

## PHARMACOCINETIQUE 3<sup>ème</sup> ANNEE

(ETUDE QUANTITATIVE DU DEVENIR D'UN MEDICAMENT)

### - APPLICATIONS -

## INTERPRETATION DES DONNEES CINETIQUES

DETERMINATION DES CARACTERISTIQUES  
PHARMACOCINETIQUES D'UN MEDICAMENT:

LE PLUS SOUVENT, PAR L'ETUDE DE LA  
VARIATION DES CONCENTRATIONS  
PLASMATIQUES OU SANGUINES EN  
FONCTION DU TEMPS.

CES VARIATIONS PEUVENT-ÊTRE  
NON-LINEAIRES OU LINEAIRES.

1

## I- CINETIQUES NON LINEAIRES

LA VITESSE D'ELIMINATION VARIE EN FONCTION  
DE LA DOSE ADMINISTREE.

LA RELATION ENTRE LA SSC ET LA DOSE N'EST  
PAS LINEAIRE.

EN PRINCIPE :

FAIBLE ↑ DE LA DOSE  
→ FORTE ↑ DE LA SSC.

NON LINEARITE DUE A:

- 1 - UNE SATURATION DES PROCESSUS  
ENZYMATIQUES DE BIOTRANSFORMATION.
- 2 - UNE SATURATION DU TRANSPORT ACTIF.
- 3 - UNE SATURATION DE L'EXCRETION.
- 4 - PROBLEME LIE AU CYCLE ENTERO-HEPATIQUE

2

## COMMENT EST DETERMINEE LA LINEARITE ?

EXEMPLE :

ON ADMINISTRE UN MEDICAMENT PAR VOIE IV A  
3 DOSES DIFFERENTES ( 100, 200, 400 mg ).  
LES SSC MOYENNES SONT  
RESPECTIVEMENT DE 12, 25, 49 mg.h/l POUR  
100, 200, 400 mg.

3

## II- CINETIQUES LINEAIRES

LES Ctes DE VITESSE ( ABSORPTION,  
DISTRIBUTION, ELIMINATION SONT  
INDEPENDANTES DE LA DOSE.

LA RELATION ENTRE LA DOSE ET LA SSC EST  
LINEAIRE :

PROCESSUS D'ORDRE 1

$$\frac{dQ}{dt} = -k \times q \quad \text{ou} \quad \frac{dC}{dt} = -k \times c$$

LE LOGARITHME DE LA CONCENTRATION VARIE  
LINEAIREMENT EN FONCTION DU TEMPS.

4

## NOTIONS DE MODELISATION

L'INTERPRETATION DES DONNEES SE FAIT  
A L'AIDE DE MODELES MATHEMATQUES:

### NOTIONS DE COMPARTIMENTS :

- L'ORGANISME EST ASSIMILE A 1, 2,  
OU n ZONES DISTINCTES.



- ECHANGES ENTRE CES DIFFERENTS  
COMPARTIMENTS.



CALCUL  
DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES  
CARACTERISTIQUES D'UN MEDICAMENT.



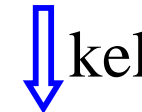
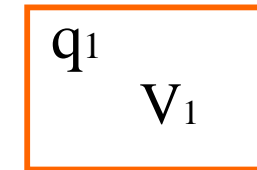
OPTIMISATION DES SCHEMAS  
THERAPEUTIQUES

5

## A - MODELE A UN SEUL COMPARTIMENT

### 1- ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE

A  $t = 0$  ON INJECTE UNE QUANTITE  $q_0$  DE  
MEDICAMENT DANS LE COMPARTIMENT  
SANGUIN.



L'ELIMINATION DU MEDICAMENT EST CONDITIONNEE  
PAR  $k_{el}$  (Cte d'ELIMINATION).

6

CETTE VARIATION DE QUANTITE EN FONCTION  
DU TEMPS EST DONNEE PAR UNE EQUATION  
DIFFERENTIELLE DU 1<sup>er</sup> ORDRE.

$$\frac{dq_1}{dt} = -k_{el} \times q_1$$

RESOLUTION :

$$\ln q_1 = -k_{el} \times t + \ln cte$$

POUR  $t=0$  :

$$q_1 = q_0 \quad \ln q_1 = \ln cte$$

$$\ln q_1 = -k_{el} \times t + \ln q_0$$



$$q_1 = q_0 \times e^{-k_{el} \times t}$$

7

EN UTILISANT LA CONCENTRATION  
SI  $V_1 = \text{VOLUME DU COMPARTIMENT}$   
SUPPOSE CONSTANT:

$$q_1 = C_1 \times V_1$$

$$C_1 = C_0 \times e^{-k_{el} \times t}$$

OU :

$$\ln C_1 = -k_{el} \times t + \ln C_0$$

OU :

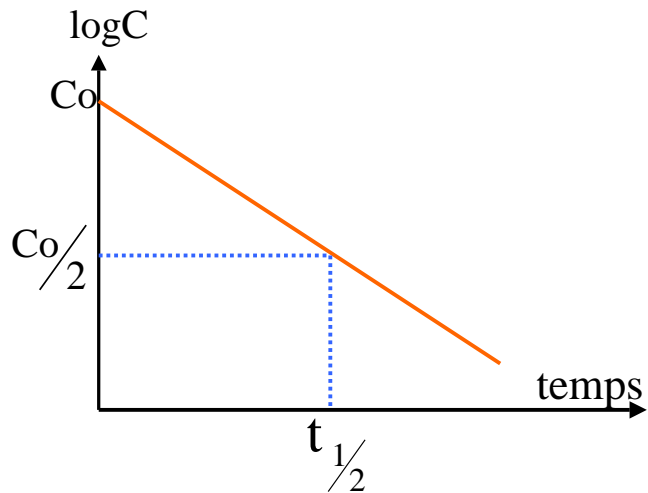
$$k_{el} \times t = \ln C_0 - \ln C_1$$

OU :

$$k_{el} = \frac{1}{t} \times \ln \frac{C_0}{C_1} \quad (1)$$

8

- COURBE :



9

-DEMI-VIE D'ELIMINATION  $t_{1/2}$ :

$$C_1 = \frac{C_0}{2}$$

$$(1) \Rightarrow \Rightarrow \text{kel} = \frac{1}{t_{1/2}} \times \ln \frac{C_0}{C_0/2}$$

$$\ln 2 = 0,693 \quad \text{kel} = \frac{1}{t_{1/2}} \times \ln 2$$

$$\text{kel} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

ou :

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{\text{kel}}$$

10

- VOLUME DE DISTRIBUTION :

$$V_1 = V_d = \frac{q_0}{C_0} = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

- CLAIRANCE TOTALE :

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

OU :

$$Cl = V_d \times \text{kel}$$

11

- EXCRETION RENALE :

QUANTITE EXCRETEE A TOUT INSTANT PROPORTIONNELLE AUX CONCENTRATIONS PLASMATIQUES :

$$\Rightarrow \frac{dq'u}{dt} = kr \times q_1 \quad \Rightarrow \frac{dq'u}{dt} = kr \times q_0 \times e^{-kel \times t}$$

$kr$  = Cte d'excrétion rénale

$q'u$  = quantité excrétée

APRES RESOLUTION :

$$q'u = \frac{kr \times q_0}{\text{kel}} (1 - e^{-kel \times t}) \quad (1)$$

LORSQUE TOUT LE MEDICAMENT EST ELIMINE, et que  $t \rightarrow \rightarrow \rightarrow \infty$

$$\Rightarrow (1) \Rightarrow \Rightarrow qu^\infty = \frac{kr \times q_0}{\text{kel}} \Rightarrow \Rightarrow kr = \frac{qu^\infty}{q_0} \times \text{kel}$$

CLAIRANCE RENALE CORRESPOND A UN CERTAIN % DE LA CLAIRANCE TOTALE.

$$Cl_R = V_d \times kr$$

12

LA CLAIRANCE RENALE D'UN MEDICAMENT PEUT SE CALCULER EN UTILISANT LA RELATION SUIVANTE :

$$Cl_R = \frac{U \times V}{C}$$

U : [ ] URINAIRE  
 V : DEBIT URINAIRE  
 C : [ ] VEINEUSE PERIPHERIQUE

LA CLAIRNCE RENALE CORRESPOND A PLUSIEURS PHENOMENES :

$$Cl_R = Cl_F + Cl_s - (\text{REABSORPTION})$$

$$Cl_F = fe \times DFG$$

13

ON PEUT ESTIMER L'IMPORTANCE DE LA SECRETION OU DE LA REABSORPTION A L'AIDE DU RAPPORT D'EXCRETION :

$$R_{ex} = \frac{Cl_R}{fe \times DFG}$$

SI :

$R_{ex} = 1$  : PRODUIT UNIQUEMENT FILTRE ET/OU BIEN  $S=R$

$R_{ex} < 1$  : PRODUIT FILTRE SECRETE, REABSORBE AVEC  $R>S$

$R_{ex} > 1$  : PRODUIT FILTRE SECRETE, REABSORBE AVEC  $S>R$

14

EXEMPLE :

Un malade traité par la digoxine élimine en 1 heure 50 ml d'urine  
 -concentration urinaire de la digoxine :75 ng/ml.  
 -taux plasmatique mesuré au milieu de la période de recueil des urines : 1,2 ng/ml.  
 Calculer en ml/min. la clairance urinaire de la digoxine chez ce malade.

15

2- ADMINISTRATION ORALE

LA DOSE  $q_0$  EST PLACEE DANS UN COMPARTIMENT INTERMEDIAIRE.

LE PASSAGE DANS LE COMPARTIMENT SANGUIN EST CONDITIONNE PAR UNE Cte D'ABSORPTION  $ka$ .



ABSORPTION :

$$\frac{dq_a}{dt} = -ka \times q_a \quad \Rightarrow \quad q_a = q_{a(o)} \times e^{-ka \times t}$$

$q_a(o)$  N'EST PAS LA DOSE  $q_0$  ADMINISTREE MAIS PLUTÔT  $f \times q_0$

BILAN COMPARTIMENT 1 :

$f$  = BIODISPONIBILITE

$$\frac{dq_1}{dt} = -kel \times q_1 + ka \times f \times q_0 \times e^{-ka \times t}$$

16

APRES RESOLUTION (EN CONCENTRATION) :

$$C_1 = -C_0(e^{-ka \times t} - e^{-kel \times t}) \quad (A)$$

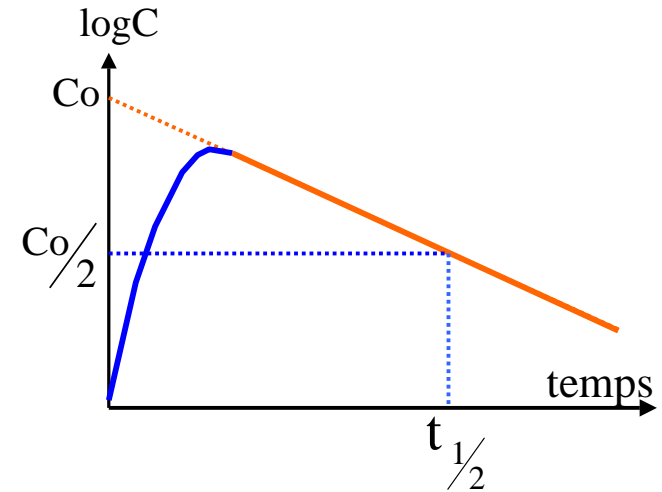
EN GENERAL  $ka \gg \gg kel$  DONC  $e^{-ka \cdot t} \rightarrow \rightarrow 0$

$$C_1 = C_0 \times e^{-kel \times t} \quad (B)$$

$$C_{te} = C_0 = \frac{ka \times f \times q_0}{V_1(ka - kel)}$$

17

- COURBE :



18

- VOLUME DE DISTRIBUTION :

$$C_0 = \frac{ka \times f \times q_0}{V_1(ka - kel)} \quad \longrightarrow \quad V_1 = \frac{ka \times f \times q_0}{C_0(ka - kel)}$$

- CLAIRANCE :

$$Cl = \frac{f \times DOSE}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

OU :

$$Cl = V_1 \times kel$$

19

- Tmax :

$$T_{max} = \frac{1}{(ka - kel)} \times \ln \frac{ka}{kel}$$

- Cmax :

$$C_{max} = \frac{f \times q_0}{V_1} \times e^{-kel \times T_{max}}$$

20

### 3- PERFUSION I.V.

INJECTION D'UNE DOSE  $q_0$  ETALEE SUR UN TEMPS  $T$ .  
A  $T$  ARRÊT DE L'INJECTION.

DE 0 A  $T$  DEBIT CONSTANT =  $q_0 / T$  = VITESSE DE PERFUSION

BILAN :

- POUR  $0 < t < T$  :

$$\frac{dq_1}{dt} = -kel \times q_1 + \frac{q_0}{T}$$

- POUR  $t \geq T$  DEBIT D'ENTREE NUL :

$$\frac{dq_1}{dt} = -kel \times q_1$$

21

APRES RESOLUTION EN CONCENTRATION :

- POUR  $0 < t < T$  :

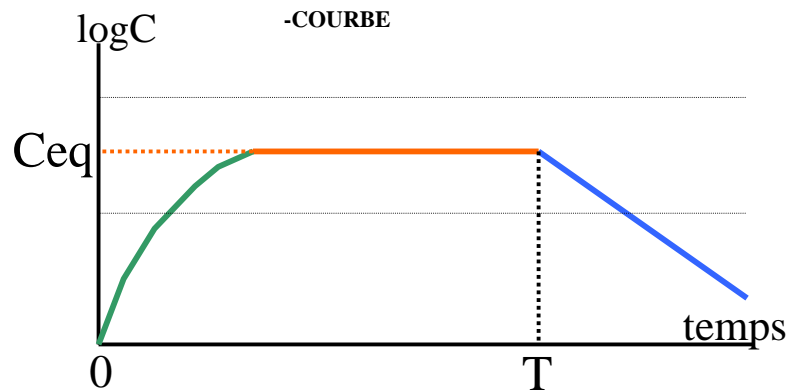
$$C_1 = \frac{q_0}{V_1 \times T \times kel} (1 - e^{-kel \times t}) \quad (1)$$

- POUR  $t \geq T$  DEBIT D'ENTREE NUL :

$$C_1 = \frac{q_0}{V_1 \times T \times kel} (1 - e^{-kel \times T}) \times e^{-kel \times ta}$$

$ta$  = TEMPS ECOULE DEPUIS L'ARRÊT DE LA PERFUSION

22



-A L'EQUILIBRE :

$$C_{eq} = \frac{q_0}{V_1 \times kel \times T}$$

ET L'EQUATION (1) DEVIENT :

$$C_1 = C_{eq}(1 - e^{-kel \times t}) \quad (2)$$

23

- TEMPS NECESSAIRE POUR OBTENIR  $C_{eq}$

L'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS SUIT UNE CROISSANCE EXPONENTIELLE.

IL FAUT THEORIQUEMENT UN TEMPS INFINI POUR ATTEINDRE  $C_{eq}$ .

SI ON SUPPOSE QUE  $f_{eq}$  = FRACTION DE LA  $C_{eq}$

ON PEUT ECRIRE :

$$f_{eq} = C_1 / C_{eq}$$

EN UTILISANT L'EQUATION (2) ET  $kel = 0,693 / t_{1/2}$

ON OBTIENT :

$$f_{eq} = 1 - e^{-\left(0,693/t_{1/2}\right) \times t}$$

24

SOIT  $n$  = NOMBRE DE DEMI-VIES DEPUIS LE DEBUT DE LA PERFUSION.

$$t = n \times t_{1/2}$$

DONC :

$$feq = 1 - e^{-\left(0,693/t_{1/2}\right) \times n \times t_{1/2}}$$

$$feq = 1 - e^{-0,693 \times n}$$

$$feq = 1 - 0,5^n$$

25

DONC EN FONCTION DE  $n$  :

$n$	$feq$
1	0,5
2	0,75
3	0,875
4	0,937
5	0,969
6	0,984
7	0,992
8	0,996
9	0,998
10	0,999
$\infty$	1

EN PRATIQUE  $C_{eq}$  EST CONSIDEREE COMME ATTEINTE APRES :

5 OU 7 DEMI-VIES (97 OU 99% DE  $C_{eq}$ )

26

- COMMENT OBTENIR  $C_{eq}$  IMMEDIATEMENT ?

A  $t = 0$  IL FAUT ADMINISTER UNE

$$\text{Dose I.V. Bolus} = C_{eq} \times V_d$$

Cette Dose I.V. est encore appelée

Dose de Charge

27

- CLAIRANCE :

$$Cl = \frac{q_0}{T \times C_{eq}}$$

$$Cl = V_1 \times k_{el}$$

28