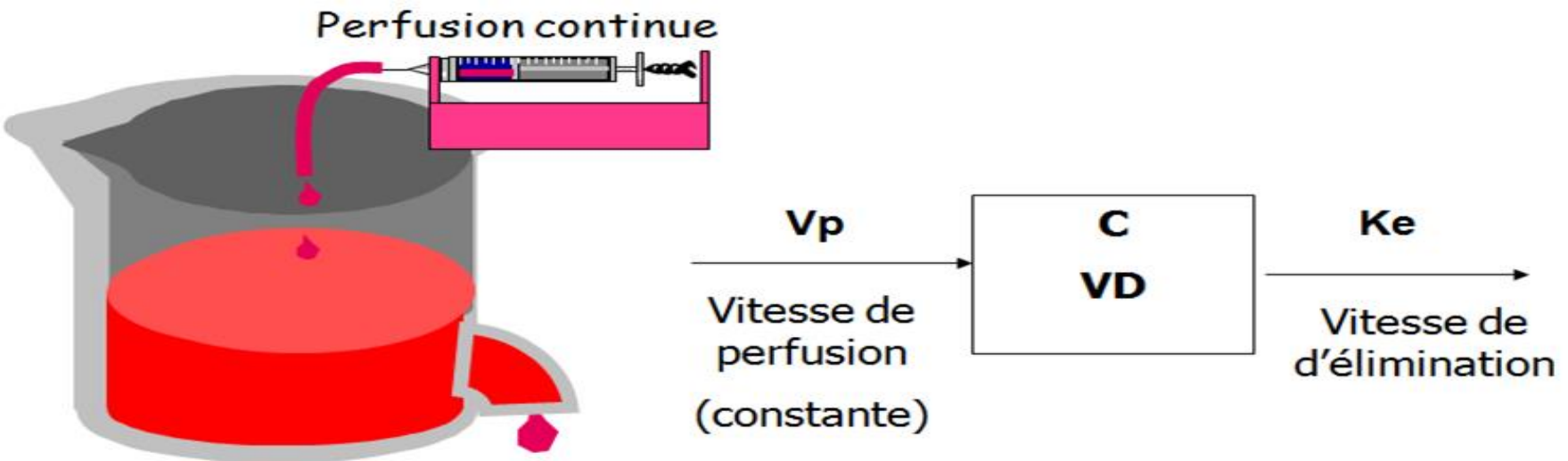


Fig 18: Représentation schématique de la perfusion intra veineuse

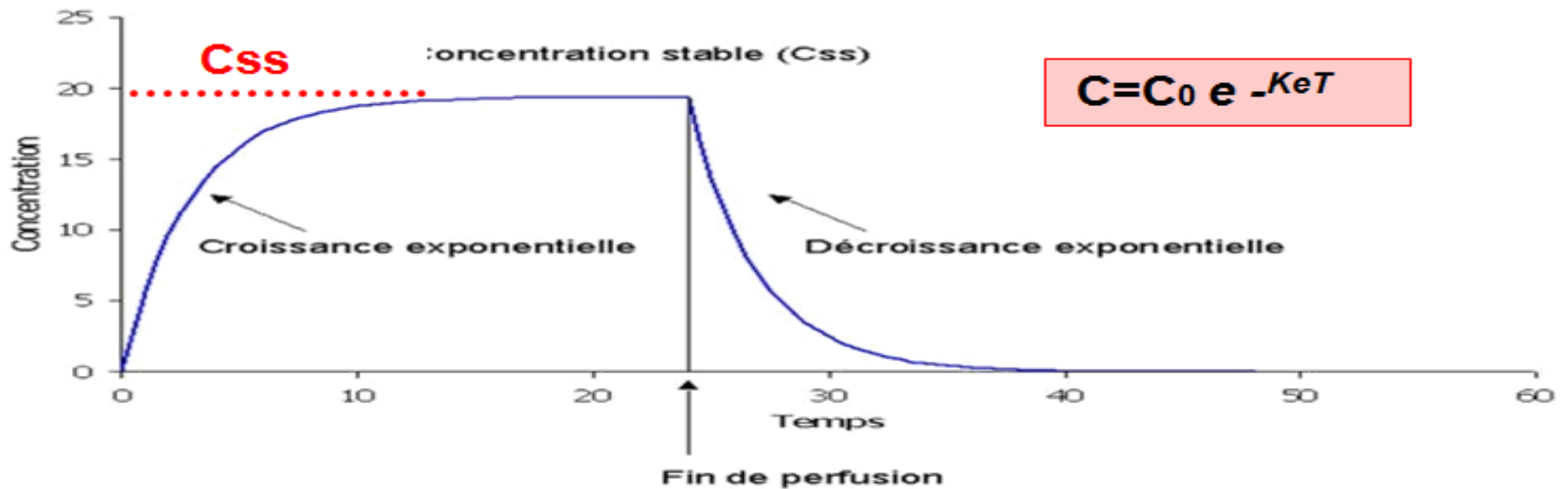


fig 19: Evolution de la concentration plasmatique après perfusion intra veineuse

Trois phases :

- **Phase d'accumulation** : la vitesse d'entrée est $>$ à la vitesse d'élimination et les [] augmentent de façon exponentielle.
- **Phase de stabilisation des []** : plateau d'équilibre : la vitesse d'élimination est égale à la vitesse d'entrée et les [] restent stables tant que la perfusion est poursuivie. L'état d'équilibre (**steady state**) est atteint.
- **Phase de décroissance des []** : à l'arrêt de la perfusion : décroissance des [] .

VI. Pharmacocinétique d'un médicament après des prises répétées

Temps pour l'obtention du steady state(T) :

n	C _{perf}
1	0,5
2	0,75
3	0,87
4	0,94
5	0,97
6	0,98
10	0,99
infini	1



En pratique C_{ss} atteint après 5 t_{1/2}

Donc :

Le temps pour atteindre le plateau ne dépend que de la demi
vie du médicament.

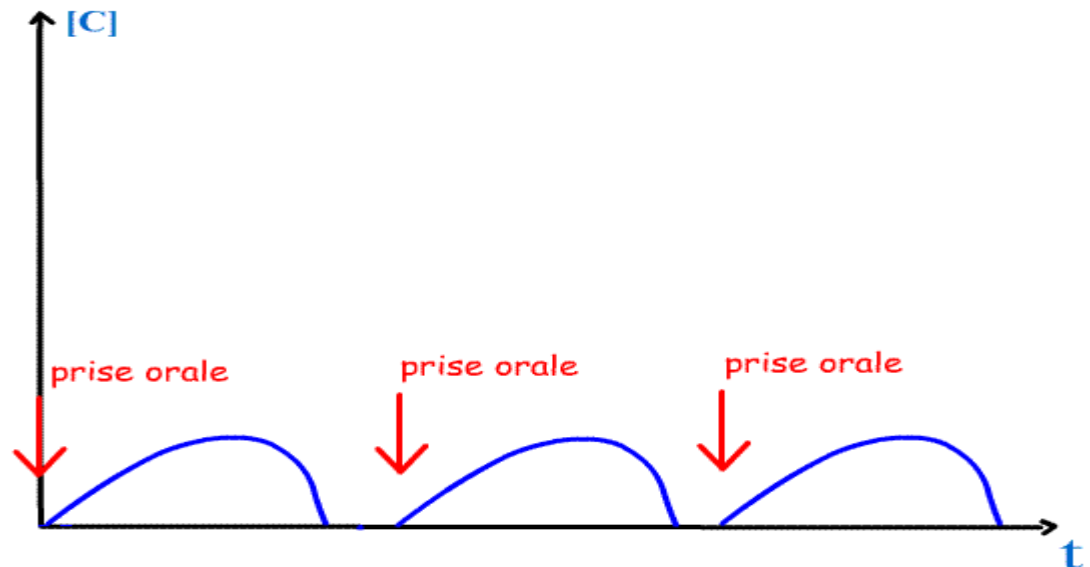
VI. PHARMACOCINÉTIQUE D'UN MÉDICAMENT APRÈS DES PRISES RÉPÉTÉES

2. Administration réitérée : Voie IV et Orale

Les règles qui régissent l'évolution des [] du Médicament lors de l'administration réitérée sont identiques qu'il s'agisse d'administration par voie I.V. rapide ou voie orale; au facteur F de biodisponibilité près.

- Évolution des concentrations plasmatiques

Administration de doses répétées après élimination complète,
voie orale

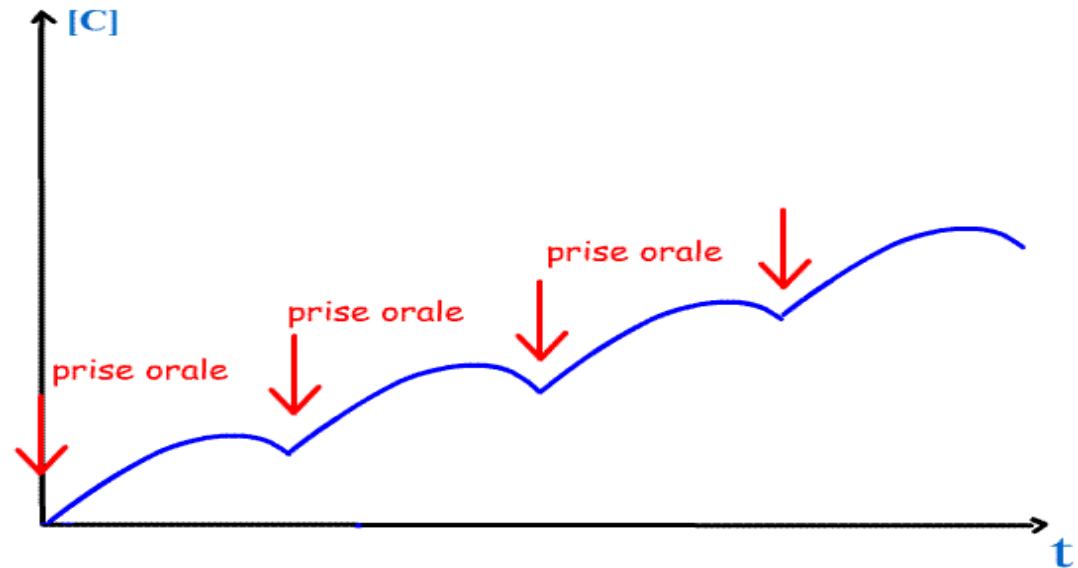


VI. PHARMACOCINÉTIQUE D'UN MÉDICAMENT APRÈS DES PRISES RÉPÉTÉES

2. Administration réitérée : Voie IV et Orale

- Évolution des concentrations plasmatiques

Administration de doses répétées avant élimination complète, voie orale



VII. SUIVI THERAPEUTIQUE

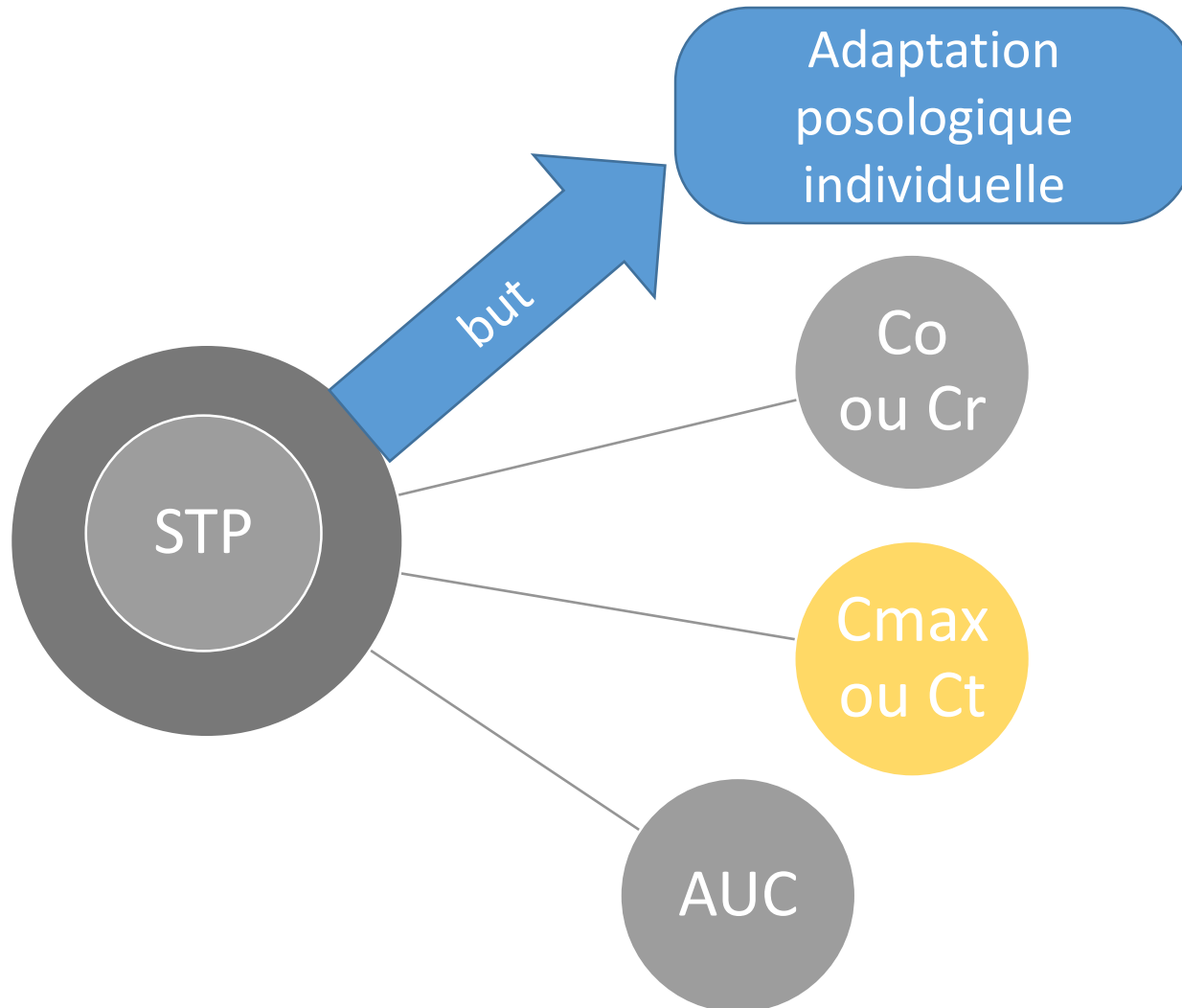
Suivi thérapeutique ou TDM(Therapeutic Drug Monitoring) est une Opération visant à déterminer le meilleur régime thérapeutique possible chez un patient à l'aide de concentrations du mdt.

-Ce régime thérapeutique peut être **optimisé**.

-Le traitement doit être de plus ou moins longue durée.

Dans le cadre du STP, les paramètres pk évalués sont:

VII. SUIVI THERAPEUTIQUE



VII. SUIVI THERAPEUTIQUE

➤ Ajustement posologique :

Individualisation des posologies (calcul d'une dose et d'un intervalle d'administration adéquats) pour chaque malade en tenant compte de son état physiopathologique.

➤ Dans quels cas?

- ✓ Mdts à marge thérapeutique étroite;
- ✓ Mdts à cinétique complexe;
- ✓ Nécessité d'une efficacité constante (pathologies graves et /ou chroniques);
- ✓ Lorsqu'il n'existe pas de paramètres biologiques ou cliniques directs permettant de juger de l'efficacité du mdt ou de sa toxicité;
- ✓ Lorsqu'il existe d'importantes variations intra ou inter-individuelles des paramètres pharmacocinétiques pour un mdt donné

Conclusion

L'objectif de la modélisation est de reproduire "artificiellement" un phénomène biologique afin de pouvoir le quantifier grâce à des paramètres pharmacocinétiques qui permettent la détermination des modalités d'administration des médicaments (voie d'administration, posologie) ainsi que le suivi thérapeutique pharmacologique notamment l'adaptation posologique.