

Bases de pharmacocinétique (PK)

PLAN :

- Rappel / Définitions
 - Buts de la pharmacocinétique
 - Principe de la PK
 - Principe des modèles PK / bases de calcul des paramètres PK
 - Modèle compartimental
 - Modèle Linéaire / non linéaire
 - Détermination des paramètres PK
 - PK en administration continue
 - PK en administration discontinue
 - Conclusion
-

I - RAPPELS – DEFINITIONS

➤ **Le système ADME** : les 4 phases du devenir du médicament dans l'organisme :

- Absorption (A)
- Distribution (D)
- Métabolisme (M)
- Elimination (E)

Sauf par voie intra-veineuse (IV) : pas d'étapes d'absorption

➤ **Pharmacocinétique, définition**

- Etude descriptive et quantitative du devenir des médicaments dans l'organisme
- Paramètres PK spécifiques pour quantifier les différentes étapes du devenir du médicament:

- Biodisponibilité (F)
- Volume de distribution (Vd)
- Clairance (Cl) métabolique, rénale ou totale

Ex : si le patient est un insuffisant rénal, éviter de lui administrer un médicament qui est éliminé par voie rénale

- Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) : permet de déterminer le rythme d'administration.

II – BUTS DE LA PK

Déterminer les modalités d'administration du médicament

- Déterminer les conditions d'utilisation du médicament,
- Déterminer les précautions à prendre chez certains patients (chez l'insuffisant rénal ou hépatique ...)

- Déterminer les incidences des associations
- Adapter la posologie chez un patient donné.

III - PRINCIPE DE LA PK, COMMENT DETERMINER LES PARAMETRES PK D'UN MEDICAMENT.

- A partir de données expérimentales :
 - Concentrations sanguines à différents temps après administration du médicament à des sujets volontaires sains (on obtient des courbes de concentrations en fonctions du temps qui permettront de définir les paramètres PK)
- Utilisation de modèles mathématiques
 - modèles Compartimental / non compartimental
 - Linéaire / non linéaire

- Décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps
- Afin de déterminer les paramètres PK

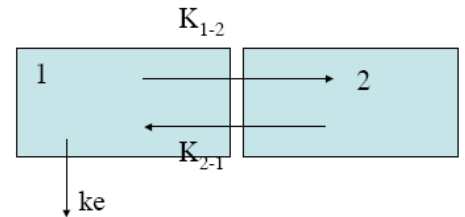
IV - PRINCIPE DES MODELES PK / BASES DE CALCUL DES PARAMETRES PK

A) Modèle compartimental

- On considère que l'organisme est composé de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de façon homogène de l'un à l'autre.
- Chaque compartiment est caractérisé par un Volume et une constante d'échange avec l'extérieur ou un autre compartiment selon les vitesses de transferts ou d'élimination k

Quand on administre un médicament dans un compartiment 1, il diffuse de façon homogène dans le compartiment puis peut diffuser vers un 2^{ème} compartiment avec une certaine constance, il y a un échange entre les 2 compartiments.

Du compartiment 1, le médicament peut aussi diffuser vers l'extérieur (= étape d'élimination)



En fonction de l'évolution du médicament (concentrations en fonction du temps), on estime qu'il suit un modèle à 1, 2 ou 3 compartiments.

- La diffusion (passive en fonction du gradient de concentration) du médicament à travers une membrane biologique répond à une équation de type exponentielle (donc les courbes de concentrations en fonction du temps sont des exponentielles)
- Equations qui décrivent la PK des médicaments dans l'organisme sont des sommes d'exponentielles dans lesquelles les constantes représentent et quantifient les vitesses de résorption, de transfert entre compartiment et d'élimination du médicament.
- Nombre d'exponentielles = nombre de compartiments
 - Monocompartimental (fonction à une exponentielle)
 - Bi-compartimental (fonction à 2 exponentielles, etc...)
 - Tri-compartimental (anesthésiques généraux)

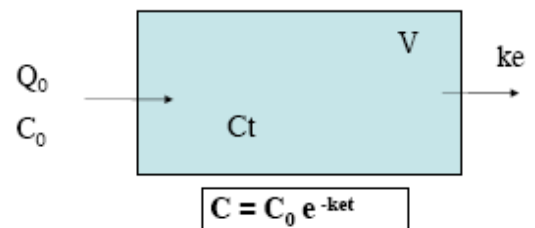
1) Modèle monocompartimental

On considère que l'organisme est représenté par un seul compartiment

- Etat d'équilibre entre le plasma et les tissus atteint quasi instantanément (absorption et distribution quasi instantanés)
- Seule la phase d'élimination est visible.

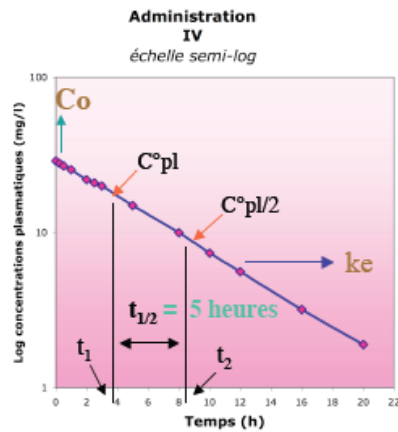
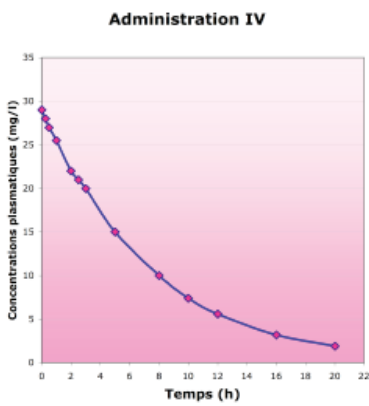
Le temps de distribution très rapide considéré comme nul.

- Par voie IV : $C_0 = \text{Dose} / V_d$



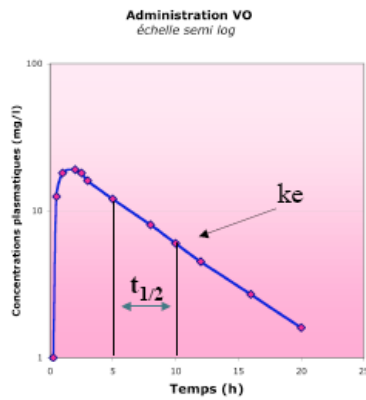
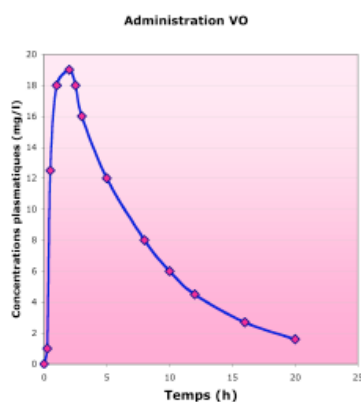
Courbe de concentration en fonction du temps : $C = C_0 e^{-k_e t}$

La courbe est une exponentielle pour le modèle monocompartimental, seule l'étape d'élimination est visible



EX : administration par voie IV pour calculer les paramètres PK, on change l'échelle pour une échelle semi-logarithmique, on obtient ainsi une droite dont la pente = k_e (constante d'élimination du médicament vers l'extérieur) on pourra aussi calculer la demi-vie du médicament.

k_e = pente de la droite
 $k_e = \ln 2 / t_{1/2}$



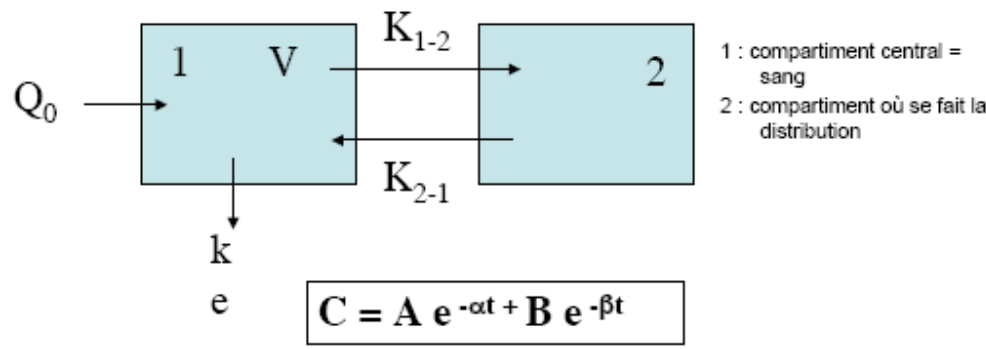
EX : administration par voie orale La concentration augmente jusqu'à C_{max} , c'est l'étape d'absorption du médicament. Puis la concentration diminue sous forme exponentielle : c'est la phase d'élimination. L'étape de distribution est si rapide qu'elle ne se voit pas.

2) Modèle à 2 compartiments

on considère l'organisme comme 2 compartiments.

l'étape de distribution du compartiment sanguin vers les tissus (compartiment 2) devient visible.

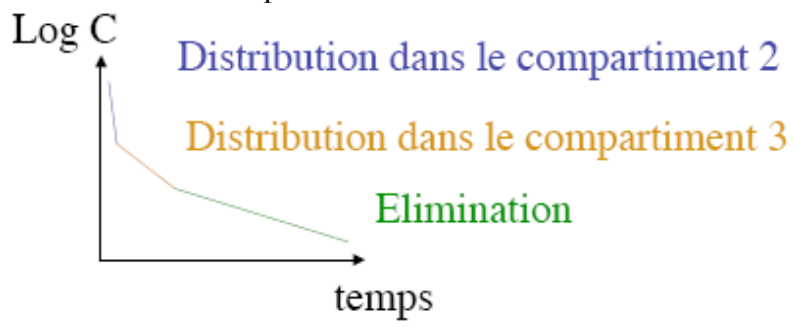
L'équation de la courbe est formée de 2 exponentielles, la 1^{ère} définit la distribution du médicament, la 2^{ème} définit l'élimination.



3) Modèle à 3 compartiments

Il y a 2 étapes de distribution :
 Compartiment central => 1^{er} compartiment tissulaire => 2^{ème} compartiment tissulaire
 C'est le cas des anesthésiques généraux :
 Compartiment central => SNC => autres tissus (adipeux notamment)

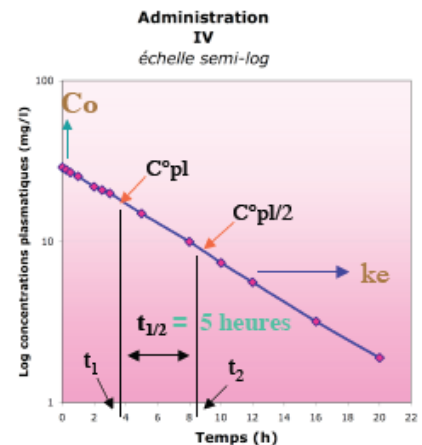
On a donc 3 exponentielles (2 pour les 2 phases de distribution + 1 pour l'élimination)



B) Modèle linéaire / non linéaire.

- **Cinétique linéaire** : la concentration du médicament est proportionnelle à la dose administrée (concerne la plupart des médicaments)
- Cinétique d'ordre 1
- La variation de concentration est proportionnelle à la quantité restante
- Souvent, en cas d'intoxication avec un médicament suivant un modèle linéaire, il n'est plus linéaire (saturation des métabolisme ou des processus d'élimination)
- les paramètres PK ne varient pas avec la dose administrée.

- **Cinétique non linéaire** : la concentration du médicament n'est pas proportionnelle à la dose administrée (souvent dû à une saturation au niveau du métabolisme, ou au niveau des systèmes de transport)
 - Cinétique d'ordre 0
 - Variation de concentration non proportionnelle à la quantité restante
 - Phénomène de saturation (métabolisme, fixation protéique)
 - Modèles plus complexes
 - la demi-vie du médicament varie (en général elle augmente) avec la dose administrée
- La clairance du médicament diminue quand la dose augmente.
Donc le temps mis pour atteindre le plateau augmente avec la dose (voir + loin).



Ex de médicament ayant une PK non linéaire : alcool (au delà de 0,5g/l), Phénytoïne, toxicocinétique

V) DETERMINATION DES PARAMETRES PK.

1) aire sous la courbe AUC

On utilise les courbes de concentration en fonction du temps.
On détermine l'aire sous la courbe = AUC (area under curve) ou ASC (aire sous la courbe)
L'AUC correspond à l'exposition du patient au médicament
L'AUC est proportionnelle à la dose administrée.

L'AUC permet de calculer la biodisponibilité F

2) Biodisponibilité F

On administre le même médicament à même dose par voie orale et intraveineuse :

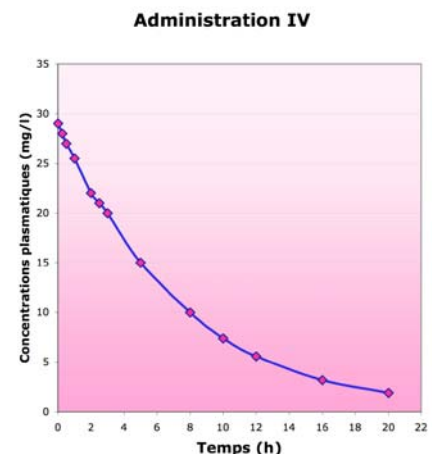
$$F = \frac{\text{Dose IV} \times \text{AUC orale}}{\text{Dose orale} \times \text{AUC IV}}$$

C'est ce qu'on fait pour démontrer la bioéquivalence d'un générique et de son médicament de référence, mais les 2 par voie orale. Si F= 80 à 100%, ils sont bioéquivalents.

La biodisponibilité par voie intraveineuse = 100%.

3) Volume de distribution Vd

Volume théorique dans lequel le médicament devrait se répartir pour être à la même concentration que celle du plasma
+ il est important, + le médicament se distribue dans les tissus



+ il est petit, + le médicament va rester dans le compartiment sanguin.

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{C_0} \times F$$

Co = concentration initiale estimée en traçant la courbe $cc^\circ=f(\text{tps})$
 Le calcul se fait le + souvent après administration par voie IV : F=1
 (sinon on corrige en multipliant par F)

4) La clairance Cl

Clairance totale = somme des clairances

$$= (\text{dose}/\text{AUC}) \cdot F \quad (\text{si le médicament est donné par IV, } F=1)$$

En pratique, ce qui nous intéresse :

Clairance rénale = fraction de clairance totale = $f_e \times$ clairance totale

(f_e =fraction éliminée par voie urinaire = quantité cumulative dans les urines/quantité administrée)

Clairance hépatique = clairance biliaire + clairance métabolique

$$= \text{clairance totale} - \text{clairance rénale.}$$

5) Demi-vie (en heures en général)

On lit sur la courbe le temps que met le médicament pour diminuer de $1/2$

A lire sur la pente terminale (ou sur la pente unique si modèle à 1 compartiment)

La demi vie permet de déterminer le rythme d'administration (et d'éviter les accumulations)

Souvent on administre le médicament toutes les demi vies

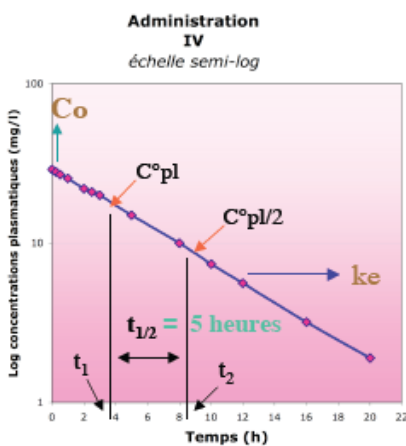
Ça mesure le temps de séjour du médicament dans l'organisme

Ke = constante d'élimination du médicament

= pente de la droite

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

Le produit peut être considéré comme virtuellement éliminé après 5



demi-vies

6) Formule reliant les 3 paramètres : $Cl = Ke \times Vd = (\ln 2 / T_{1/2}) \times Vd$

• La Demi-vie dépend de VD et de la clairance totale : $T_{1/2} = 0,693 \times Vd / Cl$

– Quand Cl diminue (ex. IR), $T_{1/2}$ augmente

– Si elle diminue fortement, $T_{1/2}$ augmente de façon importante et si on ne change pas le rythme d'administration : risque d'accumulation et de toxicité

Ex : Si on administre un médicament qui est éliminé par voie rénale à un patient qui est insuffisant rénal, la clairance du médicament diminue, donc la demi-vie du médicament augmente, il faut diminuer la dose ou le rythme d'administration sinon risque de concentrations trop importantes et effets indésirables.

VI) PK EN ADMINISTRATION CONTINUE (PERFUSION)

- Les concentrations augmentent progressivement jusqu'à un plateau. Le

débit d'entrée (V_p : vitesse de perfusion) est $>$ à la vitesse d'élimination

- Plateau : vitesse de perfusion (V_p) = vitesse d'élimination

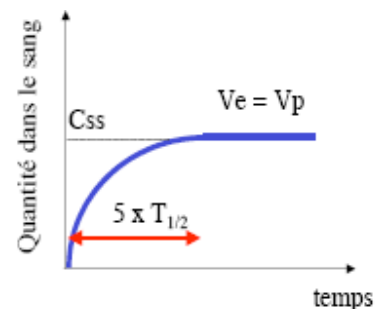
$$(Q_{ss} \cdot k_e = V \cdot C_{ss} \cdot k_e = Cl \cdot C_{ss})$$

Il faut 5 demi-vies pour arriver à l'équilibre (concentration plasmatique stationnaire)

La concentration à l'équilibre C_{ss}

$$C_{ss} = \frac{V_p}{Cl}$$

Attention, la clairance peut être modifiée (ex : insu rénale)



En général, avant les 5 demi vies, on n'atteint pas la concentration efficace, si on a besoin d'être efficace rapidement, on donne une dose de charge

Dose de charge $D = Vd.C_{ss}$: administration d'un bolus IV qui arrive d'emblée à C_{ss} , relayée par une perfusion qui compense les pertes

-Evite l'attente et la progression des concentrations jusqu'à C_{ss}

-Atteinte des concentrations efficaces rapidement

Biodisponibilité = quantité de médicament qui a atteint la circulation sanguine générale

Elle permet donc de calculer la dose à administrer (donc administration d'une dose + importante si mauvaise F)

Ex : les rétro-viraux du SIDA ont $F=30\%$ d'où les fortes doses administrées

Niveau du plateau (concentration d'équilibre) fonction du débit et de la clairance :

$$C_{SS} = D / Vd = D \times K_e / Cl$$

D = dose

C_{ss} doit être efficace et non toxique.

Temps pour atteindre le plateau = $5 T_{1/2}$

- A C_{ss} : concentration dans la zone thérapeutique

- Avant C_{ss} on est sous les concentrations efficaces

- Si $T_{1/2}$ longue : temps très long avant efficacité (on est amené à utiliser une dose de charge)

VII) ADMINISTRATION DISCONTINUE (REPETEE)

la concentration augmente jusqu'à un état d'équilibre

(vitesse d'entrée = vitesse de sortie)

il y a une oscillation entre C_{max} et C_{min}

C_{max} et C_{min} sont constants à l'équilibre

C_{min} = concentration mini avant la prise du médicament

-Si posologie (dose et rythme) bien adaptée :

C_{moy} dans la zone thérapeutique

$C_{max} <$ seuil toxique

$C_{min} >$ concentration minimale efficace

• Temps nécessaire pour atteindre le plateau :

$C_{moy} = 5 T_{1/2}$

• Rythme d'administration D/τ

- τ = intervalle

- D = Dose

en général τ = demi-vie (attention ! la demi-vie peut varier selon le patient)

Si on veut administrer à un autre intervalle que la demi-vie, on fixe la dose et on calcule le rythme :

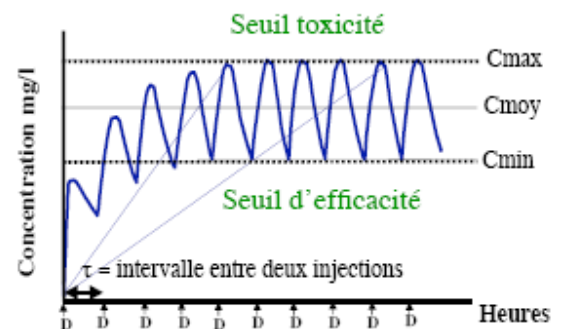
$(D/\tau).F = Cl.C_{moy}$ (équation à l'équilibre)

C_{moy} = concentration moyenne qu'on veut obtenir

Soit on décide de l'intervalle avec lequel on veut administrer et on calcule la dose.

Si on administre une dose de charge : $D = (Vd.C_{moy}) / F$

-Toute variation du Vd , de la Cl , $T_{1/2}$ va modifier la C_{moy}



-En pratique, dans certains cas (cf ED suivi thérapeutique), il faudra modifier la dose et/ou le rythme d'administration

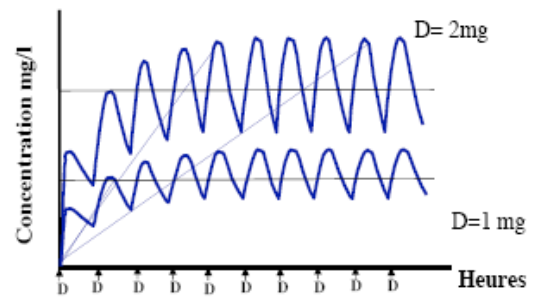
Influence de la dose :

La diminution de la dose diminue :

- la concentration moyenne,
- l'amplitude de variation des concentrations
- mais pas le temps pour atteindre le plateau

Car on est en PK linéaire.

Influence de la dose

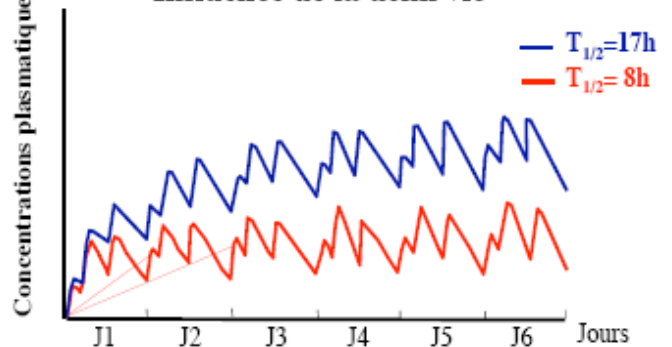


Influence de la demi-vie :

Si la demi vie augmente :

- le délai pour atteindre le plateau augmente
- le niveau du plateau augmente

Influence de la demi vie



Influence du rythme d'administration :

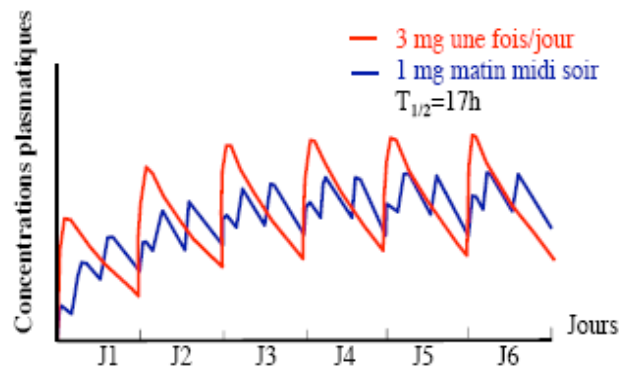
On peut donner une même dose en plus ou moins de fois.

Une prise par jour : + simple mais entraîne de grandes oscillations, Cmax et Cmin sont très éloignés.

Si la prise est fractionnée, Cmax et Cmin sont + proches.

La C_{mo} reste la même

Influence du rythme d'administration



Si un médicament a une zone thérapeutique étroite (zone entre la concentration minimum efficace et la concentration max toxique), vaut mieux fractionner la dose.

VIII) CONCLUSION

Retenir :

- Principe de la PK et principe des modèles
- Evolution des paramètres PK les un par rapport aux autres
- Administration continue et discontinue : état d'équilibre, concentrations à l'état d'équilibre / facteurs de modification

Application en ED sous forme d'exercice et des cas cliniques :

- Détermination des paramètres PK
- Détermination d'un schéma posologique (dose, rythme adaptés au patient)
- Application au suivi thérapeutique pharmacologique (STP) : adapter la posologie au patient