

UE 18A Pharmacocinétique

Cours 1 : Rappels & Modèle bi-compartmental

Angelo PACI, PU-PH

Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy

Pharmacocinétique – Pharmacie clinique

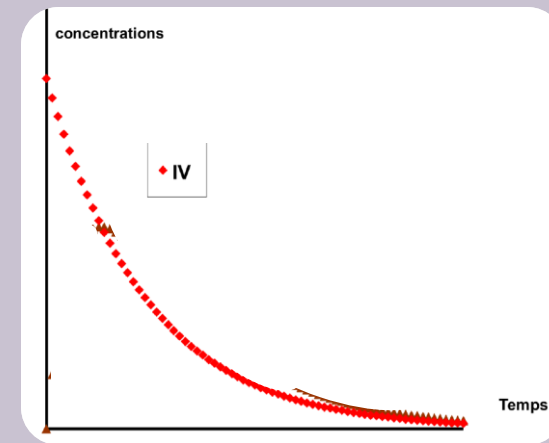
angelo.paci@universite-paris-saclay.fr

LES PRINCIPAUX SITES D'ADMINISTRATION

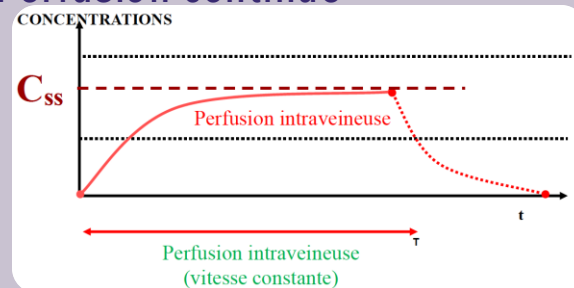
- Il existe les voies intravasculaires
- **Intra-vasculaires** :
 - Intraveineux (IV) ou intra-artérielle (IA)

Caractéristiques de la **voie IV** :

- Pas de phase d'absorption
- Délai d'action quasi-immédiat
- Dose admin. = Dose disponible
- Voie d'urgence
- Pas de rattrapage possible



- **Perfusion continue**

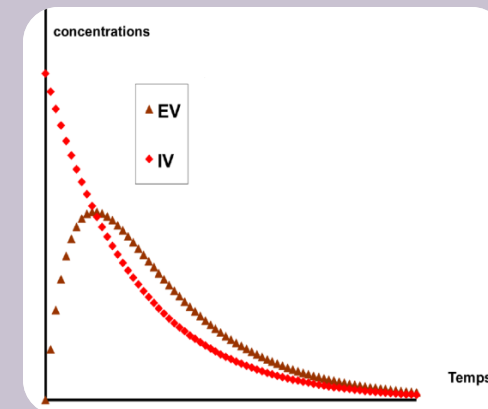


Caractéristiques de la **perfusion continue** :

- Pas de phase d'absorption
- Délai d'action
- Dose admin. = Dose disponible
- Voie pour exposition prolongée

LES PRINCIPAUX SITES D'ADMINISTRATION

- Il existe les voies intravasculaires et les voies extravasculaires (EV)
- **Extravasculaires :**
 - Orale (per os, EV_{PO})
 - Intramusculaire (IM)
 - Sous-cutanée (SC)
 - Transmuqueuse (sublinguale, nasale)
 - Rectale
 - Transdermique



Caractéristiques de la voie EV :

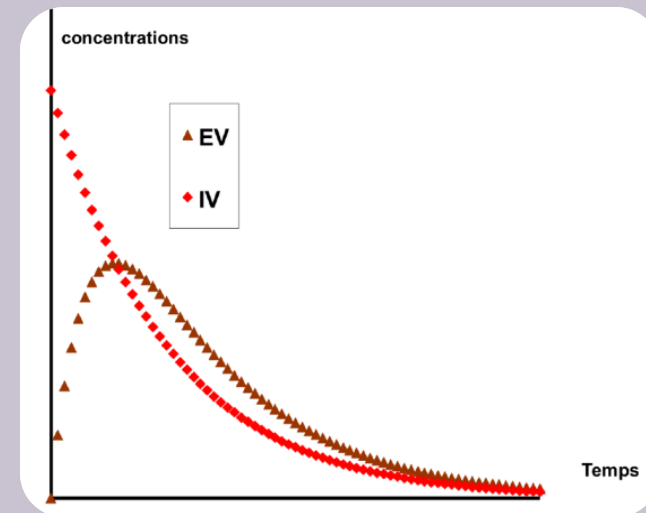
- Présence de la phase d'absorption
- Délai d'action fonction :
 - de la forme galénique,
 - de la voie,
 - des propriétés physico-chimiques du p.a.
 - de facteurs physiologiques
- Dose disponible = $F \times$ Dose admin.

DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

Relations pharmacocinétiques

Relation dose-quantité : seule la fraction de dose administrée qui atteint la circulation systémique est disponible pour un effet pharmacologique

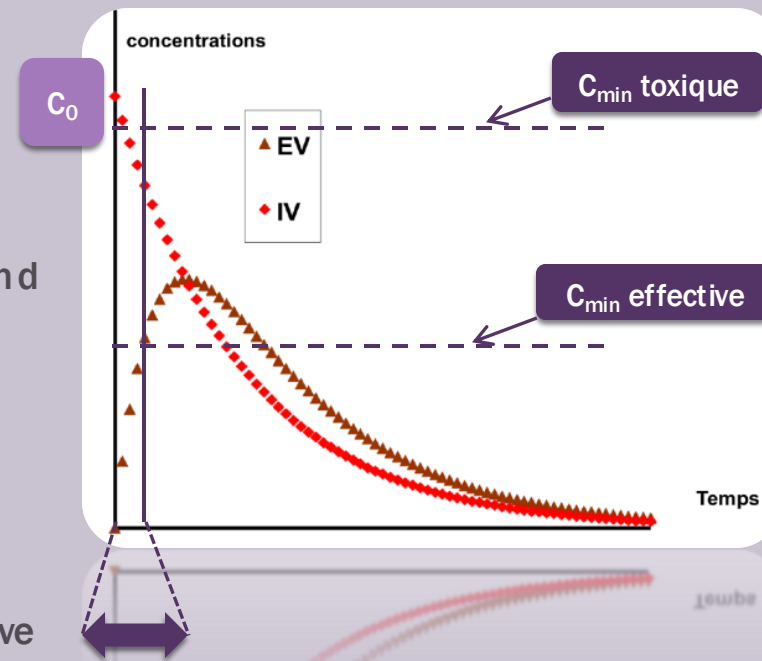
- Pour la voie **intraveineuse (IV)**, cette quantité est = à 100% de la dose administrée
 - Mathématiquement : $Dose = X_0$
- Pour la voie **extravasculaire (EV)**, celle-ci est = à la fraction biodisponible de la dose administrée après absorption. On parle de biodisponibilité (F) du p.a.. F étant compris entre 0 et 100%
 - Mathématiquement : $Dose \rightarrow F \times X_0$



DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

■ Actions :

- **Délai d'action** : temps que met le p.a. à agir
- Pour la **voie intraveineuse** (IV), immédiatement dans la circulation systémique
 - Mathématiquement : $C_0 = X_0$ à t_0
- Pour la **voie extravasculaire** (EV), celui-ci comprend le temps nécessaire pour atteindre la circulation systémique en tenant compte de la phase d'absorption. Ce délai d'action est le temps nécessaire pour atteindre la concentration systémique qui donne l'effet thérapeutique.
 - Mathématiquement : $C_0 = 0$ à t_0 et $C_{max} > C_{min}$ effective

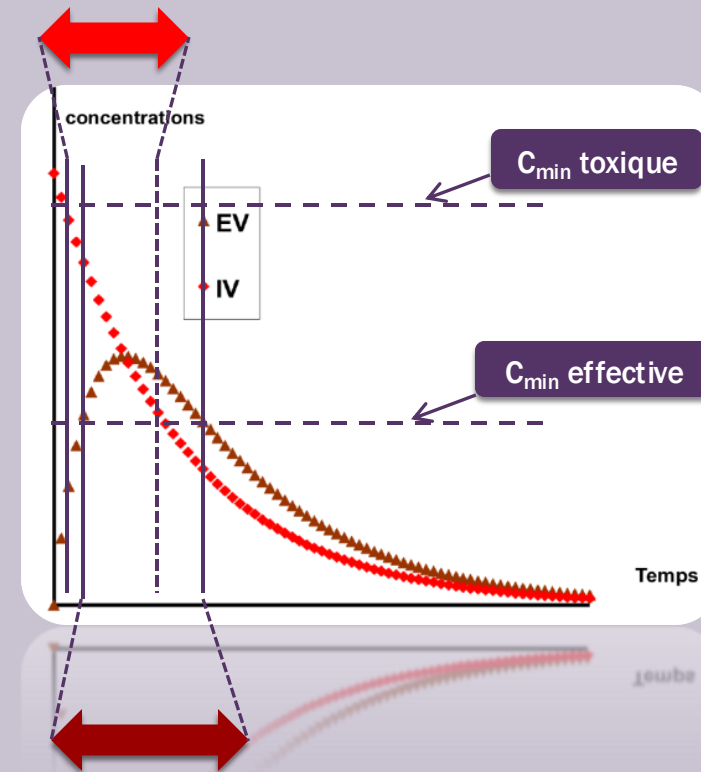


DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

■ Actions :

- **Durée d'action** : temps compris entre le délai d'action et la fin de cet effet
 - Tps compris entre $C_{\min \text{ tox}}$ et $C_{\min \text{ eff}}$.

- Pour la **voie intraveineuse** (IV), généralement court
- Pour la **voie extravasculaire** (EV), généralement plus long



DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

■ Observations :

■ Zone thérapeutique :

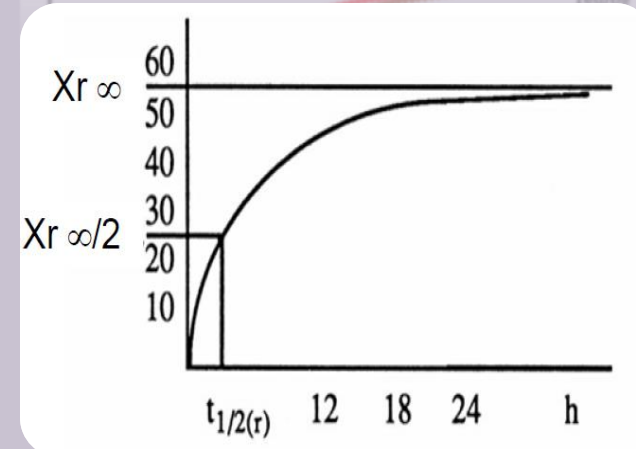
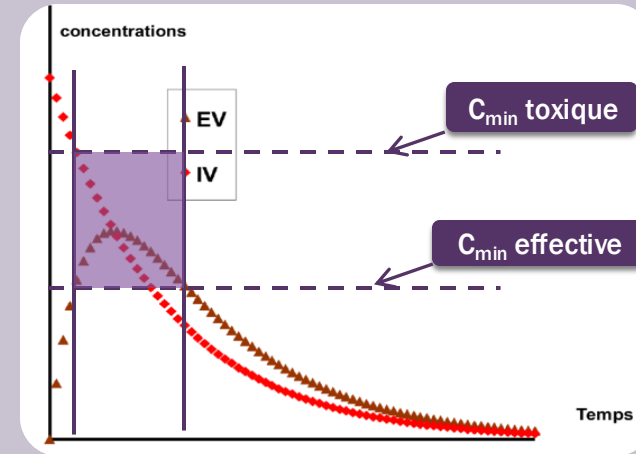
- Espace défini par le temps et la concentration pour lequel est observé un effet thérapeutique
- Il s'agit d'une aire ou surface : on parle d'aire sous courbe (ASC ou AUC).

■ Fenêtre thérapeutique :

- Espace défini par les concentrations pour lequel est observé un effet thérapeutique

■ Quantification urinaire :

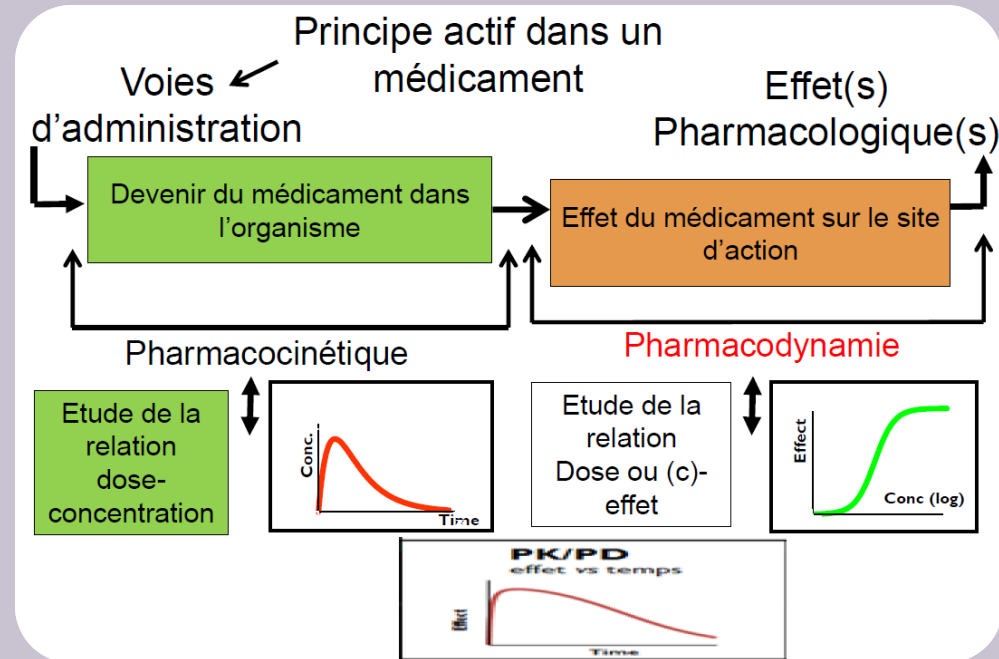
- Il est possible de suivre le devenir d'un p.a. en quantifiant son élimination dans les urines
- Il s'agit d'une quantité en fonction du temps notée Xr_t



DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

Relations Pharmacocinétique-Pharmacodynamie

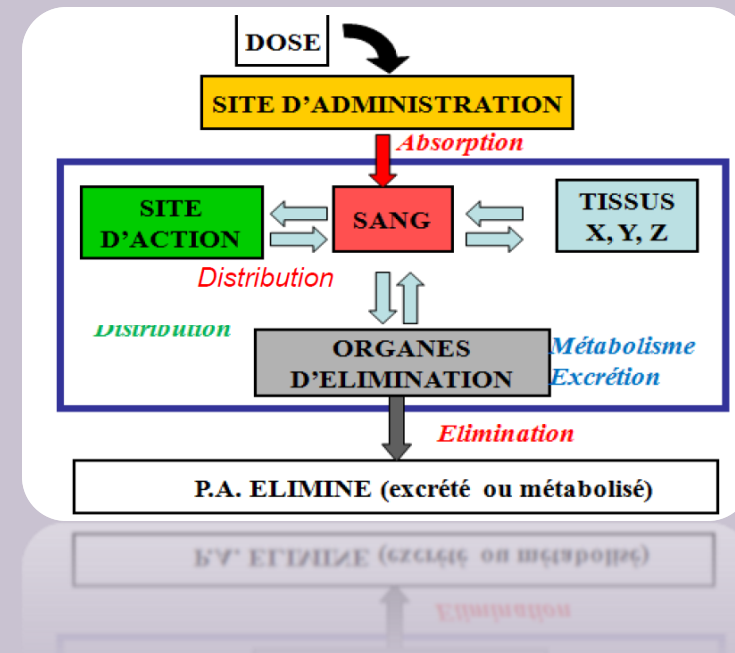
- **Pharmacocinétique :**
 - Concentration fonction du temps
- **Pharmacodynamie :**
 - Effet en fonction de la concentration
- **Relation PK/PD :**
 - Effet en fonction du temps
 - relation entre la **pharmacocinétique** du principe actif (p.a.) et l'effet du médicament (efficacité thérapeutique ou toxicité responsable d'effets indésirables) ou **pharmacodynamie**



DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- Pharmacocinétique :
 - *Pharmakon* : médicament ou poison = principe actif (p.a.)
 - *Kineticos* : mouvement/changement au cours du temps
- C'est l'étude **qualitative** et **quantitative** du devenir d'un p.a. dans l'organisme

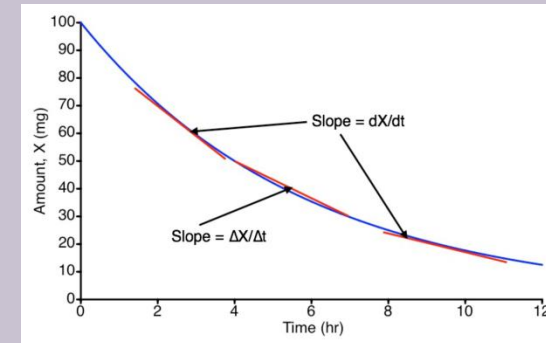
- Les sites d'observation privilégiés de ces changements sont le **compartiment sanguin** (sang ou plasma/sérum) et **les urines**
- La pharmacocinétique est l'étude des changements (cinétique) du médicament au cours des différentes étapes qu'il subit; l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (Phases **ADME**)



MATHÉMATIQUES : RAPPELS & SPÉCIFICITÉ PK

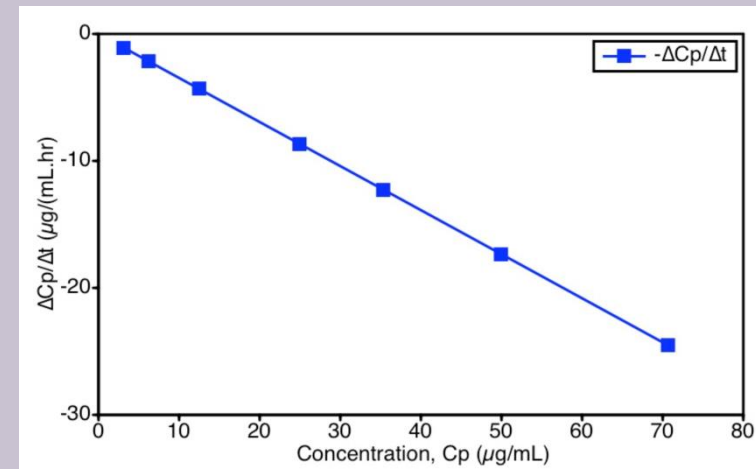
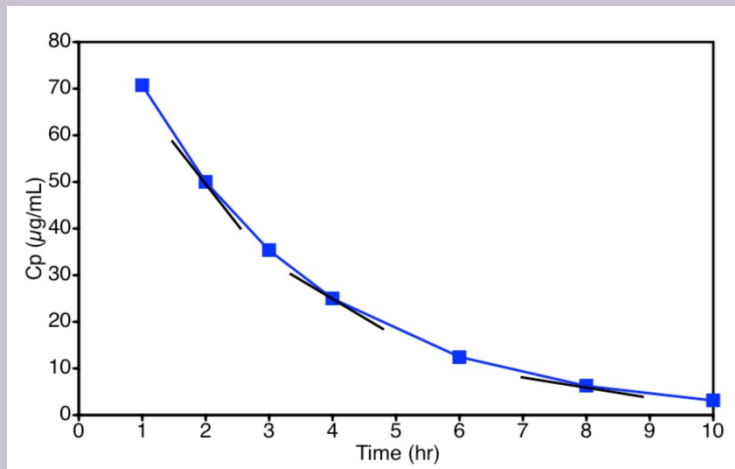
■ Pentes, taux et dérivés :

- Une ligne droite, a une pente constante :
 - $\Delta y/\Delta x \rightarrow \Delta X/\Delta t$ ou $\Delta C_p/\Delta t$ ou K
- Une courbe présente une pente dite instantanée :
 - $dy/dx \rightarrow dX/dt$ ou dC_p/dt

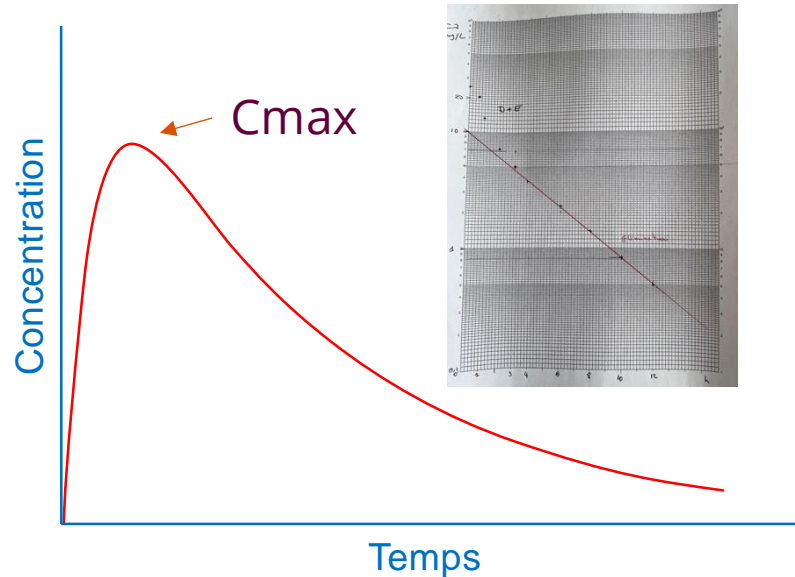


Modèle mono-compartmental représentant la seule phase Pk en jeu, l'élimination

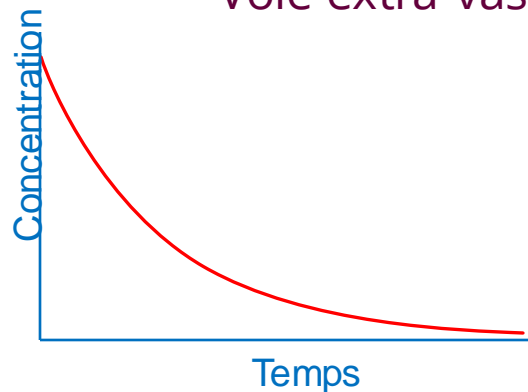
$$C_p = (C_p)_0 e^{-kt} \text{ après transformation logarithmique (Ln, Log) : } \ln C_p = \ln(C_p)_0 - Kt$$



Analyse non compartimentale



Voie extra-vasculaire



Voie Intraveineuse

- **Détermination graphique de paramètres :**
 C_{max} , T_{max}
- équations mathématiques simples permettant approche descriptive :
Demi-vie d'élimination (après linéarisation)
Aire Sous Courbe : ASC ,AUC (méthode des trapèzes)
AUMC

-> PARAMETRES SECONDAIRES

Calcul de **PARAMETRES PRIMAIRES**
à partir des paramètres secondaires

F : biodisponibilité
Volume de distribution
Clairance
TRM

Utile pour étudier :

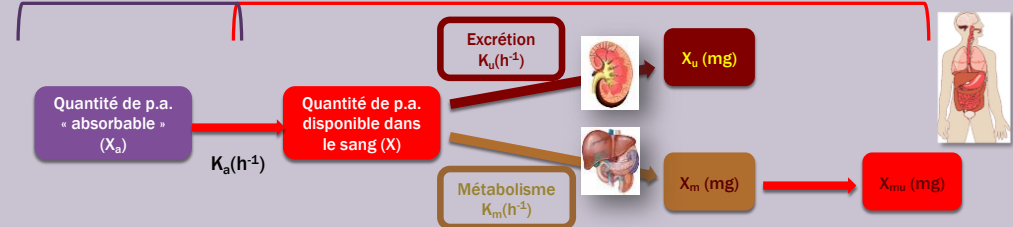
- l'influence de la physiopathologie sur la PK
- Les interactions médicamenteuses
- L'adaptation de posologie dans le cas du suivi thérapeutique

Analyse compartimentale

- Les variations de concentration sont décrites à l'aide de modèles mathématiques complexes permettant de décrire la courbe en fonction du temps.
- Des équations qui permettent de prédire le devenir du principe actif (p.a.) après administration soit de différentes doses, soit en cas de variations physiologiques ou pathologiques

LE MODÈLE DE BASE

Le modèle simple est basé sur l'équilibre des masses entre les compartiments



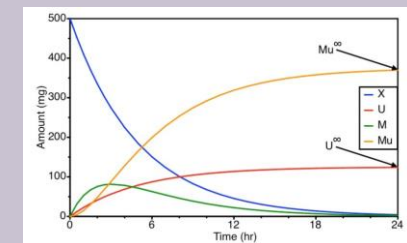
Le bilan est :

§ Pour le voie extra-vasculaire :

$$F \times \text{Dose} = X_a + X + X_u + X_{mu}$$

§ Pour le voie **intra-vasculaire** :

$$\text{Dose} = X + X_u + X_{mu}$$



Les compartiments

L'organisme est représenté par un ou plusieurs compartiments :

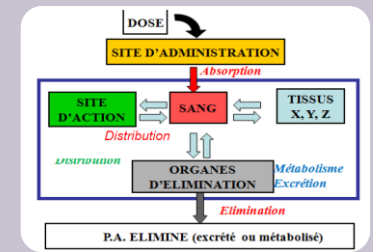
- Si l'organisme se comporte comme un ensemble **homogène**, la cinétique est représenté par un modèle **monocompartimental**
- Si l'organisme se comporte **comme plusieurs ensembles inhomogènes**, la cinétique sera représentée par un modèle **bi ou pluricompartimental** avec un **compartiment central** et un ou plusieurs **compartiments périphériques**

DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- | Pharmacocinétique :
 - § *Pharmakon* : médicament ou poison = principe actif (p.a.)
 - § *Kinetikos* : mouvement/changement au cours du temps
- | C'est l'étude **qualitative** et **quantitative** du devenir d'un p.a. dans l'organisme

• Les sites d'observation privilégiés de ces changements sont le **compartiment sanguin** (sang ou plasma/sérum) et **les urines**

• La pharmacocinétique est l'étude des changements (cinétique) du médicament au cours des différentes étapes qu'il subit; l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (Phases **ADME**)



Approche compartimentale - Principes

- L'organisme est considéré comme une entité qui peut être divisée en compartiments selon la **vitesse de distribution** du PA dans les différentes parties de l'organisme
- Compartiment :
 - Espace **virtuel** (pas de signification anatomique ou physiologique) dans lequel le médicament est instantanément distribué de manière homogène
 - Pharmacocinétique identique en tous points du compartiment : **espace cinétiquement homogène**
 - Compartiment caractérisé par un volume **V**
- **Vitesse de distribution identique** dans l'ensemble de l'organisme : **modèle monocompartimental**
- **Vitesse de distribution plus lente dans certains tissus** : **modèle multi compartimental**
- Le nombre de compartiments dépend du nombre de prélèvements et de la durée du protocole

Modèle monocompartimental

- Organisme = **compartiment uniforme**
- **Distribution instantanée** du PA dans l'ensemble de l'organisme : compartiment considéré comme volume apparent de distribution
- Concentrations plasmatiques et tissulaires rapidement **à l'équilibre**
- Concentration pas forcément la même dans chaque tissu ou fluide mais on considère qu'elle est **proportionnelle à la concentration sanguine** mesurée à n'importe quel moment
- La concentration en forme libre est par contre identique
- Cette approche permet d'avoir accès à des paramètres qui décrivent les phases ADME et qui permettront de **prédire le comportement du PA** dans l'organisme

DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

Pharmacocinétique :

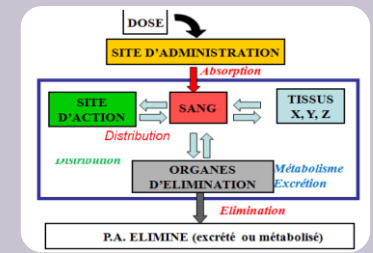
§ *Pharmakon* : médicament ou poison = principe actif (p.a.)

§ *Kineticos* : mouvement/changement au cours du temps

C'est l'étude **qualitative** et **quantitative** du devenir d'un p.a. dans l'organisme

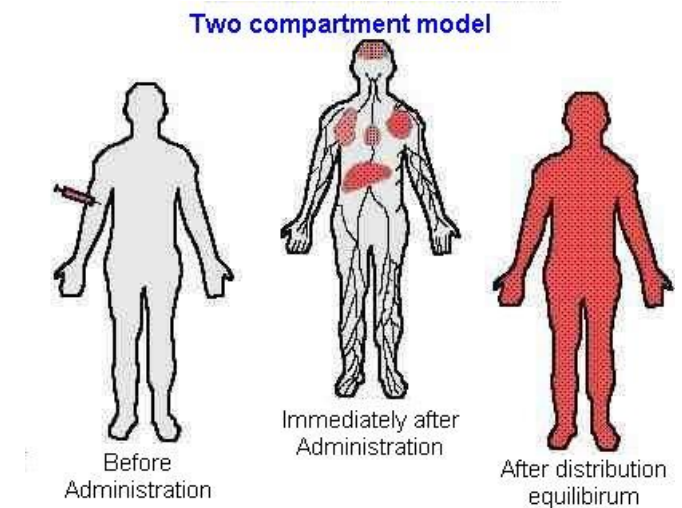
• Les sites d'observation privilégiés de ces changements sont le **compartiment sanguin** (sang ou plasma/sérum) et les **urines**

• La pharmacocinétique est l'étude des changements (cinétique) du médicament au cours des différentes étapes qu'il subit; l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (Phases **ADME**)

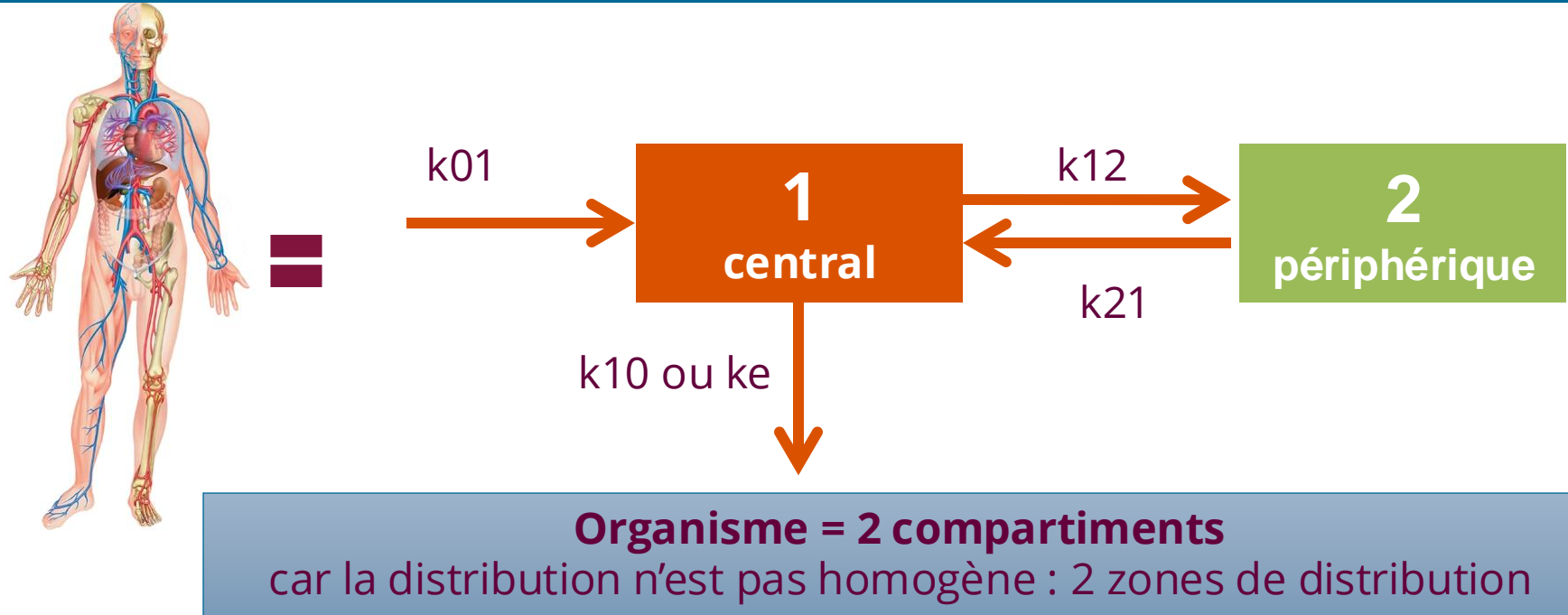


Modèle bi ou multicompartimental

- Distribution du PA plus rapide dans certains organes que dans d'autres
- Le PA se répartit d'abord rapidement dans le compartiment central puis se distribue plus lentement dans le compartiment périphérique



Modèle bicompartmental



➤ **Compartiment 1 = compartiment central**

- Secteur vasculaire (= **site de mesure**)
- + tissus en équilibre rapide avec secteur vasculaire
- Distribution homogène et instantanée du médicament dans V1

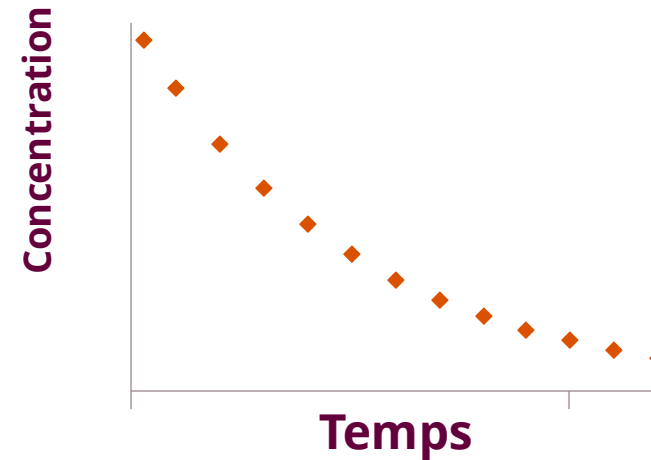
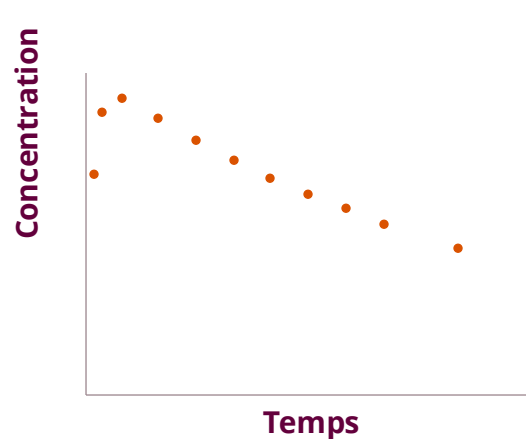
➤ **Compartiment 2 = compartiment périphérique**

- Secteur où distribution + lente du médicament / secteur vasculaire
- Distribution du médicament dans V2 selon k_{12}
- Elimination de 2→1 selon k_{21}

k_{12} et k_{21} = constante de vitesse de transfert d'ordre 1 0 : extérieur

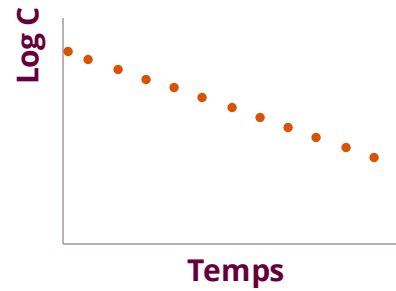
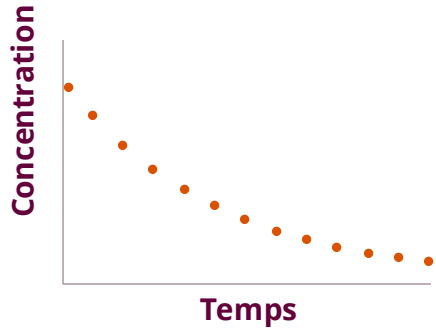
Nombre de compartiments ?

- = nombre de phases de sorties
- = nombre de phase de décroissance

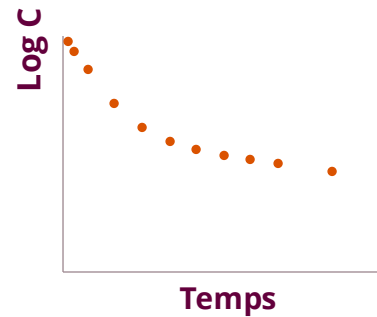
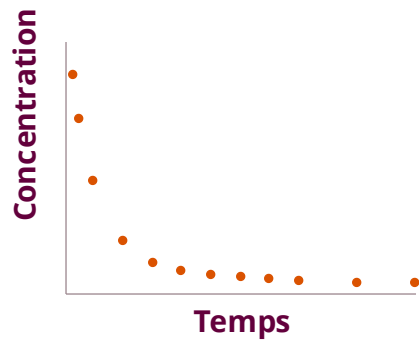


Tracer en coordonnées semi-logarithmiques

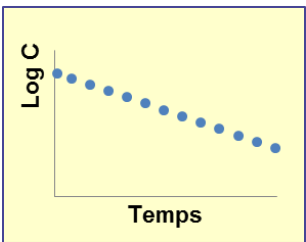
Voie IV bolus : nombre de compartiments ?



1 compartiment



2 compartiments



Voie IV Bolus 1 compartiment



$$\frac{dX}{dt} = -k_e X_1 \quad \text{À } t=0, X_1(0) = \text{dose}$$

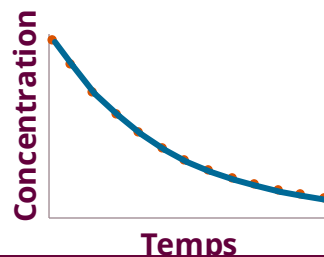
Résolution de l'équation différentielle $X = \text{dose } e^{-k_e t}$

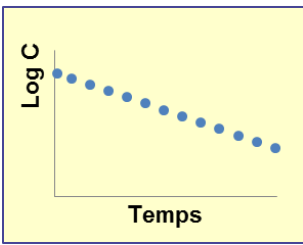


$$C = C_0 e^{-k_e t}$$

Données expérimentales

Données modélisées





Voie IV Bolus 1 compartiment



Calcul des paramètres PK à partir de l'équation mathématique

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

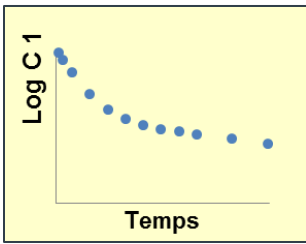
$$AUC = \frac{C_0}{k_e}$$

$$V_d = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

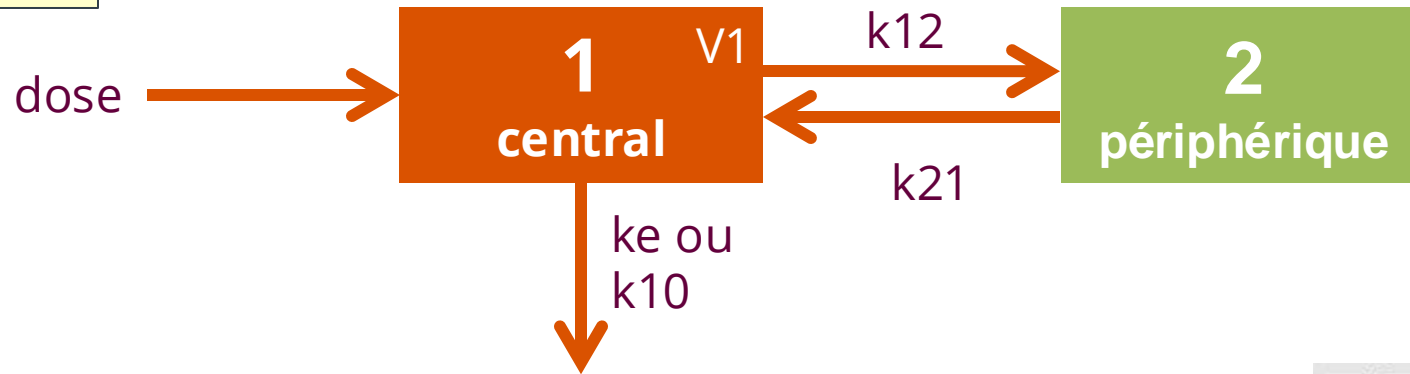
$$Cl = \frac{F \cdot \text{dose}}{AUC}$$

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

F = 1 en IV bolus



Voie IV bolus 2 compartiments

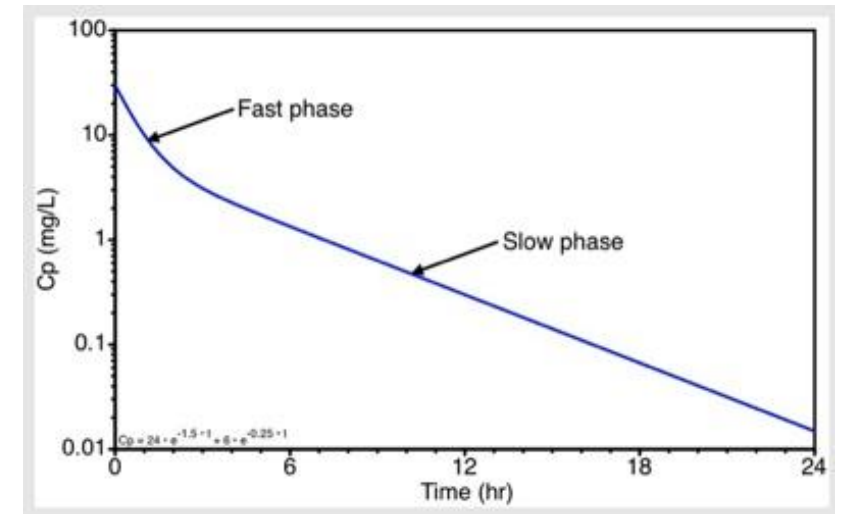


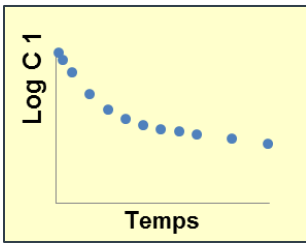
Compartiment central

$$\frac{dC_1}{dt} = k_{21} C_2 - k_{10} C_1 - k_{12} C_1$$

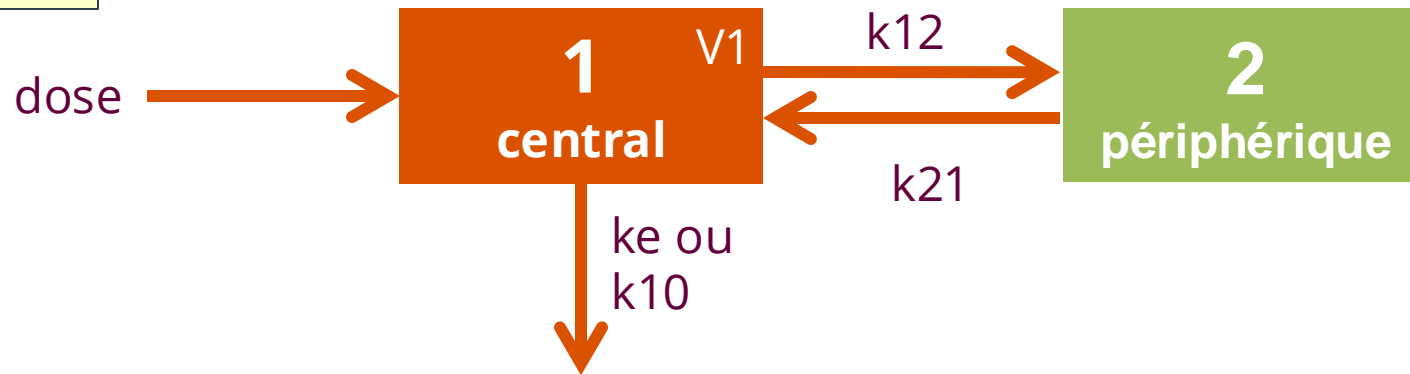
Résolution de l'équation différentielle

$$C_1(t) = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$





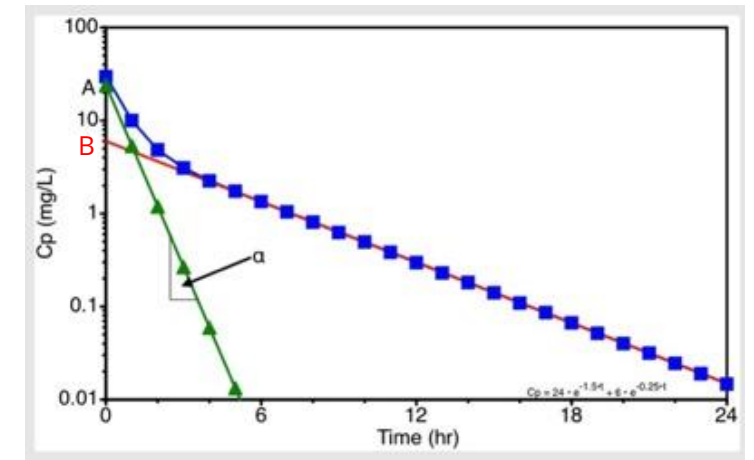
Voie IV bolus 2 compartiments

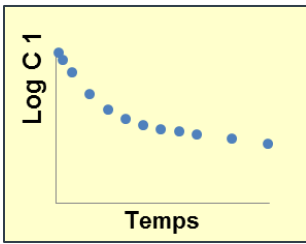


$$C_1(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \quad \text{Avec } \alpha > \beta$$

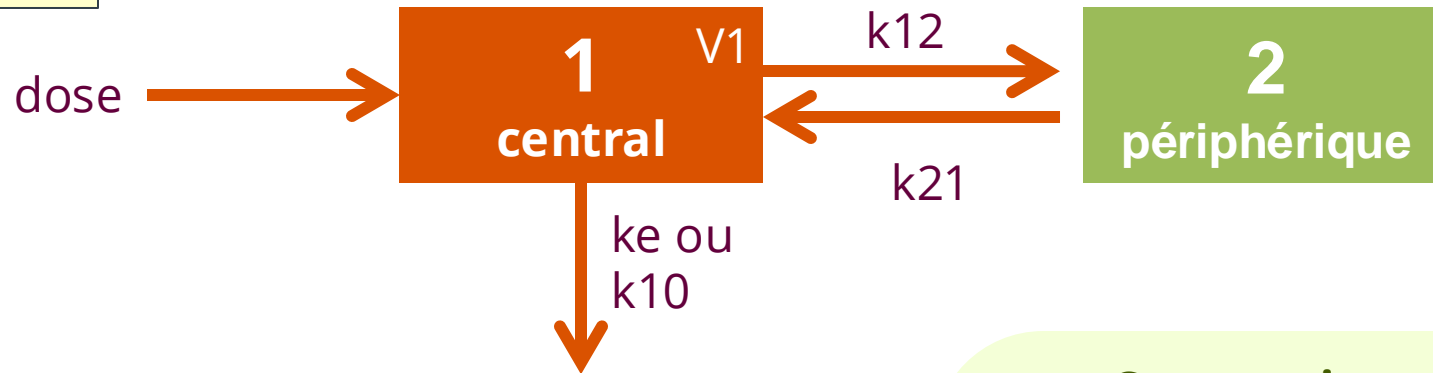
$$\Rightarrow C_1 = C_0(t=0) = A+B = \frac{\text{dose}}{V_1}$$

- **A et B** : paramètres de hauteur dans le compartiment central
 - **A** : phase de distribution
 - **B** : phase d'élimination
- **α et β** : constantes de vitesse hybrides de distribution α et d'élimination β
- A, B, C, α et β sont reliés à V_1 , K_e , k_{12} et k_{21} ,
- $\alpha + \beta = k_{12} + k_{10} + k_{21}$
- $k_{10} = \alpha \beta / k_{21}$





Voie IV bolus 2 compartiments

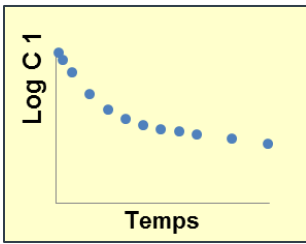


Compartiment périphérique

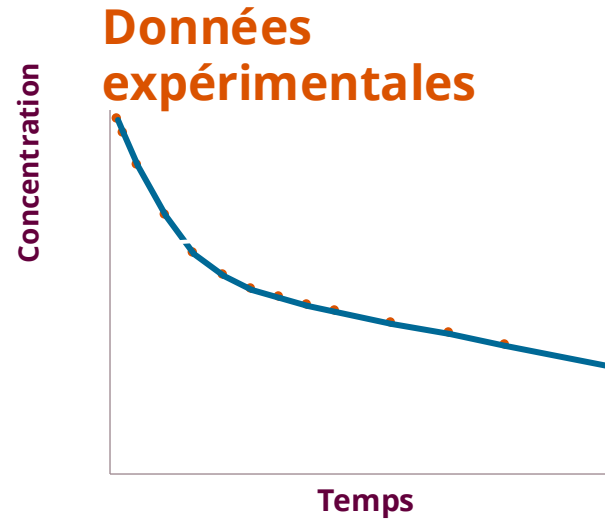
$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{21} C_2 + k_{12} C_1$$

$$C_2(t) = C (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

C : paramètre de hauteur dans le compartiment périphérique



Voie IV bolus 2 compartiments

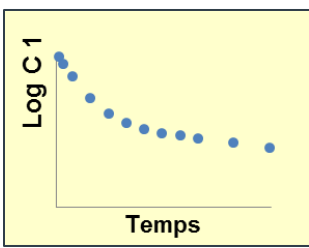


Données modélisées compartiment central

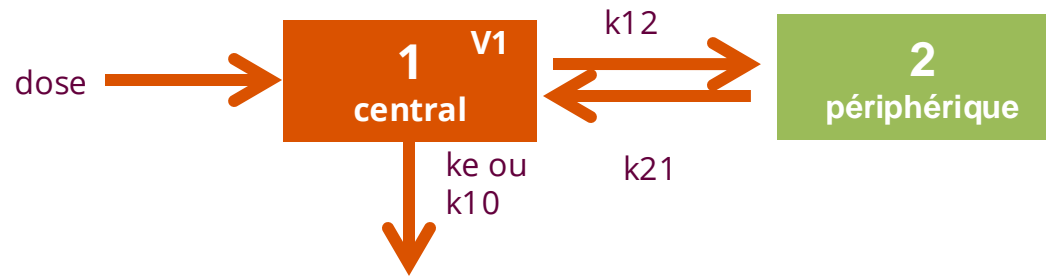
$$C_1(t) = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

Données modélisées compartiment périphérique

$$C_2(t) = C (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$



Voie IV bolus 2 compartiments



Calcul des paramètres PK à partir de l'équation mathématique

$$C_1(t) = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$V1 = \frac{dose}{A+B}$$

V1 = Volume central

$$Cl = \frac{F \cdot dose}{AUC}$$

$$Vd \text{ extrapolé} = \frac{dose}{B}$$

F=1

$$k_{12} V1 = k_{21} V2$$

$$Cl = k_{10} V1$$

$$V2 = \frac{k_{12}}{k_{21}} V1$$

Les volumes de distribution

➤ Dans le cas de système bi-compartimentaux on peut définir plusieurs volumes de distribution

- Volume du compartiment central:

- $V_1 = V_C = \frac{Dose}{A+B} = \frac{Dose}{C_0}$

- Volume Sous l'aire

- $V_{\text{aire}} \text{ ou } V_{\beta} = \frac{Dose}{\beta \times AUC} = \frac{Cl}{\beta} = \frac{V_1 \times Ke}{\beta}$

- Volume à l'équilibre

- $V_{ss} = V_1 \times \frac{K_{12}+K_{21}}{K_{21}}$

- Le volume extrapolé

- $Vd \text{ extrapolé} = \frac{dose}{B}$

Détermination des paramètres

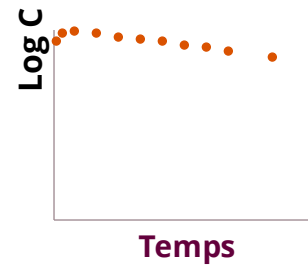
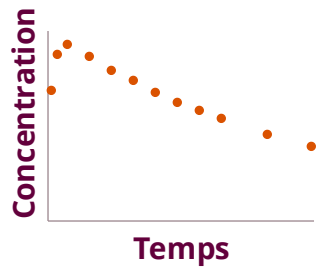
➤ **A partir des macroconstantes A, B, α et β on peut convertir en microconstantes :**

- $K_{21} = \frac{A \times \beta + B \times \alpha}{A + B}$

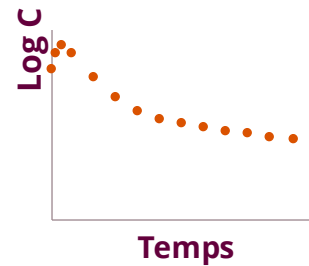
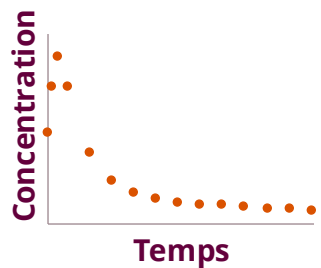
- $K_e = \frac{\alpha \times \beta}{K_{21}}$

- $K_{12} = a + b - k_e - k_{21}$

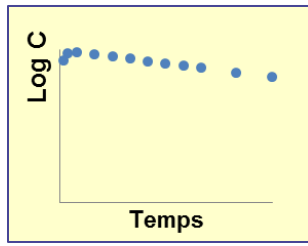
Voie EV : nombre de compartiments ?



1 compartiment



**2
compartiments**



Voie EV : 1 compartiment



Le médicament réside dans un «compartiment d'absorption» avant d'atteindre le compartiment central (TD si voie orale)

Vitesses d'entrée et de sortie d'ordre 1

$$\frac{dX}{dt} = -ke X_1 + ka X_{TD} \quad \text{À } t=0: X_1(0) = 0 \quad X_{TD} = F \cdot \text{dose}$$

Résolution de l'équation différentielle

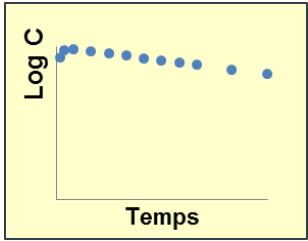
$$C = \frac{F \text{ dose}}{Vd} \times \frac{ka}{ka-ke} (e^{-ket} - e^{-kat})$$

$$C = -A e^{-kat} + A e^{-ket}$$

$$A = \frac{F \text{ dose}}{Vd} \times \frac{ka}{ka-ke}$$

Cas particulier : pas de retard à l'absorption : $C = 0$ à $t = 0$
 Si retard à l'absorption (tlag) : $C = -A e^{-kat} + B e^{-ket}$ avec $A \neq B$

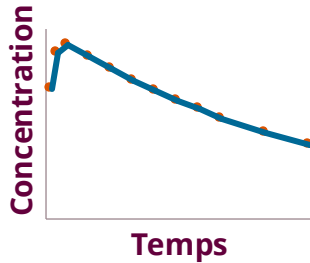
Voie EV : 1 compartiment



Vitesses d'entrée et de sortie d'ordre 1

Données expérimentales

Données modélisées



Calcul des paramètres PK à partir de l'équation mathématique

$$C = -A e^{-ka t} + A e^{-ke t}$$

$$AUC = -\frac{A}{ka} + \frac{A}{ke}$$

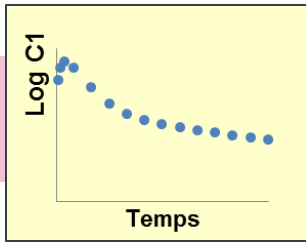
$$Cl = \frac{F \cdot \text{dose}}{AUC}$$

$$Cl = ke \cdot Vd$$

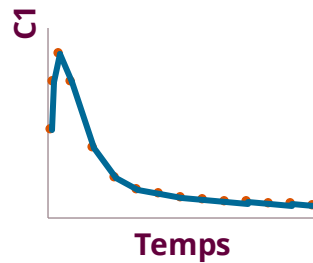
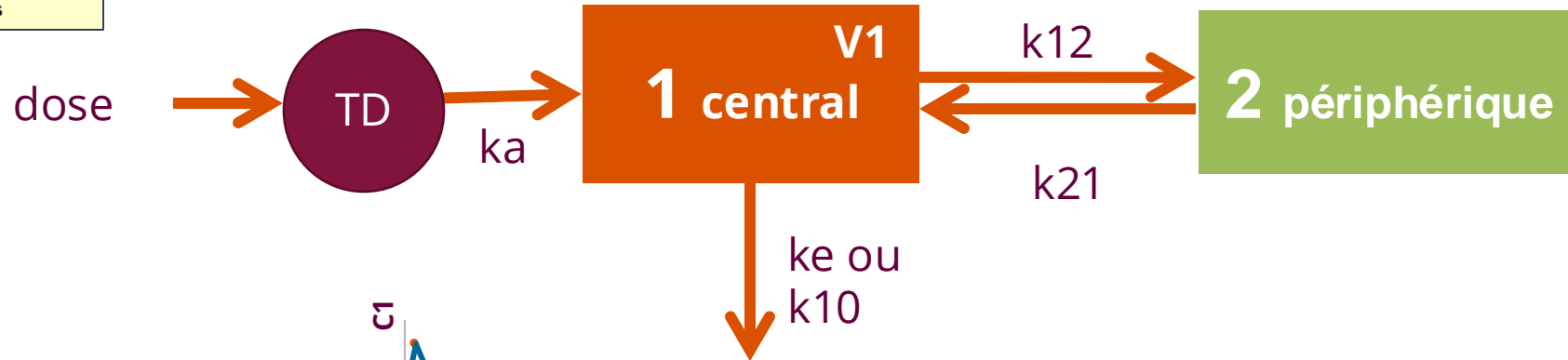
$$Vd_{\text{extrapolé}} = \frac{\text{dose}}{A}$$

$$T_{\text{max}} = \frac{\ln\left(\frac{ka}{ke}\right)}{ka - ke}$$

$$C_{\text{max}} = \frac{F \cdot \text{dose}}{Vd} e^{-ke T_{\text{max}}}$$



Voie EV 2 compartiments

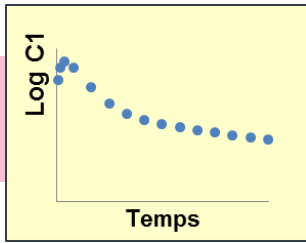


$$\frac{dC_2}{dt} = -k_{21} C_2 + k_{12} C_1$$

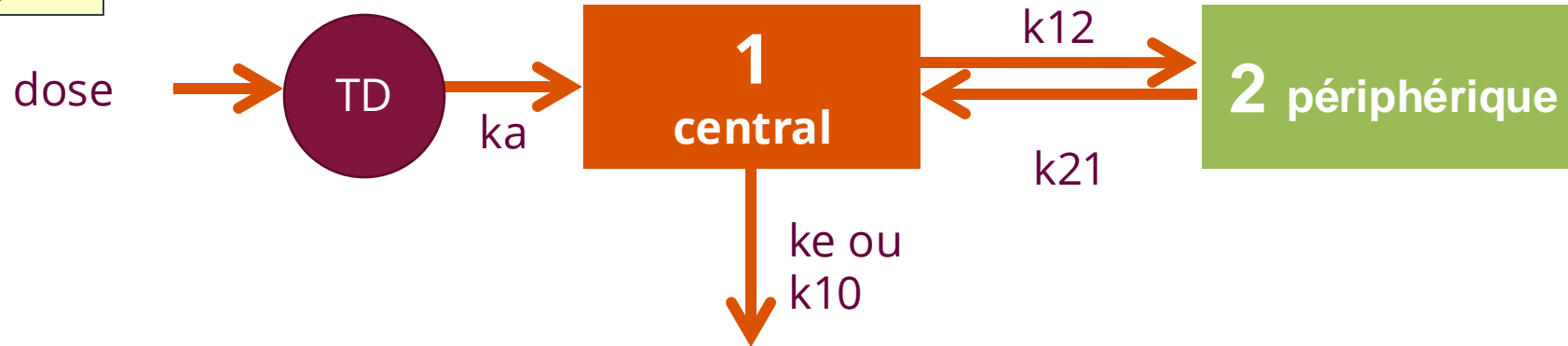
$$\frac{dC_1}{dt} = ka C_{TD} + k_{21} C_2 - ke C_1 - k_{12} C_1$$

$$C_1(t) = -C \cdot e^{-kat} + A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

A+B = C : pas de retard à l'absorption
 A+B ≠ C : retard à l'absorption



Voie EV 2 compartiments



$$C1(t) = - C.e^{-kat} + A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t}$$

Détermination de A, B, C, ka, α , β par la méthode des résidus

Calcul des paramètres PK
à partir de l'équation mathématique

$$AUC = - \frac{C}{ka} + \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

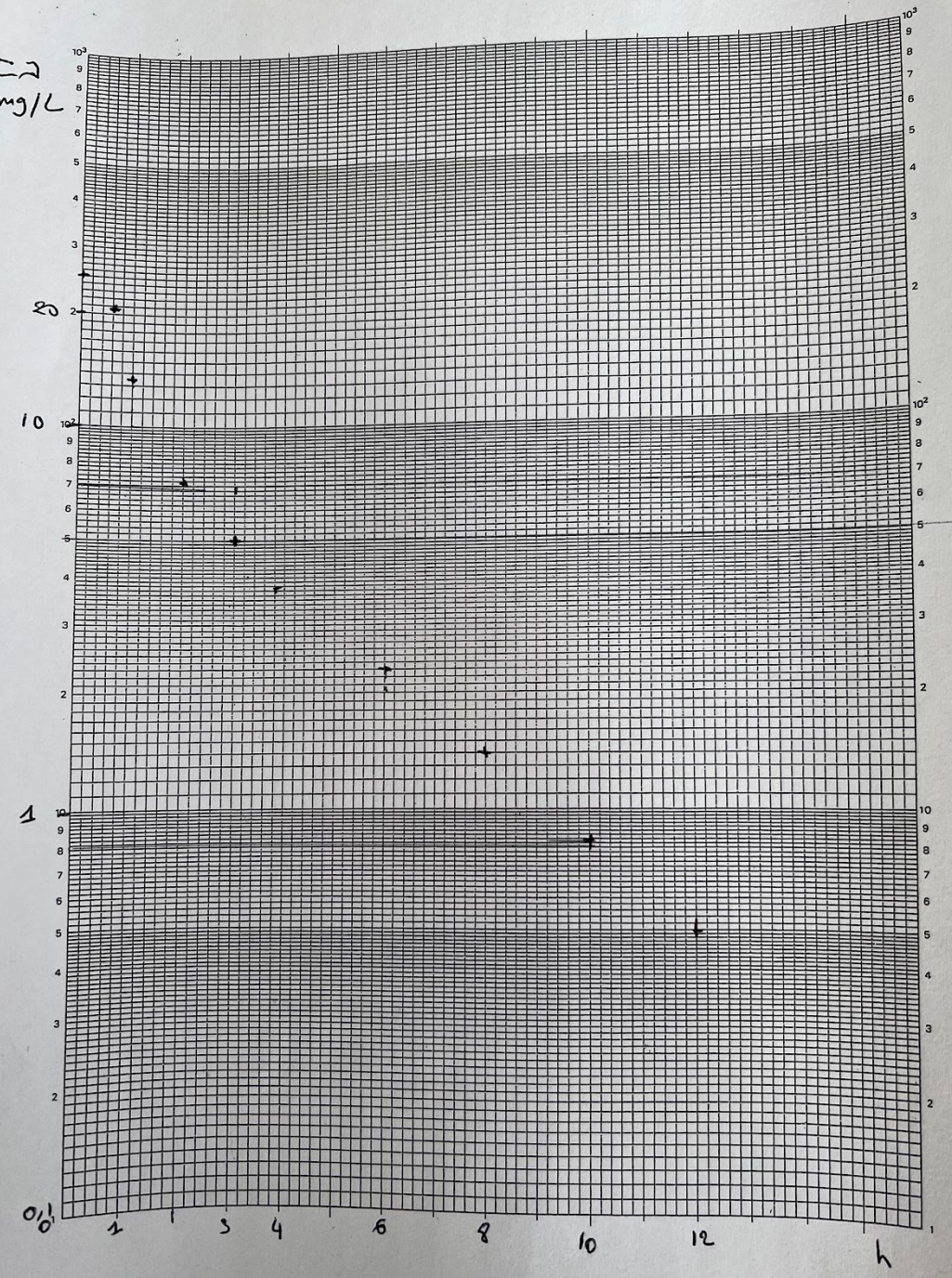
Application

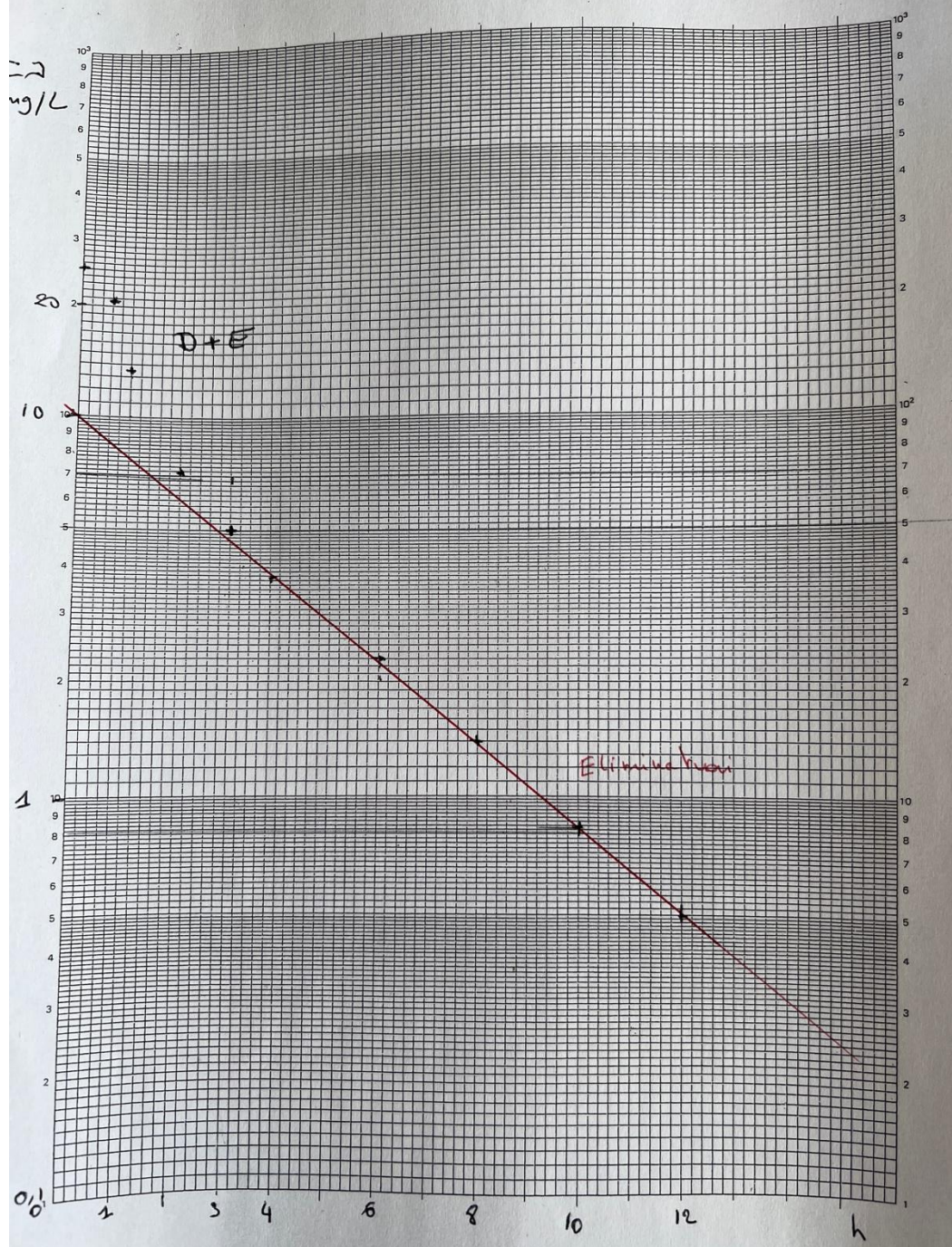
Exemple

- Injection IV bolus de 500 mg

Temps (h)	Concentration (mg/L)
0,5	20,6
1	13,4
2	7,3
3	5
4	3,7
6	2,2
8	1,4
10	0,82

□□
mg/L





Exemple

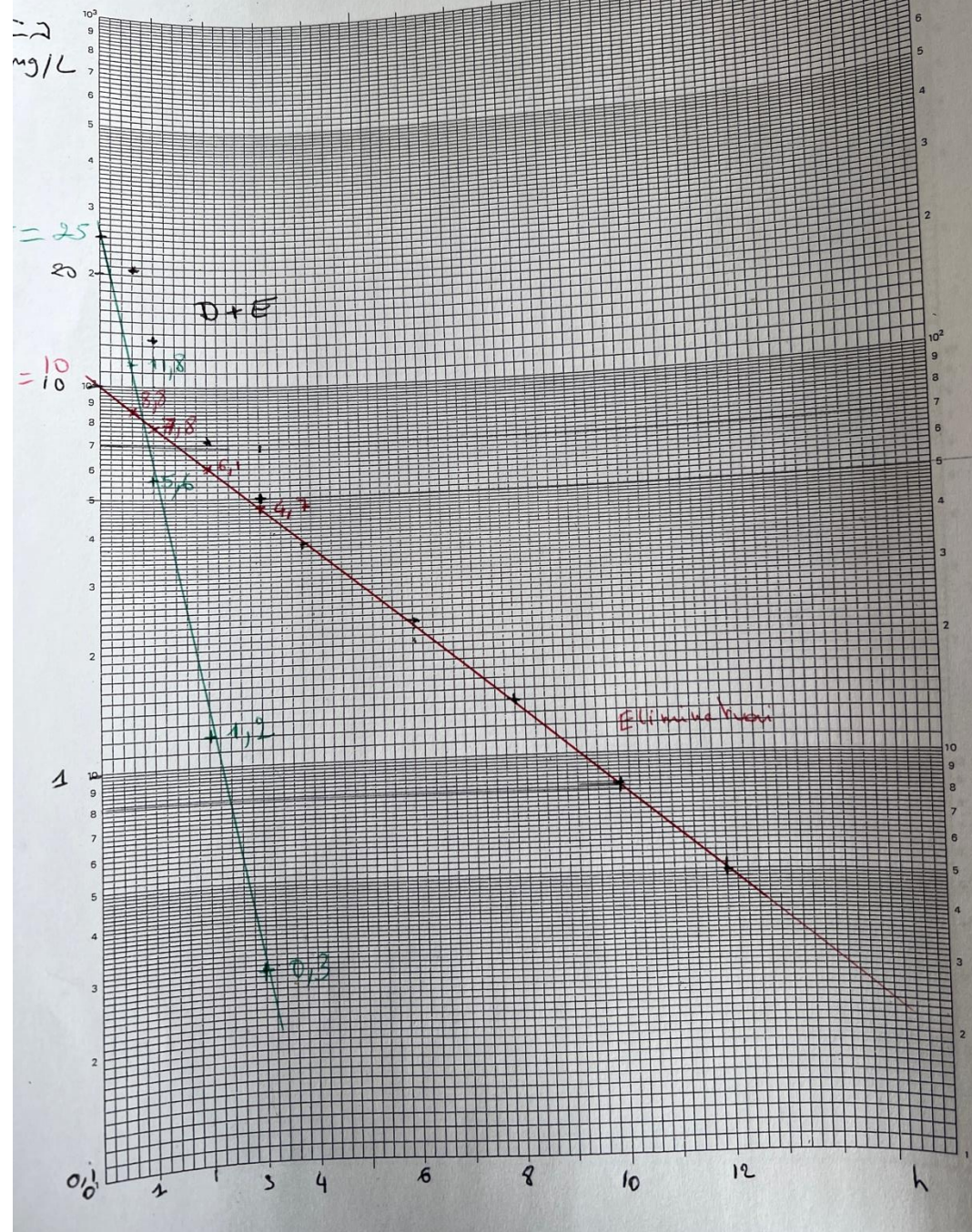
- Injection IV bolus de 500 mg

Temps (h)	Concentration (mg/L)	Concentration (phase élimination) mg/L	Concentration phase distribution) mg/L
0,5	20,6	8,8	
1	13,4	7,8	
2	7,3	6,1	
3	5	4,7	
4	3,7	3,7	
6	2,2	2,2	
8	1,4	1,4	
10	0,82	0,82	

Exemple

- Injection IV bolus de 500 mg

Temps (h)	Concentration (mg/L)	Concentration (phase élimination) mg/L	Concentration phase distribution) mg/L
0,5	20,6	8,8	11,8
1	13,4	7,8	5,6
2	7,3	6,1	1,2
3	5	4,7	0,3
4	3,7	3,7	
6	2,2	2,2	
8	1,4	1,4	
10	0,82	0,82	



Exemple

- Injection IV bolus de 500 mg

Temps (h)	Concentration (mg/L)	Concentration (phase élimination) mg/L	Concentration phase distribution) mg/L
0,5	20,6	8,8	11,8
1	13,4	7,8	5,6
2	7,3	6,1	1,2
3	5	4,7	0,3
4	3,7	3,7	
6	2,2	2,2	
8	1,4	1,4	
10	0,82	0,82	

Calcul de α et β

- $\alpha = \frac{\text{Ln } 0,3 - \text{Ln } 11,8}{3 - 0,5} = 1,47 \text{ h}^{-1}$
 - $T^{1/2} \alpha = \frac{\text{Ln } 2}{1,47} = 0,47 \text{ h}$ demi-vie d'absorption
- $\beta = \frac{\text{Ln } 0,82 - \text{Ln } 8,8}{10 - 0,5} = 0,25 \text{ h}^{-1}$
 - $T^{1/2} \beta = \frac{\text{Ln } 2}{0,25} = 2,8 \text{ h}$ demi-vie d'élimination terminale

Obtention des données

- $B = 10 \text{ mg/L}$
- $\beta = 0,25 \text{ h}^{-1}$
- $A = 25 \text{ mg/L}$
- $\alpha = 1,46 \text{ h}^{-1}$
- Équation = $C(t) = 25 e^{-1,46t} + 10 e^{-0,25t}$

Obtention des données

- $B = 10 \text{ mg/L}$
- $\beta = 0,25 \text{ h}^{-1}$
- $A = 25 \text{ mg/L}$
- $\alpha = 1,46 \text{ h}^{-1}$
- Équation = $C(t) = 25 e^{-1,46t} + 10 e^{-0,25t}$
- Calcul des microconstantes

$$\bullet K_{21} = \frac{A \times \beta + B \times \alpha}{A + B} = \frac{25 \times 0,25 + 10 \times 1,51}{25 + 10} = 0,61 \text{ h}^{-1}$$

$$\bullet K_e = \frac{\alpha \times \beta}{K_{21}} = \frac{1,51 \times 0,25}{0,61} = 0,62 \text{ h}^{-1} \quad T_{1/2} = 1,12 \text{ h}$$