

UE11 – Pharmaco génétique et modélisation – cours n°4 20/02/2019 S. Benaboud	RT : Joséphine PERROD et Alexandre PERRICONE RL : Guillaume PINARD
--	---

Pharmacocinétique : approche compartimentale et non compartimentale

Plan :

I. Principe

A. Introduction

B. Absorption

C. Distribution

D. Elimination

II. Pratique

A. Etude PK d'un médicament

- i. Développement préclinique
- ii. Développement clinique
- iii. Etudes post AMM

B. Comment analyser les concentrations

- i. Analyse non compartimentale
- ii. Analyse compartimentale
- iii. Analyse par approche de population

C. Tableau récapitulatif

Abréviations : PK : pharmacocinétique
PD : pharmacodynamie
IV : intraveineuse
AUC : aire sous la courbe
Vii : variabilité interindividuelle

Mot du RT :

les équations ne sont pas à retenir (il faut juste savoir qu'elles existent et l'objectif est de comprendre comment ça marche)

I) Principes de la pharmacocinétique

A. Introduction

La **pharmacocinétique** est ce que fait l'organisme au médicament tandis que la **pharmacodynamie** est ce que fait le médicament à l'organisme.

La **pharmacocinétique (PK)** est donc l'étude quantifiée du devenir des médicaments dans l'organisme. Elle permet de déterminer les paramètres caractérisant l'ADE:

- Absorption
- Distribution
- Élimination (métabolisme + excrétion)

Schéma de l'administration d'un médicament :

Administré par voie orale, le médoc se désintègre en particules puis s'en suit une étape de dissolution. Le médoc est alors en solution et arrive à la muqueuse gastro-intestinale où il est ABSORBE. Puis il va subir l'étape de METABOLISATION au niveau du foie (effet de 1^{er} passage) pour arriver dans le plasma où il existe un équilibre entre les métabolites sous forme libre et forme lié. Il arrive enfin aux tissus où il existe au niveau des protéines tissulaires le même équilibre entre forme lié/libre que dans le foie. Le médoc (sous forme libre uniquement) va alors sur ses sites d'action et provoque l'effet pharmacologique. Il finit par se faire ELIMINER dans les urines ou par la bile.

L'administration Intra-Veineuse (IV) permet d'amener directement le médicament dans le plasma en évitant toutes les étapes en amont.

B. L'absorption

Def: Passage du médicament de son **site d'administration** jusqu'au **plasma**.

Il dépend de la voie d'administration :(IV= voie de réf.)

- Voie orale
- Voie sublinguale
- Voie rectale
- Applications sur d'autres surfaces épithéliales (peau, cornée, muqueuse nasale...)
- Inhalation
- Injection (sous cutanée, IM)

Voie orale

Il implique le passage de la lumière intestinale à la circulation générale **en traversant l'épithélium digestif** pour arriver aux capillaires.

Pour cela il existe plusieurs mécanismes. Tout d'abord il existe 2 types de transport : le transport paracellulaire (passage entre les cellules) et le transport transcellulaire (passage au travers la cellule). Puis concernant le transport transcellulaire il se fait selon 2 mécanismes : la diffusion passive (sans consommation d'énergie) ou le transport actif (consommation d'énergie).

Caractéristiques de la diffusion passive: pour les médicaments solubilisés non chargés, favorable aux substances lipophiles (qui traversent facilement la membrane lipidique), ne consomme pas d'énergie, est non saturable, non spécifique et non inhibable, possède une vitesse de diffusion (obéit à la loi de Fick).

Caractéristiques du transport actif: que certains médicaments (5-FU, levodopa), passage contre un gradient de concentrations, consomme de l'énergie, est saturable, spécifique et inhibable (compétition).

Il existe des facteurs influençant l'absorption (diffusion passive):

1. **Caractéristiques du médicament :**

- pKa de la molécule → absorption des formes non ionisées uniquement (celles qui traversent la membrane)
- Hydrosolubilité/liposolubilité: → hydrosoluble dans le tube digestif
→ liposoluble pour le passage transmembranaire.
- Gradient de concentration
- Taille : → meilleure dissolution des petites particules (urée plus facile que hémoglobine)
- Forme galénique : forme de sel Na, K... meilleure dissolution, capsules pour retarder l'absorption ou forme à libération prolongée

2. Caractéristiques liées à l'individu:

- pH gastrique
- motilité intestinale (MI)
- temps de vidange gastrique
- débit sanguin hépatique (DSH)

Ces caractéristiques peuvent être modifiées par des pathologies (digestive diminue DSH), des médicaments (métoclopramide augmente MI, oméprazole modifie le pH gastrique) et les repas (après: absorption peut être ralentie et réduction du DSH)

Facteur de biodisponibilité : fraction F

Def: Fraction de la dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale et vitesse à laquelle elle l'atteint. 2 notions : la vitesse et la dose. Elle est appréciée par rapport à une forme de référence :

$$F = \frac{AUC_{\text{voie.testée}}}{AUC_{\text{voie.ref.}}} \times \frac{Dose_{\text{voie.ref.}}}{Dose_{\text{voie.testée}}}$$

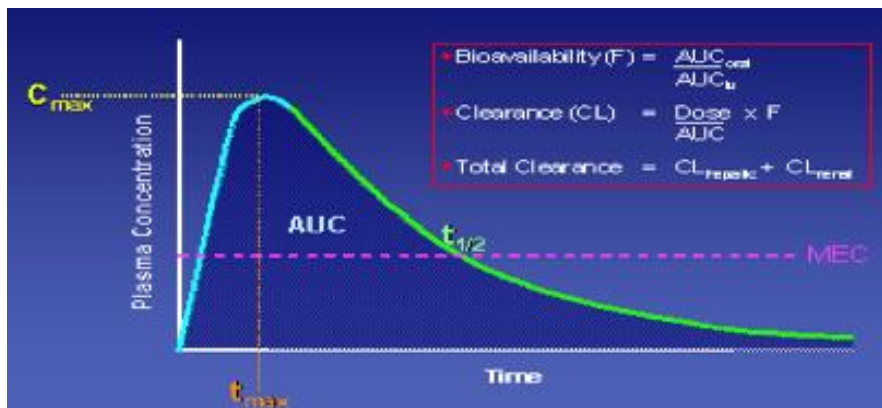
Avec : AUC = exposition au médicament

$$AUC = \int_0^{\infty} C(t)dt$$

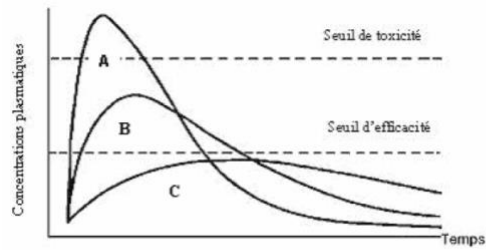
Facteur vitesse apprécié par

- la constante d'absorption k_a ,
- la concentration maximale (C_{\max}) et le temps pour atteindre cette concentration (T_{\max})

On parle de biodisponibilité absolue lorsque la voie de référence est la voie IV ($F=1$) et de biodisponibilité relative lorsque la voie de réf est l'autre voie d'administration, donc quand on compare deux formes galéniques différentes.



Ex: 3 formes galéniques différentes (A, B et C) d'un même médicament de même F : A atteint le seuil de toxicité alors que C n'atteint même pas le seuil d'efficacité.

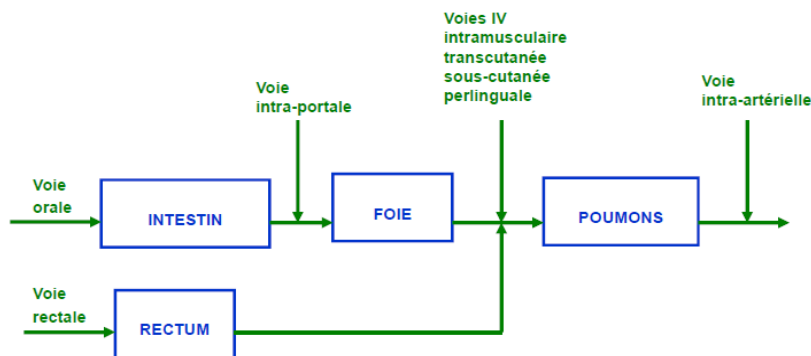


Concentrations plasmatiques obtenues après administration de 3 formes pharmaceutiques d'un même médicament, chacune ayant des quantités de médicament biodisponible identiques mais des vitesses de dissolution différentes

Cette biodisponibilité dépend :

- La quantité absorbée par l'épithélium digestif
- La dégradation dans la lumière intestinale
- L'effet de 1^{er} passage : **intestinal, hépatique**, pulmonaire

En fonction de la voie choisit on peut shunté par exemple l'intestin ou le foie ce qui permet d'augmenter la biodisponibilité de la molécule:



Effet de 1^{er} passage intestinal et hépatique :

Lieu où il va se produire 2 types de **réactions enzymatiques**:

- Réactions de phase I : réactions d'oxydation par les cytochromes P450 (CYP3A4 (50%), 2D6 (15%) et 2C)
- Réactions de phase II : réactions de conjugaison glucurono, sulfo, glutathion, N-acétyltransferase.

Il existe aussi de **transporteurs** : pompes d'efflux exprimées au niveau de l'intestin, du foie, BHE qui s'opposent à l'absorption intestinale.

L'effet de premier passage se fait surtout pour les médicaments **lipophiles** (aspirine, morphine, trinitrine, propranolol, verapamil) mais ont des conséquences différentes: Exemple :

Le propranolol avec F=0,3, le 1^{er} passage forme un métabolite actif : le 4-OH propranolol. Il est aussi efficace par VO que par IV.

Le verapamil avec $F=0,15$ mais est 7 à 10 fois moins efficace par VO.

Il existe des voies d'administration permettant d'éviter le 1er passage : intraveineuse, sublinguale, transdermique, inhalée et nasale.

Il existe des facteurs influençant ces effets de 1^{er} passage :

EPP intestinal : il est fonction du temps de séjour dans le tractus digestif (plus la molécule reste longtemps plus elle va avoir le temps d'être métabolisé).

- Alimentation → influence la vidange
- Médicaments → influencent la motricité intestinale (inducteur - inhibiteur enzymatique), antibiotiques : modifient la flore intestinale
- Pathologies → influencent la motricité intestinale

EPP hépatique :

- Age : nourrisson, immaturité enzymatique chez les enfants, de 1 à 8 ans: capacité accrue, ↓ du débit hépatique
- Maladies hépatiques et inflammatoires
- Médicaments : modulation enzymatique
- Alimentation
- Génétique : fort/faible métabolisme → **variabilité inter-individuelle (polymorphismes génétique)**

C. La distribution

Def: c'est la répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme.

Elle va dépendre de la fixation protéique plasmatique (plus le médoc est fixé, moins le médoc est distribué : équilibre formes libre - liée), de la capacité à franchir les parois cellulaires et vasculaires, du débit sanguin tissulaire et de l'équilibre tissulaire des formes libre - lié (plus la molécule est fixé aux protéines tissulaires et plus elle se distribue).

Concernant la fixation protéique, dans le sang, le médicament se répartit entre les éléments figurés du sang (érythrocytes), les protéines plasmatiques et la fraction libre (= fraction ACTIVE).

Fixation aux protéines plasmatiques :

Le médicament libre + une protéine libre donne un complexe médicament-protéine → forme liée du médoc. La fraction libre est constante si le médicament est très faiblement lié aux protéines.

Les protéines impliquées sont : l'**albumine**, l'**alpha 1 glycoprotéine acide (AAG)**, des lipoprotéines, des gammaglobulines...

- Généralement l'acide faible se lie à l'albumine avec une forte affinité, sur peu de sites de fixation (possibilité de saturation et d'interaction) tandis que la base faible/substance non ionisable se lie à l'albumine et à l'AAG avec une faible affinité sur beaucoup de sites (pas de saturation / interaction)

On fait des études de cette fixation protéique si la fixation élevée et la marge thérapeutique étroite.

Paramètres modifiant la fixation protéique plasmatique :

- Modifications des protéines plasmatiques : diminution de la concentration d'albumine (Grossesse, Dénutrition, Grands brûlés, Cirrhose), diminution AAG (Grossesse, Contraceptifs oraux, Age : nouveau-né, Cirrhose), augmentation de la concentration AAG (États inflammatoires, Affections rhumatologiques, États infectieux sévères)
- Compétition avec les substances endogènes (bilirubine, polypeptides)
- Interactions médicamenteuses : déplacement d'un site de fixation d'un médicament par un autre (AINS déplace warfarine)

Exemple d'interactions médicamenteuse : un médicament fixé à 99% avec une concentration de 1 mg/L, la forme libre représente 10 µg/L. Maintenant on lui fait subir une interaction avec passage de la fixation de 99 à 98% (variation de 1%), la forme libre représente alors 20 µg/L (elle double).

Un médicament fixé à 50% (faible fixation) avec une concentration de 1 mg/L, la forme libre représente 500 µg/L. Maintenant interaction avec passage de la fixation de 50 à 49%, la forme libre représente alors 510 µg/L.

En résumé, risque d'interactions si :

- **Fixation protéique > 90%**
- Le composé est acide faible (se fixe avec une forte affinité sur peu de site)
- **Marge thérapeutique étroite**

Distribution tissulaire :

Def: Passage du sang vers le tissu interstitiel par l'endothélium et la paroi capillaire (selon des structures continue (BHE, passage placentaire) ou des structures discontinues).

Le passage est un transport trans-membranaire des membranes cellulaires par diffusion passive ou par transport actif.

Elle dépend des propriétés physicochimiques des molécules, effectivement elle augmente si la forme est non ionisée, liposoluble et de petite taille. De plus, le débit sanguin qui irrigue l'organe joue un rôle : si il est élevé (foie et rein), l'équilibre et l'élimination sera plus rapide. Si il est faible (tissu adipeux, os et peau), il y a un stockage et donc un risque de concentration toxiques. Lors de la diffusion il y a un équilibre entre les formes tissulaires libres et liées et entre la forme libre tissulaire et plasmatique.

Volume de distribution (Vd) :

Il y a un problème pour déterminer le volume de distribution car la mesure des concentrations tissulaires est impossible. On va donc déterminer à partir des concentrations plasmatiques le volume fictif (non anatomique) dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à la même concentration que celle du plasma.

Q: quantité de médoc dans l'organisme

$$V = \frac{Q}{C}$$

C : concentration plasmatique

Le V_d est très variable, dépend des molécules (0,1 L/kg pour la warfarine et 25L/kg pour l'halopéridol).

Chez l'Homme le $V=40L$: 3 L plasma, 12 L liquide interstitiel, 25 L liquide intracellulaire

Plus le volume est élevé et plus il y aura une forte affinité pour les protéines tissulaires.

Facteurs modifiant la distribution: les facteurs modifiant la fixation aux protéines plasmatiques, le volume liquidiens de l'organisme (âge (nourrisson...), déshydratation), le rapport masse maigre/tissu adipeux (obésité, âge), l'hémodynamique (état de choc, insuffisance cardiaque chronique).

D. Métabolisme et Elimination

La biotransformation est principalement hépatique. L'élimination se fait sous forme intacte ou sous forme de métabolites au niveau rénale (urine) et hépatique (bile).

Concernant la biotransformation :

Le **métabolisme** est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique.

Il se réalise essentiellement dans le foie car le flux sanguin est très important et qu'il existe de nombreuses enzymes impliquées dans la transformation des médicaments (cytochromes P450)

Il y a 2 types de réaction de métabolisme:

- phase I : Oxydation (CYP), réduction, hydrolyse
- Phase II : Glucuro, sulfoconjugaison (interviennent souvent après phase I, donnent composés hydrosolubles éliminés par la bile ou l'urine)

Il y a souvent plusieurs voies métaboliques simultanément et des affinités différentes des cytochromes pour les substrats. Certains substrats modifient l'activité enzymatique, ceux qui sont inducteurs (qui peut diminuer l'efficacité) et ceux qui sont inhibiteur (qui peut augmenter le risque de surdosage). De plus, les polymorphismes génétiques des enzymes peuvent modifier leur activité métabolique (métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides), c'est ce qu'on appelle la variabilité inter-individuelle.

Les médicaments à forte affinité pour les enzymes hépatiques ont une faible F par V.O. due à l'effet de 1^{er} passage.

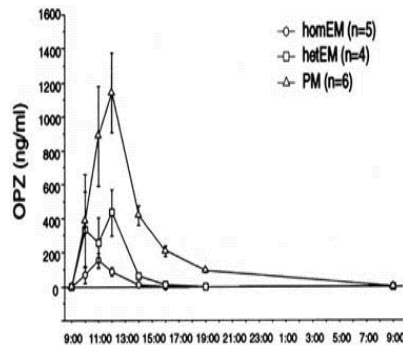
Concernant l'**induction**: elle augmente la synthèse et l'activité des CYP et apparaît après quelque jours (10 à 15 jours) et son effet persiste quelque jours après l'arrêt de l'inducteur. Il existe une possibilité d'auto-induction pour certain medoc (il faut réajuster la posologie).

Concernant l'**inhibition**: elle se fait par compétition avec un effet immédiat, son arrêt dépend de la demi-vie de l'inhibiteur.

→ **Tout cela conduit à une modification de l'effet thérapeutique.**

Exemple de polymorphisme génétique : Omeprazole métabolisé par le CYP2C19

PM= lent métaboliseur homEM et hetEM : métaboliseur rapides



Concernant l'élimination :

1. **Élimination hépatique** : le métabolisme hépatique donne un dérivé conjugué qui va être éliminé dans la bile. Il existe un cycle entéro-hépatique au niveau du duodénum: les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés et redonner la molécule initiale, la molécule initiale est réabsorbée et rejoint la circulation générale, cela provoque un « effet rebond » = réaugmentation des concentrations.
2. **Élimination rénale** (la plupart des médicaments) : elle s'effectue dans les urines, sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation.

Clairance (CL)

La **clairance totale** se définit comme le volume de plasma totalement débarrassé du médicament (métabolisme + excrétion) par unité de temps.

$$CL_{\text{totale}} = CL_{\text{hépatique}} + CL_{\text{rénale}}$$

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

- **Clairance hépatique** : elle se décompose en clairance métabolique et biliaire

$$CL_H = CL_{\text{met}} + CL_{\text{bile}}$$

La CL_{met} dépend de la CL intrinsèque (CL_{int}) et de la fraction libre

- CL_{int} : capacité des systèmes enzymatiques du foie à métaboliser le médicament
- Fixation protéique (seule la fraction libre peut être captée par le foie).

La CL_{bile} est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament (pour les grosses molécules et les transporteurs, souvent négligeable).

Facteurs influençant la clairance hépatique :

- Modification du débit sanguin hépatique (Q_H) :
 - Insuffisance cardiaque, shunt porto-cave, repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil...)
- Modification de la clairance intrinsèque :
 - Induction & Inhibition enzymatique
 - Polymorphismes génétiques
 - Âge
- Modification de la fraction libre
- Modification de la clairance biliaire : cholestase intra et extra-hépatique

- **Clairance rénale :** les structures impliquées sont les glomérules et les tubules. Les médicaments peuvent être filtrés, sécrétés et réabsorbés. En général ces mécanismes se superposent.

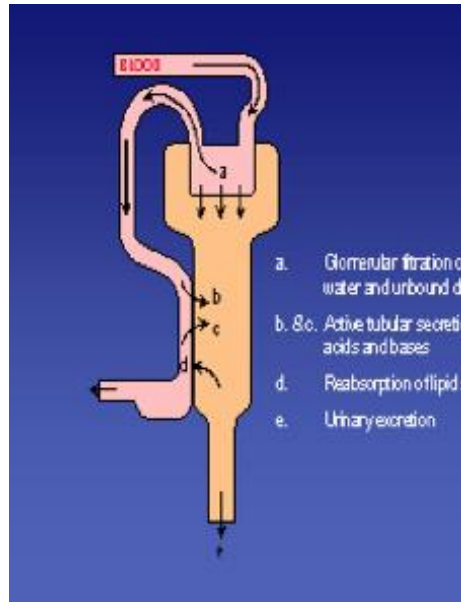
$$CL_R = CL_{\text{filtration}} + CL_{\text{sécrétion}} - CL_{\text{réabsorption}}$$

La filtration glomérulaire (**a** sur le schéma) dépend : du poids moléculaire (passe si < 5000 Da), de la fixation protéique (passe si forme libre) et du débit de filtration glomérulaire

S'il y a seulement de la filtration : $CL_R = CL_{\text{créatinine}}$

La sécrétion tubulaire (**b** et **c** sur schéma) est active pour quelques acides et bases organiques (transport actifs: saturable, inhibable, énergie - dépendant) au niveau des tubules rénaux.

La réabsorption tubulaire (**d** sur schéma) est le passage de la lumière du néphron au sang. Elle est active pour les substances endogènes (Na, K, AA, glucose) et les médicaments de structure proche ; elle peut aussi être passive.



(e) Excrétion urinaire

La clairance rénale rend compte de l'importance de l'élimination urinaire :

$$\text{Clairance rénale (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

V = volume des urines recueillies pendant la période de clairance (ml/min)

U = concentration urinaire (par ex en mg/ml)

P = concentration plasmatique (par ex en mg/ml)

Facteurs influençant la clairance rénale : la modification du débit de filtration glomérulaire (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge), la modification de la sécrétion tubulaire (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge, interaction médicamenteuse), la modification de la réabsorption tubulaire (liposolubilité, pH, débit fraction filtrée, âge) et la modification de la fraction libre.

II. Pratique

A. Etude PK d'un médicament

Etude PK d'un médicament : évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

En pratique accès uniquement au concentration au niveau du plasma, donc l'idée c'est de réaliser plusieurs prélèvements sanguins chez un sujet.

Quand intervient-elle ?

- i. Développement préclinique (non développée)
- ii. Développement clinique

- Etude de phase 1 sur des volontaires sains : très peu de patients, plusieurs prélèvements
 - Administration unique : étude des paramètres PK initiaux, du métabolisme et des voies d'éliminations
 - Administration répétée : phénomènes d'accumulation
- Etude de phase 2 sur des petits groupes de malades : très peu de patients, beaucoup de prélèvements par patients
 - Recherche de la dose efficace et bien tolérée
 - Etude PK/PD : relier les concentrations à l'efficacité du médicament
 - Etude de l'effet de la pathologie sur la cinétique du médicament
- Etude de phase 3 sur un grand nombre de malades : très grand nombre de sujets, nb de prélèvements par patients réduits
 - Etude de PK/PD
 - Efficacité et tolérance à long terme
 - Etude des interactions médicamenteuses potentielles
 - Etude de groupes particuliers (notamment les insuffisants rénaux, hépatiques et la population pédiatrique)

- iii. Etudes post AMM

- Etude de la variabilité PK/PD chez des patients
- Plutôt utilisé en **suivi thérapeutique** :
 - Médicament à marge thérapeutique étroite
 - Adaptation individuelle des doses
 - Surveillance des concentrations et de la tolérance des médicaments

B. Comment analyser les concentrations ?

3 Types d'approches : Analyse non compartimentale (ANC), analyse compartimentale (AC) et analyse par approche de population (AAP)

Analyse non compartimentale et analyse compartimentale :

- PK « classique »
 - Nombre limité de sujets (entre 6 et 48 patients)(souvent utilisé pour les études de phase 1 et 2)
 - Nombreux prélèvements par patients (entre 6 et 20)
 - Temps de prélèvements bien identiques entre chaque patient
 - Analyse patient par patient de la cinétique
 - Synthèse de tout cela

Dans l'analyse non compartimentale il n'y a pas de modèle mathématique pour décrire la PK à contrario de l'analyse compartimentale.

i. Analyse non compartimentale

On détermine :

- L'aire sous la courbe (AUC)
- La pente terminale d'élimination

On en déduit :

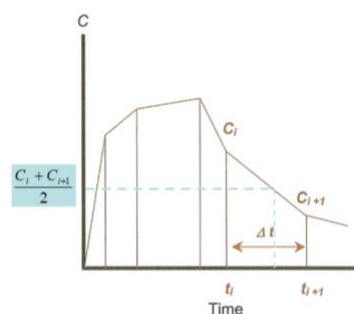
- La clairance
- Le volume de distribution
- La demi-vie de la molécule

Comment déterminer l'AUC de 0 à l'infini ?

- 1) On utilise la méthode linéaire des trapèzes pour calculer l'AUC entre 0 et le dernier temps ; cela nécessite un nombre de points importants pour éviter de sous ou surestimer l'AUC
- 2) On extrapole l'AUC entre le dernier temps et l'infini
- 3) On somme les deux AUC obtenus

NCA : calcul de l'AUC par la méthode linéaire des trapèzes

Méthode linéaire des trapèzes: calcul $AUC_0^{t_{last}}$



L'AUC est calculée comme la somme des aires entre 2 prélèvements à t_i et t_{i+1}

$$\text{Ex : } AUC_{t_i}^{t_{i+1}} = \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

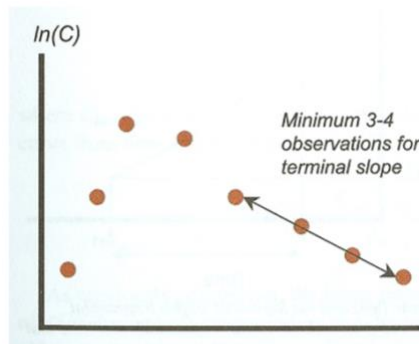
Aire sous la courbe entre 0 et t_{last}

$$AUC_0^{t_{last}} = \sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times \Delta t$$

$$\text{où } \Delta t = t_{i+1} - t_i$$

NCA : calcul de l'AUC par la méthode linéaire des trapèzes

Méthode linéaire des trapèzes: calcul $AUC_{t_{last}}^{\infty}$



$C = f(t)$ décroissance exponentielle

Transfo semi-log

$\ln C = f(t)$ décroissance linéaire

→ Estimation de la pente terminale de la droite (λ_z) par extrapolation:
 - à partir des 3 – 4 dernières obs.
 - sur données → 4 demi-vies

Aire sous la courbe entre t_{last} et ∞

$$AUC_{t_{last}}^{\infty} = \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

NCA : paramètres dérivés

Administration IV : $Cl = \frac{D_{IV}}{AUC_{0 IV}^{\infty}}$; $V = \frac{Cl}{\lambda_z}$

Administration orale : $\frac{Cl}{F} = \frac{D_{VO}}{AUC_{0 VO}^{\infty}}$; $\frac{V}{F} = \frac{Cl}{F \times \lambda_z}$

Biodisponibilité : $F = \frac{AUC_{0 VO}^{\infty}}{AUC_{0 IV}^{\infty}} \times \frac{D_{IV}}{D_{VO}}$

Demi-vie : $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda_z}$

ii. Analyse compartimentale

Objectifs :

- Représenter l'organisme sous forme de compartiments
- Trouver une équation / un modèle mathématique qui décrit la PK (l'évolution des des concentrations en fonction du temps)

- Modèle à 1 compartiment : un graphique $\ln(C)$ en fonction du temps donnera une seule pente (modèle mathématique à une exponentielle)
 - Administration simple
 - IV bolus

$$C(t) = \frac{D}{V} \times e^{-k \times t}$$

À partir d'un graphique exprimant le $\ln(C)$ en fonction du temps :

On connaît la dose

A partir du graphique, on trouve :

- la concentration initiale : C_0
- la pente de la droite : k

On en déduit:

- la demi-vie : $t_{1/2} = \ln 2 / k$
- le volume de distribution : $V = \text{Dose} / C_0$
- la clairance : $Cl = k \cdot V$
- l'AUC : $AUC = \text{Dose} / Cl$

Le produit peut être considéré comme virtuellement éliminé à partir de **7 demi vies**

- Perfusion à débit constant

Phénomène d'augmentation des concentrations en fonction du temps suivi d'une décroissance à l'arrêt de la perfusion

Modèle mathématique : $C(t) = \frac{R}{k \times V} \times (1 - e^{-k \times t})$ puis arrêt de perf $C(t) = \frac{R}{k \times V} \times (1 - e^{-k \times T}) \times e^{-k \times (t - T)}$

- Voie orale : les équations ne sont pas à retenir (juste savoir qu'elles existent)

On aura une courbe croissante puis décroissante

$$C(t) = \frac{F \times D}{V} \times \frac{k_a}{k_a - k} \times (e^{-k \times t} - e^{-k_a \times t})$$

Modèle mathématique :

On pourra déterminer le t_{max} et le C_{max} .

- Administration répétées

Accumulation du médicament (donc de ses concentrations) progressive jusqu'à atteindre un état d'équilibre. Il existe des équations pour les voies vues précédemment reprenant le même principe

- Modèle à 2 compartiments : dans le cas où les molécules vont se distribuer dans les compartiments un peu plus profonds.
On a un compartiment central et un périphérique : les équations sont sous forme de 2 exponentielles (sommées) donc 2 pentes pour un graphique $\ln(C)$ en fonction du temps.

Modèle à 2 compartiments

- Equation sous forme de deux exponentielles

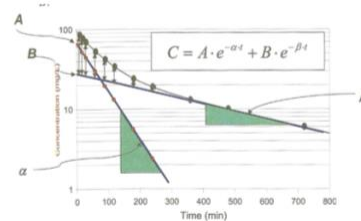
$$C(t) = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

- une phase de distribution

$$t_{1/2}^{\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

- une phase d'élimination

$$t_{1/2}^{\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$$



iii. Analyse par approche de population

PK de population :

- Grand nombre de sujets (plus de 30)
- Peu de mesure par sujet (moins de 10)
- Protocole de recueil interindividuel variable
- Analyse simultanée de toutes les concentrations de tous les patients

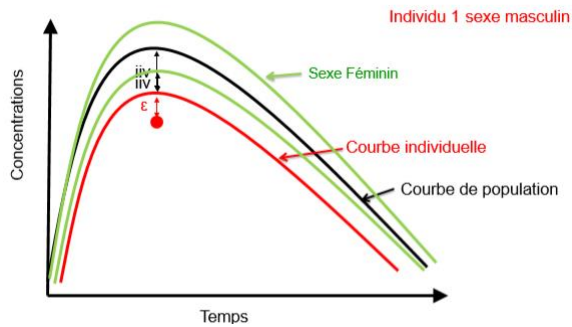
Plutôt utilisé en phase 3 et 4

L'ensemble des points doit décrire la PK de la molécule : permet d'établir **la courbe de la population**.

On peut prédire la **courbe individuelle** d'un patient en particulier à partir de la courbe de la population grâce à une estimation bayésienne.

L'écart entre les deux courbes est appelé **variabilité interindividuelle**

L'écart entre la vraie observation et sa courbe individuelle est appelé **l'erreur incompressible liée au modèle : l'erreur résiduelle**



L'intérêt est de tester les covariables pour voir si elles influent sur la PK.

Ci-dessus, l'exemple de la covariable : genre de l'individu.

Obtention de deux courbes moyennes de la population (en vert), on observe que la variabilité interindividuelle diminue entre la courbe individuelle de l'individu 1 et la courbe moyenne des individus de sexe masculin (permet d'expliquer les écarts observés par les covariables).

La PK de population est une **modélisation non linéaire à effets mixtes**

On va avoir un modèle pharmaco-statistique comprenant :

- **Des effets fixes (=modèle structural)**
 - Paramètres pharmacocinétiques (clairance, volume de distribution et la constante d'absorption moyenne)
 - Dose, temps
 - Covariables
- **Des effets aléatoires (=modèle statistique)**
 - Variabilité inter-individuelle pour chacun de ces paramètres (ex : vii pour X pourcent sur la clairance)
 - Additif
 - Exponentiel
 - Variabilité résiduelle
 - Additif
 - Proportionnel
 - Combiné

Tester une covariable :

- Covariables doivent satisfaire plusieurs critères
 - Physiologiquement plausible
 - Critère statistique (maximise la vraisemblance)
 - Expliquer une part de la variabilité inter-individuelle
 - Améliorer les graphiques diagnostiques
- Validation par les Visual Predictive Checks

B. Tableau récapitulatif

PK CLASSIQUE

- Nombre limité de sujets (n=6 à 48)
- Nombreuses mesures par sujet (n=6 à 20)
- Protocole de recueil identique d'un sujet à l'autre
- Analyse des informations sujet par sujet puis synthèse.

Ex: in vitro, PK animale, phase I

PK DE POPULATION

- Grand nombre de sujets (n>30)
- Peu de mesures par sujet (n=1 à 10)
- Protocole de recueil peut varier d'un sujet à l'autre
- Analyse simultanée des conc. provenant de tous les patients

Ex: phase II, III, IV

Fiche récapitulative : l'approche compartimentale et non compartimentale en pharmacocinétique.

1 – Principes de la pharmacocinétique :

La pharmacocinétique révèle l'action de l'organisme sur le médicament.

La pharmacodynamie révèle l'action du médicament sur l'organisme.

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme. Elle détermine les paramètres caractérisant l'absorption, la distribution et l'élimination (composée de la métabolisation + excrétion).

L'absorption : c'est le passage du médicament de son site d'administration jusqu'au plasma. Son paramètre caractéristique est le facteur de biodisponibilité : c'est la fraction de dose de médicament administrée qui atteint la circulation générale prenant en compte la vitesse à laquelle elle l'atteint.

La distribution : c'est la répartition du médicament véhiculé par le sang dans les différents organes et tissus de l'organisme.

Son paramètre caractéristique est le volume de distribution : c'est une mesure théorique. Le volume de distribution permet d'estimer la façon dont se distribue la molécule dans l'organisme. *Plus le volume de distribution est élevé, plus l'affinité pour les protéines tissulaires est importante.*

L'élimination se décline en 2 étapes : la métabolisation et l'excrétion.

Son paramètre caractéristique est la clairance : elle correspond au volume de plasma totalement débarrassé du médicament (métabolisme + excrétion) par unité de temps.

Le métabolisme : c'est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs. Ce processus est principalement hépatique.

L'excrétion : c'est l'évacuation d'un médicament sous forme intacte ou sous forme de métabolites au niveau rénale (urine) et hépatique (bile).

2 – La pharmacocinétique en pratique.

L'étude pharmacocinétique d'un médicament se dissocie en plusieurs étapes : le développement préclinique, puis le développement clinique (avec l'étude de phase 1, l'étude de phase 2, l'étude de phase 3) et enfin les études post-AMM.

Comment analyser les concentrations de médicament dans l'organisme ?

Il y a 3 types d'approches : l'analyse non compartimentale, l'analyse compartimentale et l'analyse par approche de population.

L'analyse non compartimentale et **l'analyse compartimentale** appartiennent à **l'analyse pharmacocinétique « classique »**. Elles sont utilisées pour des **études** sur le **développement préclinique** et le **développement clinique (l'étude de phase 1)**. Cela concerne un **nombre limité de sujets** avec de **nombreux prélèvements par sujet**. Le **protocole de recueil de données** est **identique** d'un **sujet** à l'autre et l'**analyse des informations** se fait **sujet par sujet**.

Dans **l'analyse non compartimentale**, il *n'y a pas* de **modèle mathématique** pour décrire la pharmacocinétique à *contrario* de **l'analyse compartimentale**.

L'analyse par approche de population appartient à **l'analyse pharmacocinétique de population**. Elle est utilisée pour des **études** sur le **développement clinique (étude de phase 1, étude de phase 2 et étude de phase 3)**. Cela concerne un **grand nombre de sujets** avec **peu de prélèvements par sujet**. Le **protocole de recueil de données** est **variable** d'un **sujet** à l'autre et l'**analyse des informations** provenant des **patients** est **simultanée**.