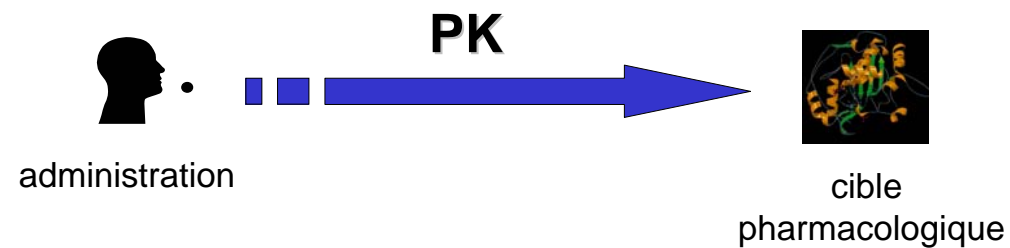


# PHARMACOCINETIQUE

Détermination des paramètres PK:  
approches descriptives / modélisation  
PK quantitative



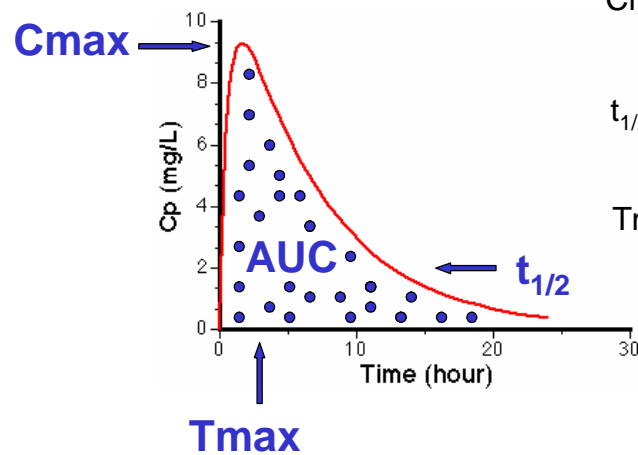
# DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

## « A-D-M-E »

- **Absorption orale (si forme per os)**
  - Biodisponibilité orale.
- **Niveau d'exposition**
  - AUC, C<sub>max</sub>.
- **Distribution**
  - Volume de distribution (V<sub>d</sub>).
- **Elimination (métabolisme + excrétion)**
  - Clairance (Cl), demi-vie (t<sub>1/2</sub>).

# DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

PHARMACOCINETIQUE ↔ PHARMACODYNAMIE



$C_{max}$ ,  $AUC$ : niveau d'exposition à la drogue.

↳ Amplitude de l'effet pharmaco

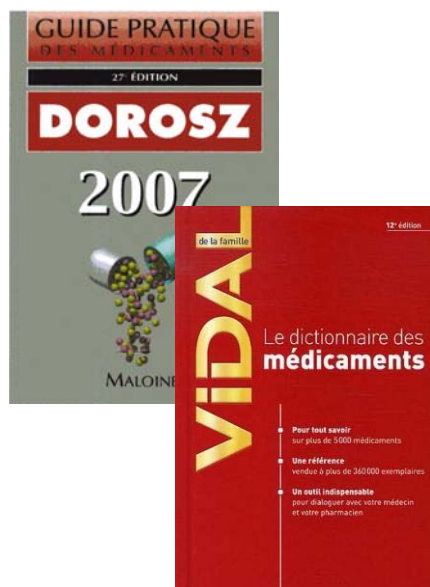
$t_{1/2}$ : temps de rémanence dans l'organisme

↳ Durée de l'effet pharmaco

$T_{max}$ : délai d'atteinte de la  $C_{max}$

↳ Délai d'atteinte de l'effet pharmaco

# DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES



- C circulantes usuelles (index théra)
- $T_{1/2}$
- $T_{max}$
- $V_d$
- Biodisponibilité orale
- ....

## Pharmaco-Cinétique

- 1 - DEMI VIE 150 heure(s)
- 2 - ELIMINATION voie rénale
- 3 - ELIMINATION voie fécale

### Absorption

Biodisponibilité par voie orale voisine de 65%.  
Taux plasmatique maximal variable d'un sujet à l'autre, de 3,1 à 14,2 microgrammes/ml, 5h après une dose orale de 1500 à 1800 mg.  
Corrélation linéaire entre taux plasmatique et taux myocardique.

### Répartition

Diffusion dans les tissus de l'organisme à des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques.  
Diffuse particulièrement dans les tissus adipeux, myocardiques et musculaire, mais aussi dans la thyroïde et la cornée.  
L'accumulation de l'amiodarone et de la desmethylamiodarone dans les tissus est liée à la dose et à la durée du traitement.  
Fixation importante aux protéines plasmatiques.

La concentration sérique active sur les arythmies serait supérieure à 1mg/l.  
La fréquence des effets secondaires augmente lors de concentrations supérieures à 2,5 mg/l.  
~~L'allongement de l'intervalle QT ne permet pas de préjuger de la concentration plasmatique.~~

Il existe une importante variabilité interindividuelle du rapport concentration plasmatique/concentration érythrocytaire.

### Demi-Vie

150 h.  
5 à 7 jours (150.00)

7,5 h plus ou moins 5 h après une seule prise.  
29 plus ou moins 19 jours durant un traitement chronique; variable d'un sujet à l'autre.

### Métabolisme

Deshalogénéation dans les tissus.

### Élimination

Voie rénale:  
une partie de l'iode se retrouve sous forme d'iodure dans les urines.

Voie fécale:  
Élimination lente sous forme de métabolites halogénés ou non.  
À l'arrêt du traitement, l'élimination peut se prolonger 6 à 7 mois.

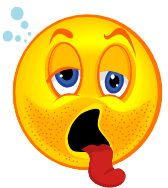
# DETERMINATION DES DIFFERENTS PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES

⇒ Pharmacocinétique descriptive (non compartimentale)



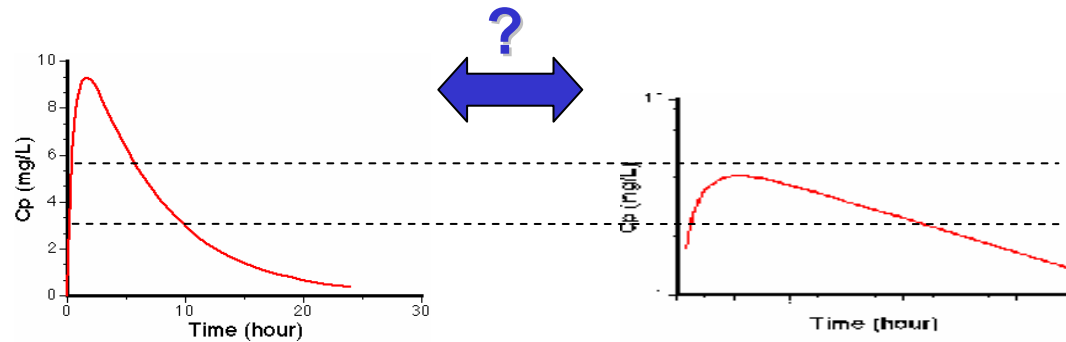
⊗ équations mathématiques simples permettant approche descriptive des phénomènes.

⇒ Modélisation pharmacocinétique

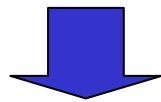


⊗ établissement de modèles mathématiques complexes permettant description de phénomènes dynamiques.

# PK Descriptive vs Modélisation

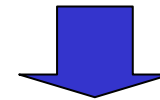


## Pharmacocinétique descriptive



- Variabilité physiopathologique
- Interactions médicamenteuses
- Études prédictives

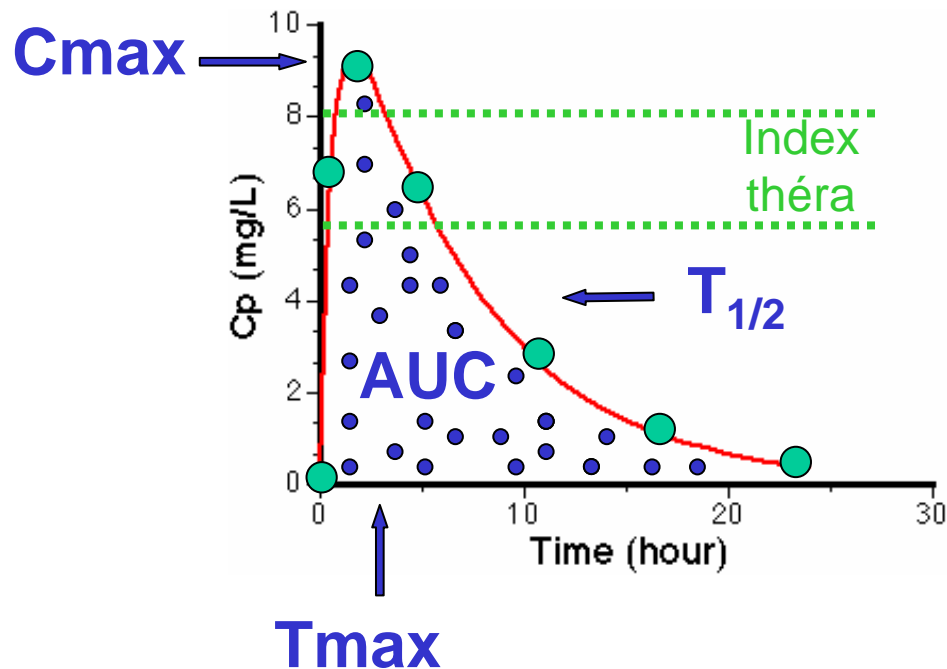
## Modélisation



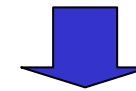
- PK réglementaire (AMM)
- Etudes de population
- Pilotage des posologies

# PK descriptive

(« modèle-indépendante », « non-compartimentale »)

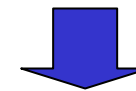


Recueil des données cinétiques



Approche observationnelle (graphique)

- Cmax ?
- Tmax ?
- Exposition ?
- Demi-vie d'élimination ?



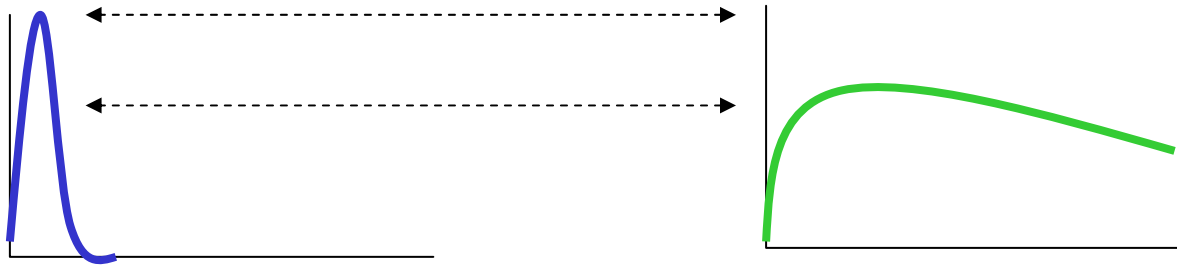
A postériori!

Description des phénomènes PK  
Corrélation à la pharmacodynamie  
Suivi Thérapeutique hospitalier

- DETERMINATION DE L'EXPOSITION PLASMATIQUE (= SSC, AUC)

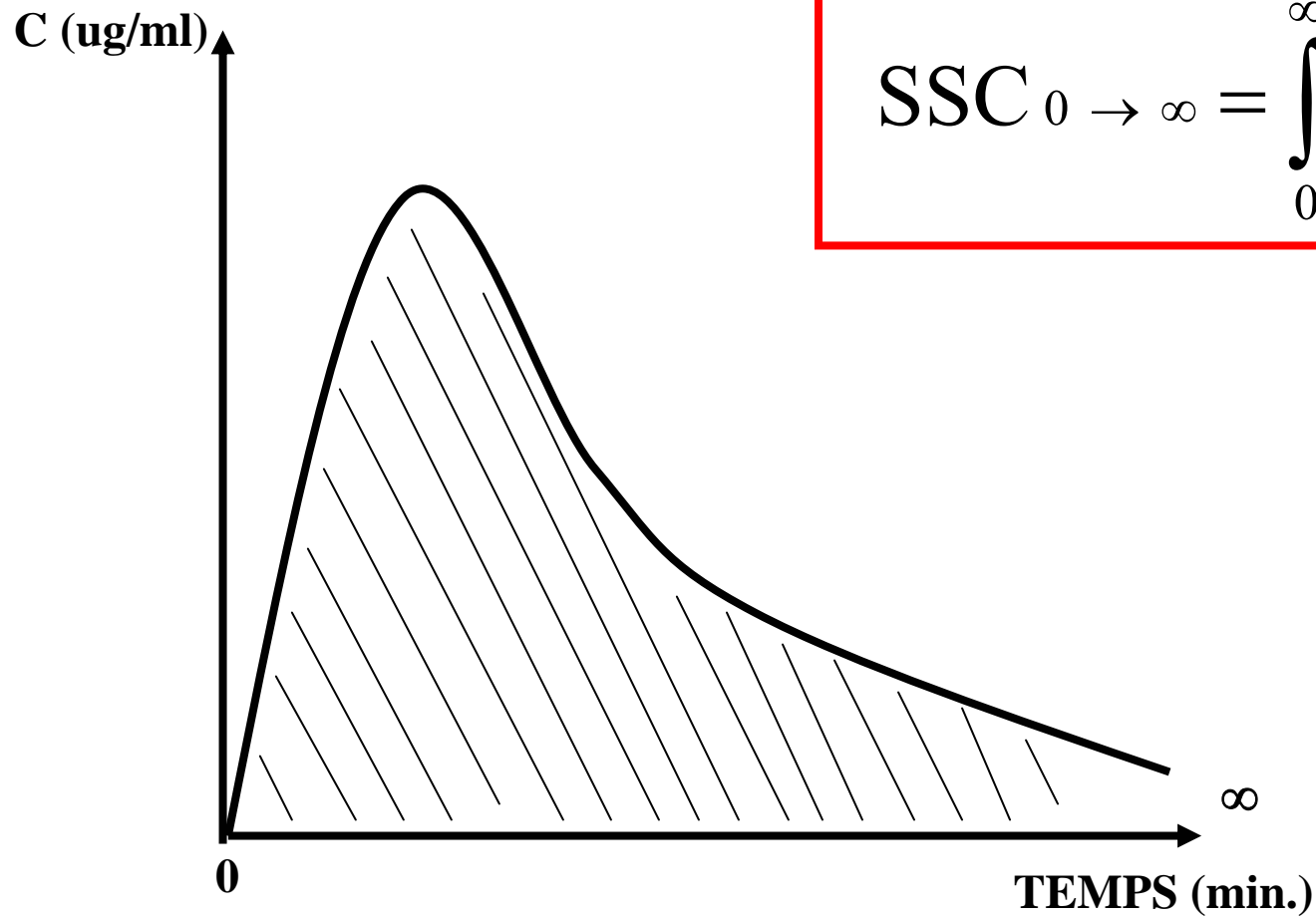
⊗ Cmax: ne rend pas toujours compte du véritable niveau d'exposition!

⊗ AUC: plus significatif.



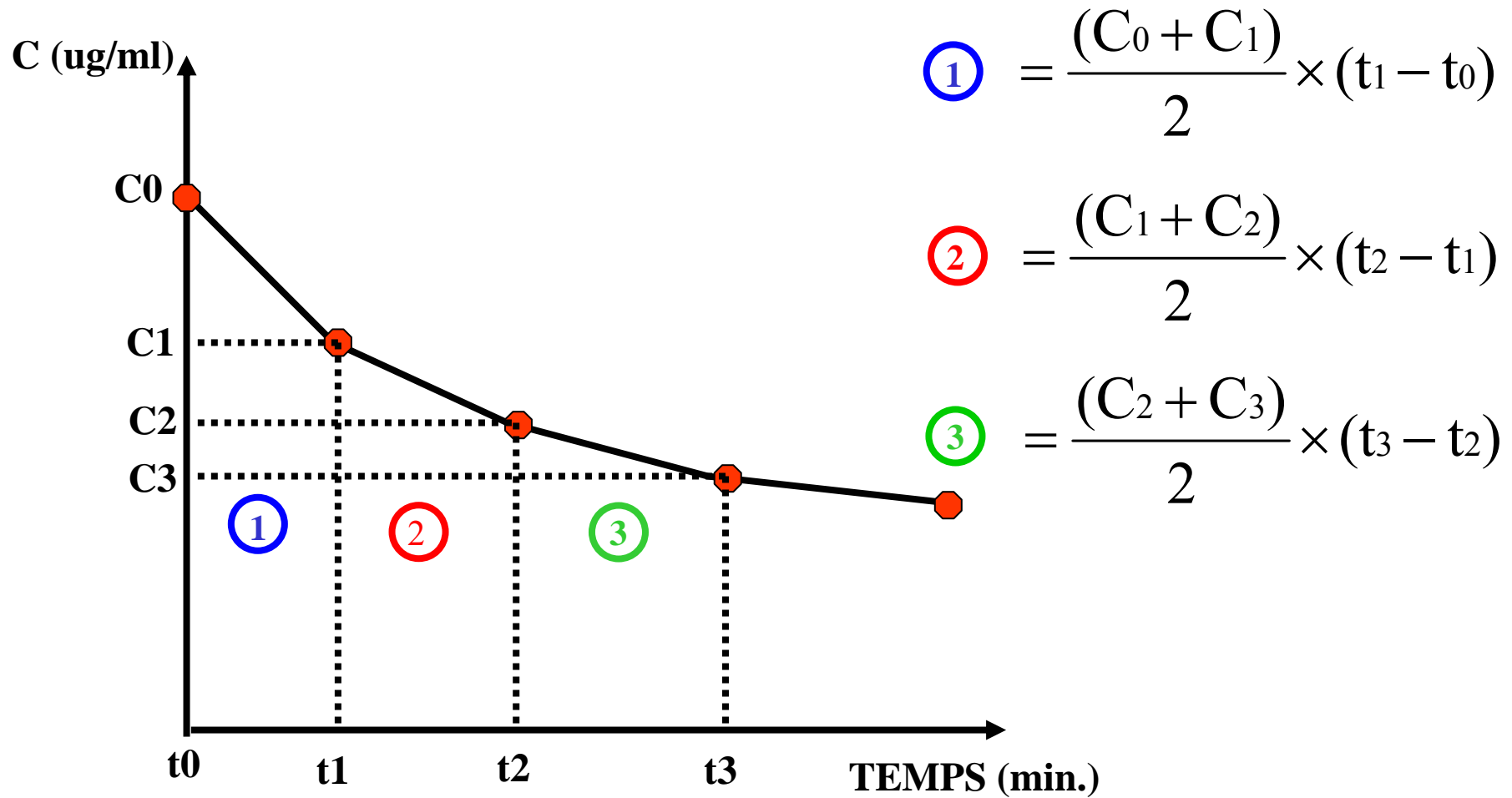


- DETERMINATION DE L'EXPOSITION PLASMATIQUE (= SSC, AUC)



$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} C \times dt$$

• DETERMINATION DE LA SSC: « METHODE DES TRAPEZES »



- SOMME DE TOUTES LES SURFACES DES TRAPEZES :

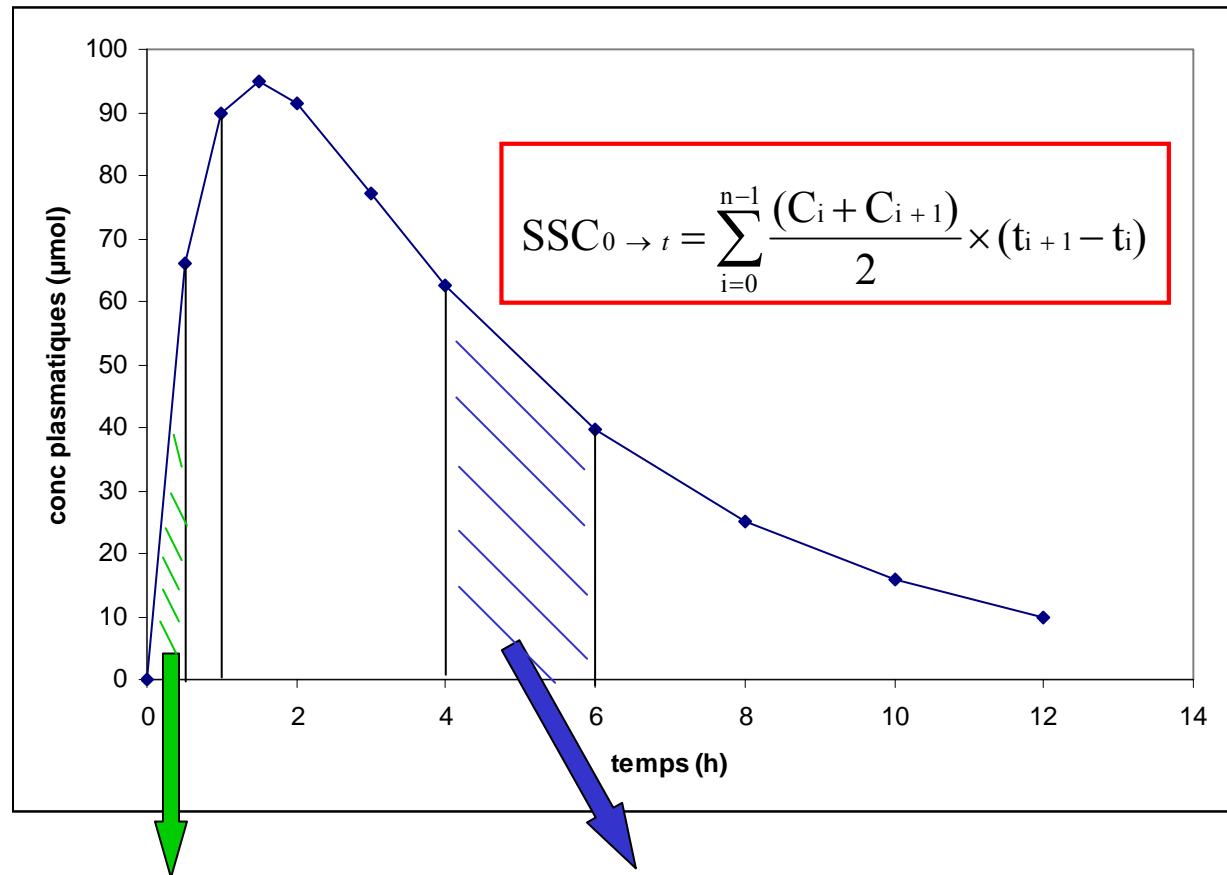
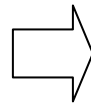
$$SSC_{0 \rightarrow t} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{(C_i + C_{i+1})}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{(C_i + C_{i+1})}{2} \times (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_n}{k_e}$$

SSC=AUC: permet d'apprécier le degré d'exposition de l'organisme à un xénobiotique.

• SOMME DE TOUTES LES SURFACES DES TRAPEZES :

Temps (H)	Comprimé C.( $\mu\text{mol/L}$ )
0	0
0,5	66
1	90
1,5	95
2	91,5
3	77
4	62,5
6	39,6
8	25
10	15,8
12	9,95



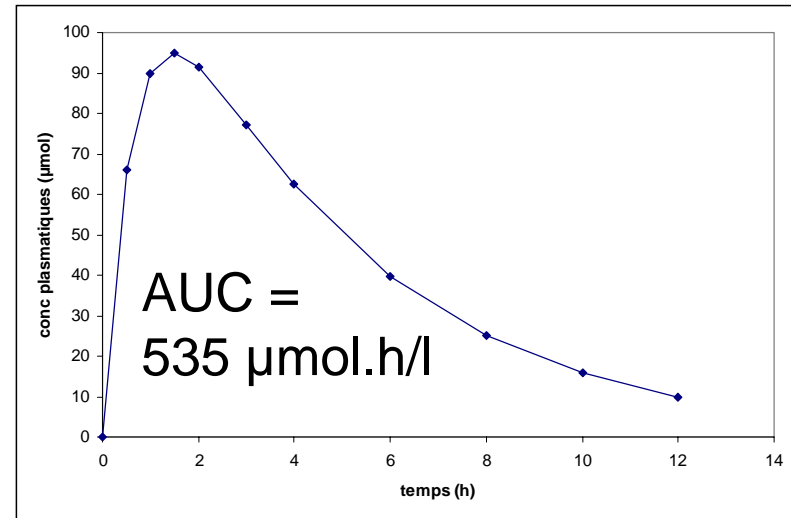
$$\frac{(C_i + C_{i+1})}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

$$\frac{(66 + 0)}{2} \times (0.5 - 0) = 66$$

$$\frac{(39.6 + 62.5)}{2} \times (6 - 4) = 102.1$$

- **SOMME DE TOUTES LES SURFACES DES TRAPEZES :**

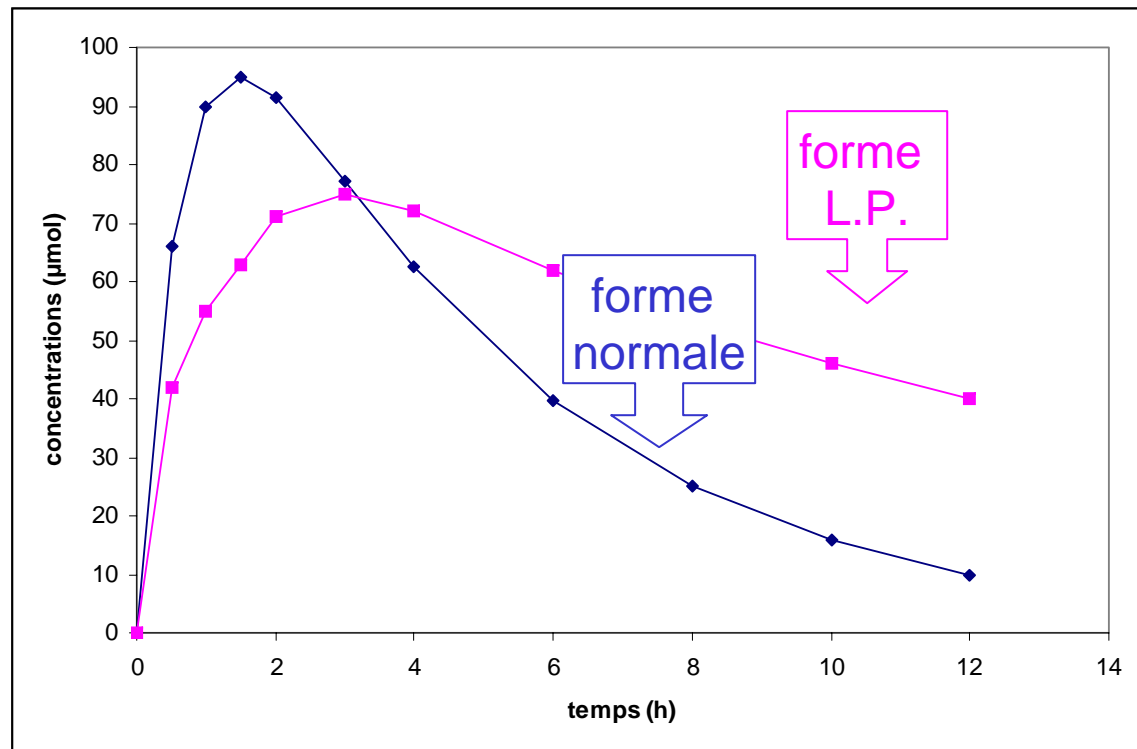
Temps (H)	Comprimé	AUC
	C.( $\mu\text{mol/L}$ )	( $\mu\text{mol.h/L}$ )
0	0	0
0,5	66	16,5
1	90	39
1,5	95	46,25
2	91,5	46,625
3	77	84,25
4	62,5	69,75
6	39,6	102,1
8	25	64,6
10	15,8	40,8
12	9,95	25,75
	<b>somme=</b>	<b>535,6</b>



## • DETERMINATION DES NIVEAUX D 'EXPOSITION

Ex: comparaison de deux formes galéniques

Temps (H)	Comprimé	comprimé LP
	C.( $\mu\text{mol/L}$ )	C.( $\mu\text{mol/L}$ )
0	0	0
0,5	66	42
1	90	55
1,5	95	63
2	91,5	71
3	77	75
4	62,5	72
6	39,6	62
8	25	53
10	15,8	46
12	9,95	40



- DETERMINATION DES NIVEAUX D 'EXPOSITION

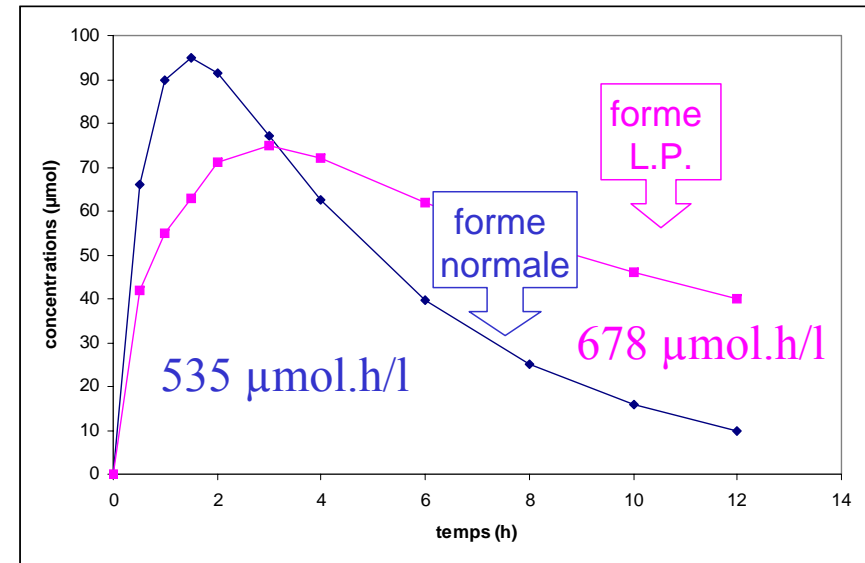
Ex: comparaison de deux formes galéniques

Temps (H)	Comprimé	AUC	Comprimé LP	AUC LP
	C.( $\mu\text{mol/L}$ )	( $\mu\text{mol.h/L}$ )	C.( $\mu\text{mol/L}$ )	( $\mu\text{mol.h/L}$ )
0	0	0	0	0
0,5	66	16,5	42	10,5
1	90	39	55	24,25
1,5	95	46,25	63	29,5
2	91,5	46,625	71	33,5
3	77	84,25	75	73
4	62,5	69,75	72	73,5
6	39,6	102,1	62	134
8	25	64,6	53	115
10	15,8	40,8	46	99
12	9,95	25,75	40	86
	<b>somme=</b>	<b>535,6</b>		<b>678,25</b>

- DETERMINATION DES NIVEAUX D 'EXPOSITION

Ex: comparaison de deux formes galéniques

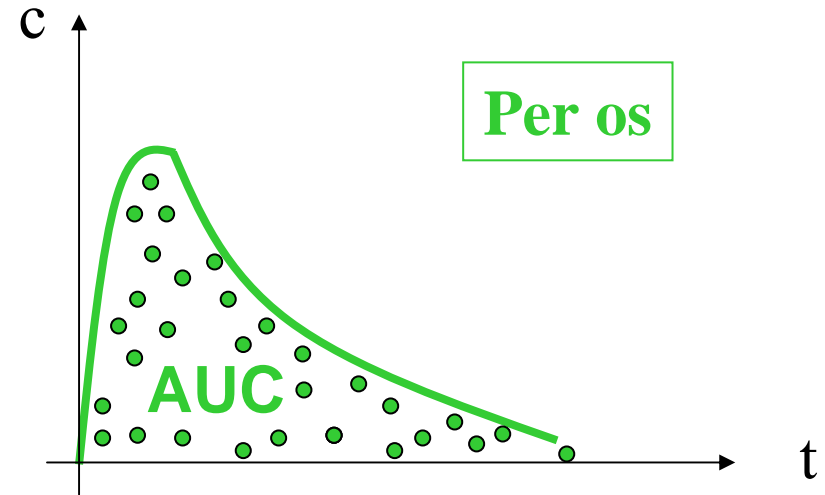
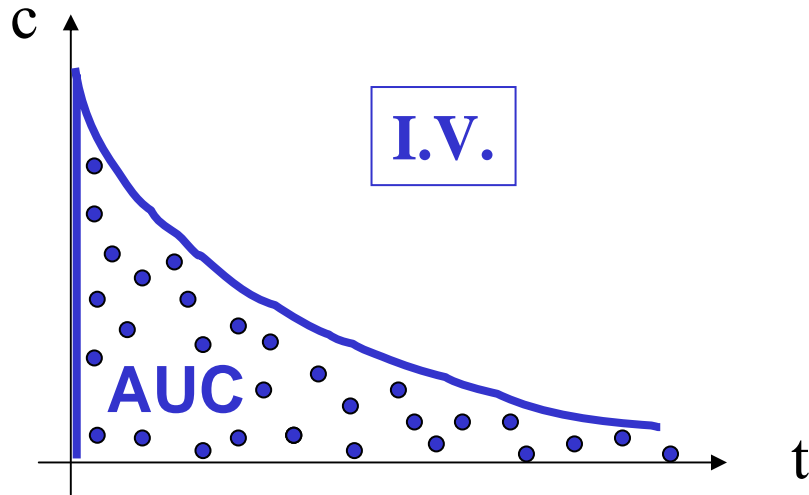
Temps (H)	IV	AUC	Comprimé LP	AUC LP
	C.( $\mu\text{mol/L}$ )	( $\mu\text{mol.h/L}$ )	C.( $\mu\text{mol/L}$ )	( $\mu\text{mol.h/L}$ )
0	0	0	0	0
0,5	66	16,5	42	10,5
1	90	39	55	24,25
1,5	95	46,25	63	29,5
2	91,5	46,625	71	33,5
3	77	84,25	75	73
4	62,5	69,75	72	73,5
6	39,6	102,1	62	134
8	25	64,6	53	115
10	15,8	40,8	46	99
12	9,95	25,75	40	86
	<b>somme=</b>	<b>535,625</b>		<b>678,25</b>



La forme LP induit une exposition de +27% vs forme normale!



• DETERMINATION DE LA BIODISPONIBILITE



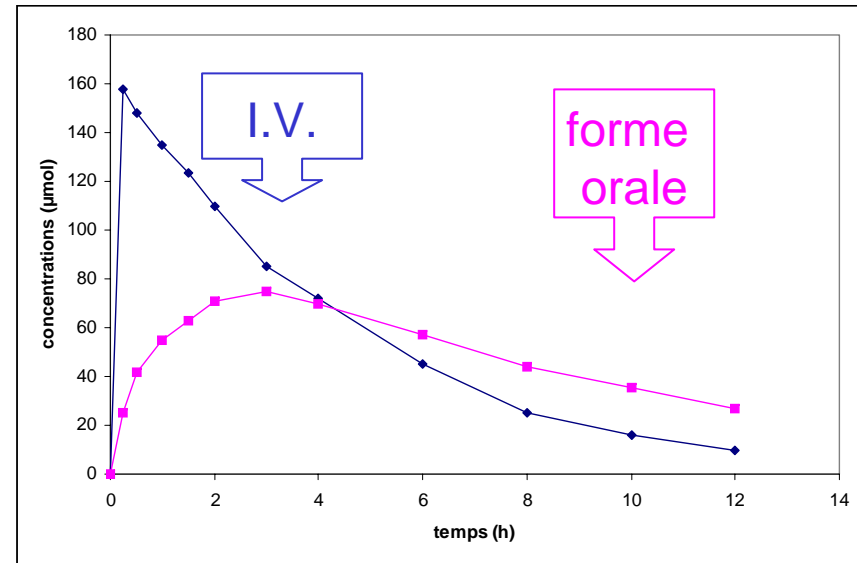
$$E = \frac{\text{AUC (oral)}}{\text{AUC (IV)}}$$

Biodisponibilité orale!

## • DETERMINATION DE LA BIODISPONIBILITE

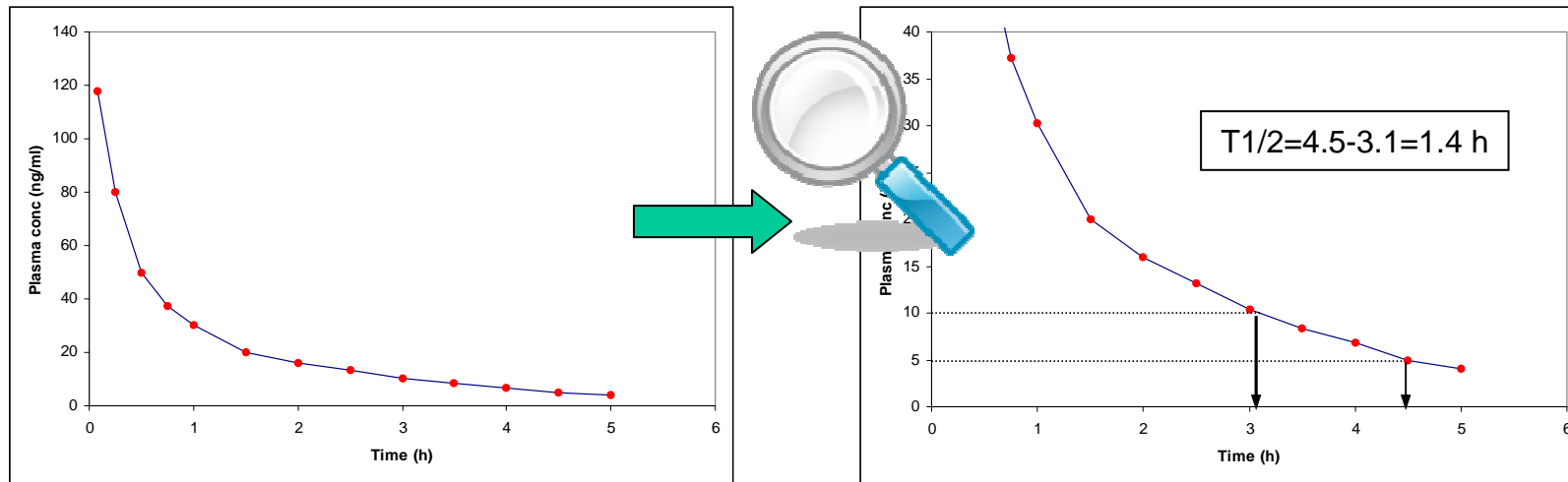
Ex: comparaison de deux formes: I.V vs oral

Temps (H)	IV		Comprimé LP	
	C.(μmol/L)		C.(μmol/L)	
0	0		0	
0,25	157,6		25	
0,5	148		42	
1	134,8		55	
1,5	123,5		63	
2	110		71	
3	85		75	
4	72		70	
6	45		57	
8	25		43,8	
10	15,8		35,4	
12	9,95		26,8	
	somme=			



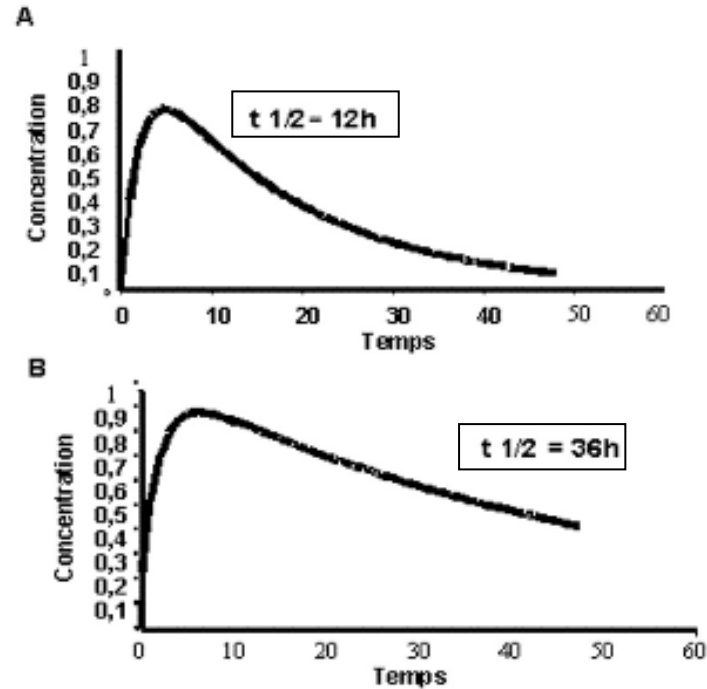
$$\text{Biodisponibilité orale} = \frac{612}{681} = 89\%$$

- DETERMINATION DE LA DEMI-VIE D'ELIMINATION (= T1/2)



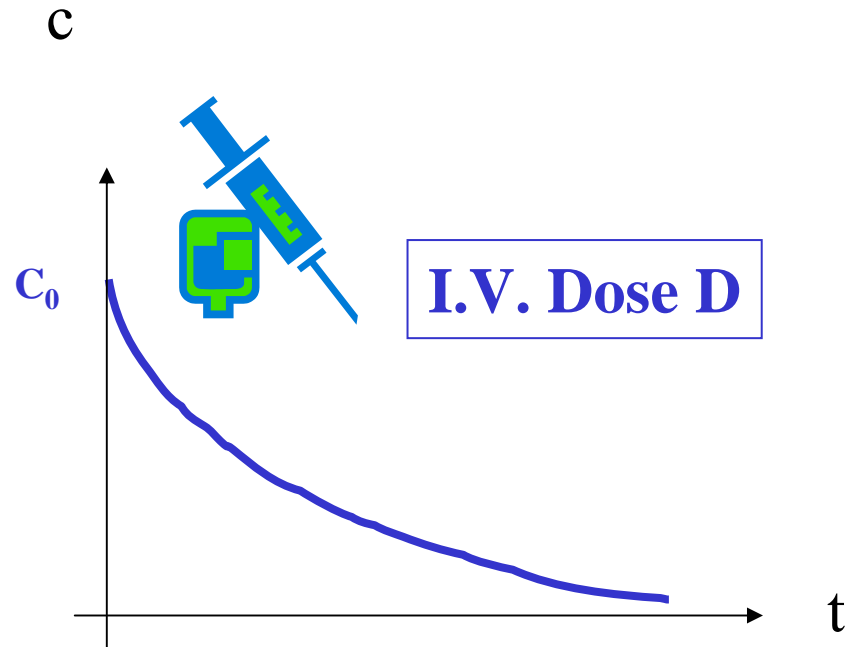
Demi-vie: permet de quantifier la rémanence d'un xénobiotique dans l'organisme.

- DETERMINATION DE LA DEMI-VIE D'ELIMINATION (=  $T_{1/2}$ )



- Demi-vies plasmatiques très variables selon les xénobiotiques:
  - Adénosine: 10 secondes
  - 5-FU: 15 minutes
  - Trastuzumab: 25 jours
  - Amiodarone: 50 jours

- DETERMINATION DU VOLUME DE DISTRIBUTION

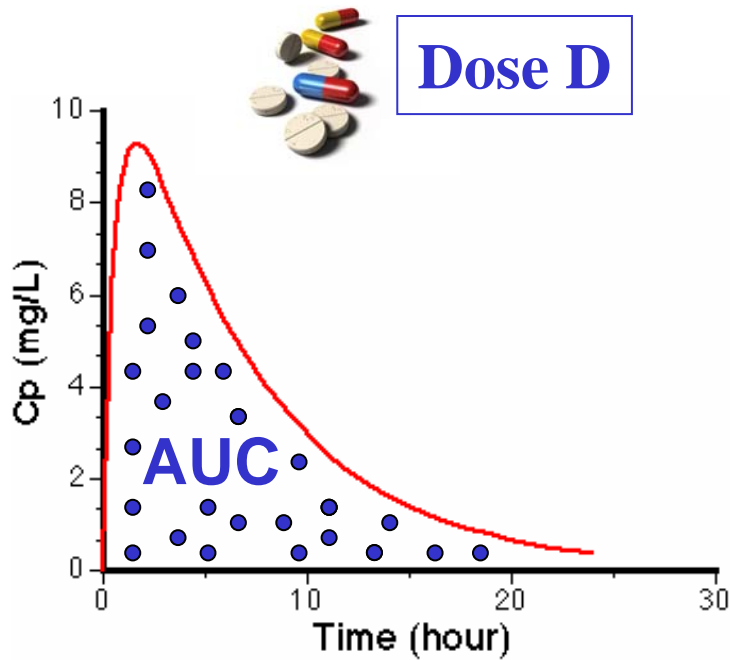


$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

Volume de distribution: permet d'apprécier la diffusion d'un xénobiotique dans l'organisme.

Si  $V_d > 1$  l/kg: forte diffusion!

- DETERMINATION DE LA CLAIRANCE.



$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

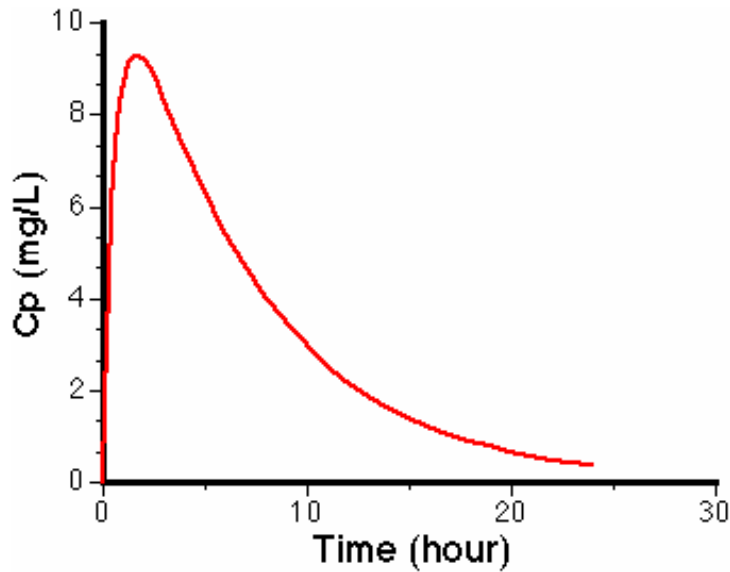
$$Cl = \frac{F \times D}{AUC}$$

  
Administration  
orale

(F= biodisponibilité)

Clairance: permet de quantifier la capacité de l'organisme à éliminer un xénobiotique.

- DETERMINATION NON-GRAPHIQUE DE LA DEMI-VIE D'ELIMINATION.



$$t_{1/2} = \frac{\text{Ln}2 \times Vd}{Cl}$$

Demi-vie: permet de quantifier la rémanence d'un xénobiotique dans l'organisme.

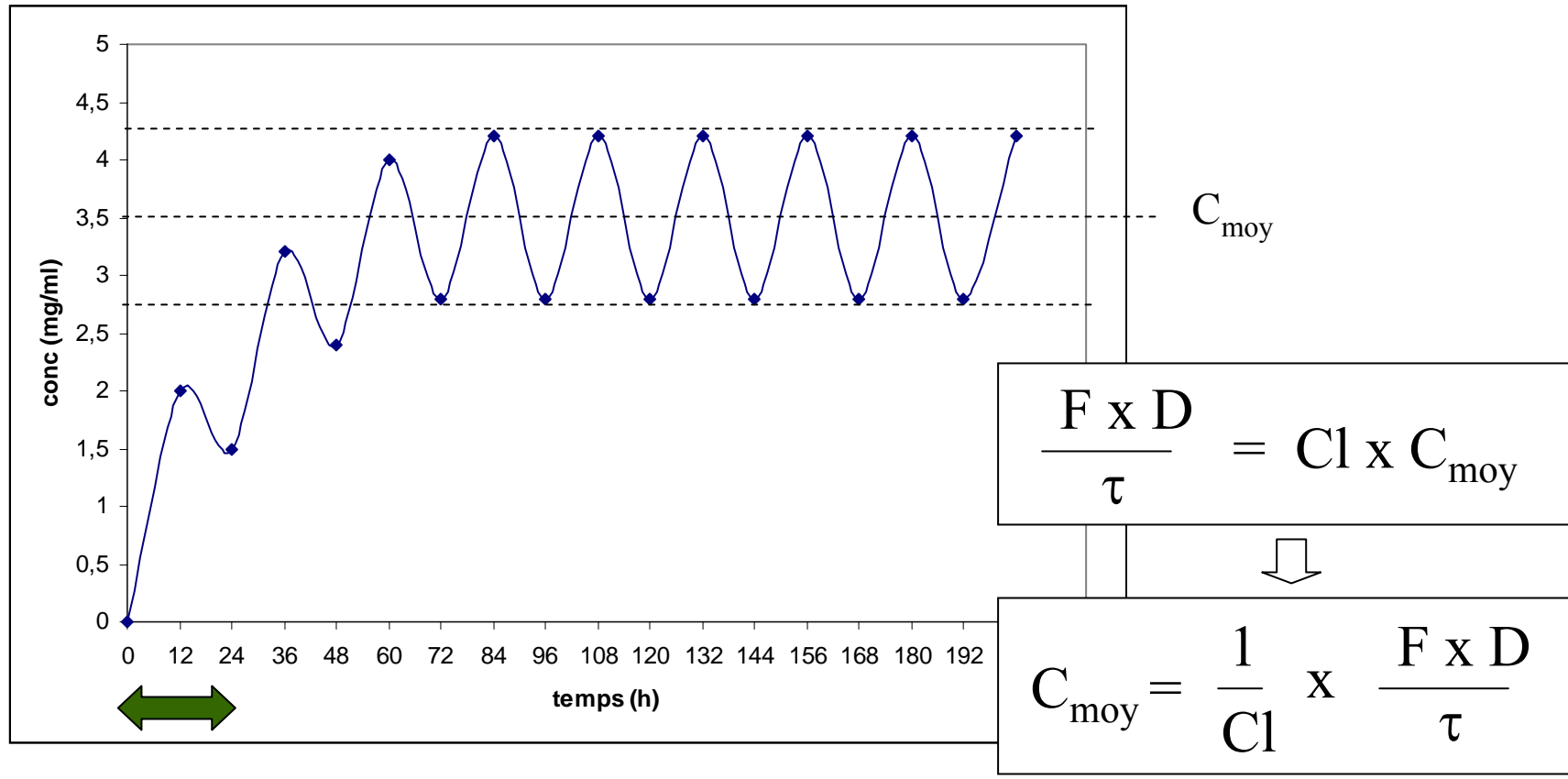
## **PK descriptive (modèle-indépendante)**

Les paramètres PK permettent de calculer les concentrations circulantes pour une dose donnée!

- ✓ Cinétiques linéaires.
- ✓ Cinétiques stationnaires.



• ADMINISTRATIONS REITEREES (per os)



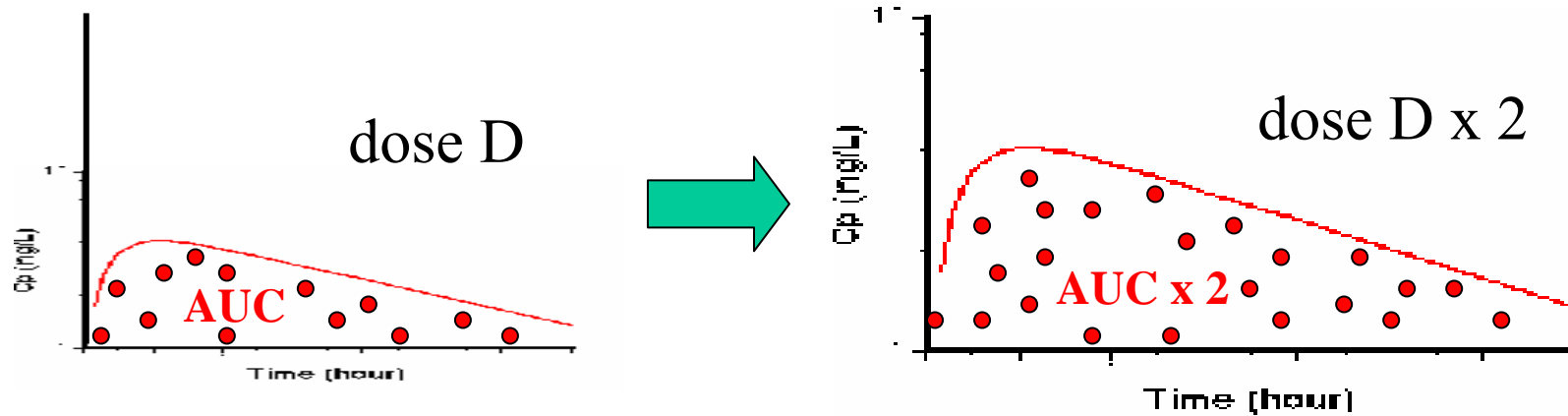
Intervalle de prise  $\tau$

C au plateau sont:

- proportionnelles à D et à biodisponibilité F
- inversement proportionnelles à intervalle et clairance.

# PK descriptive (modèle-indépendante)

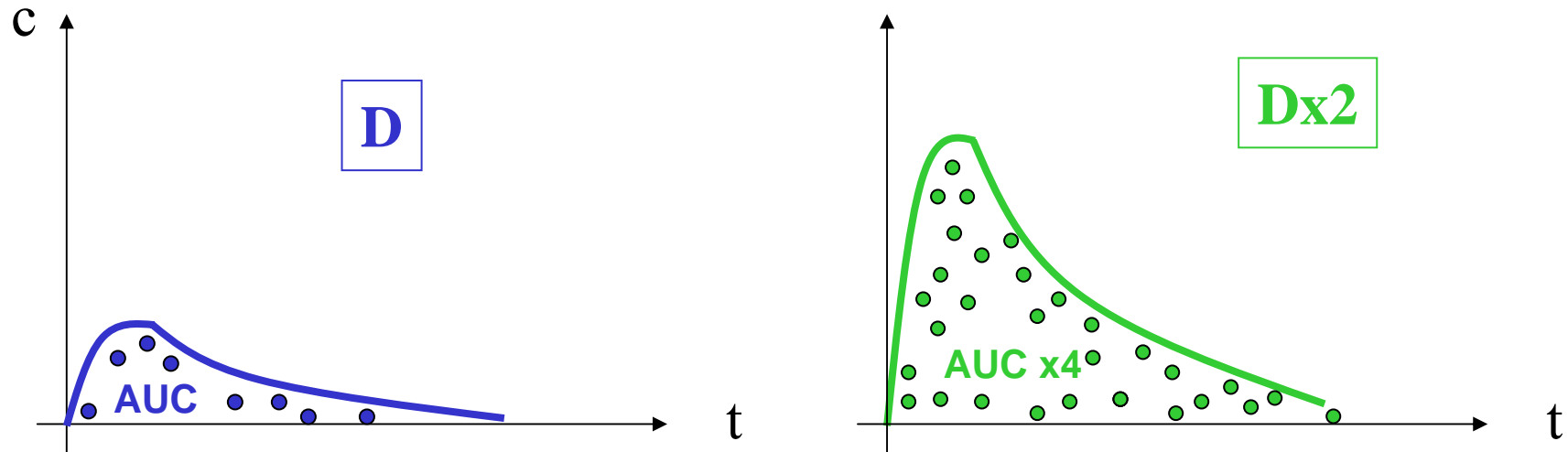
## ➔ LINEARITE PHARMACOCINETIQUE?



➤ Proportionnalité doses / exposition plasmatique?

# PK descriptive (modèle-indépendante)

## ➔ LINEARITE PHARMACOCINETIQUE?



Ex: doublement de la dose induit exposition >>x2!

Risque: saturation des processus d'élimination!  
+ impact fonctions hépatiques/rénales...



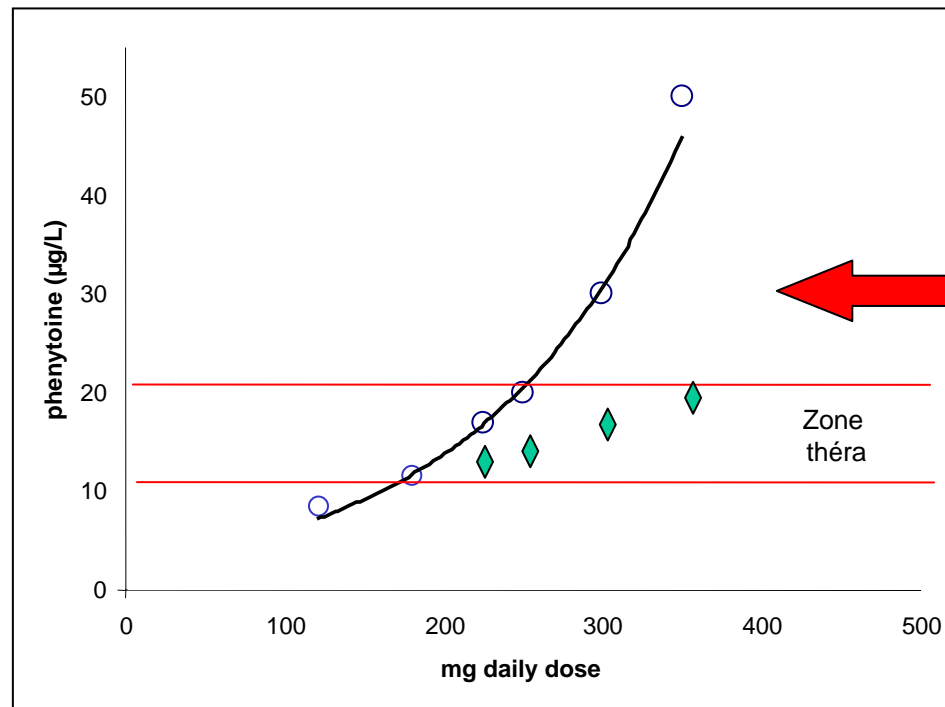
Traduit un dépassement des fonctions d'élimination de l'organisme!

# PK descriptive (modèle-indépendante)

## ➔ LINEARITE PHARMACOCINETIQUE?

- Cinétiques non linéaires: phénytoïne (saturation biotransfo hépatique), MTX, pénicillines (saturation élimination rénale).....

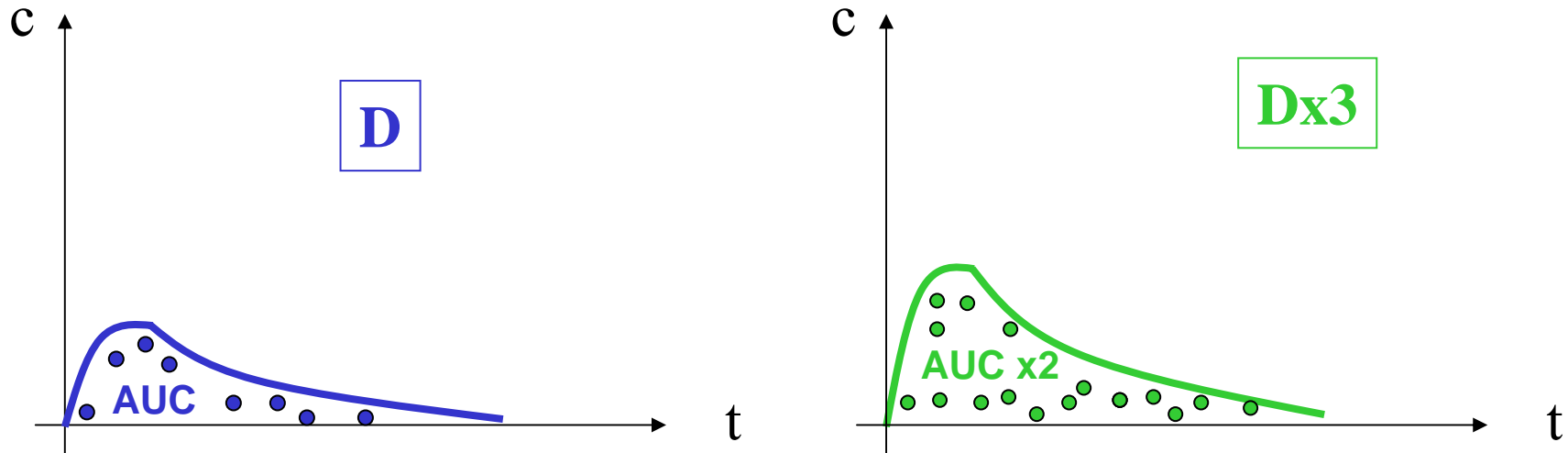
Ex: Concentrations plasmatiques phénytoïne (Di-Hydan®) en fonction des doses.



Saturation  
du cyp2C9

# PK descriptive (modèle-indépendante)

## ➔ LINEARITE PHARMACOCINETIQUE?



Risque: saturation des processus résorption  
Implication transport actif?

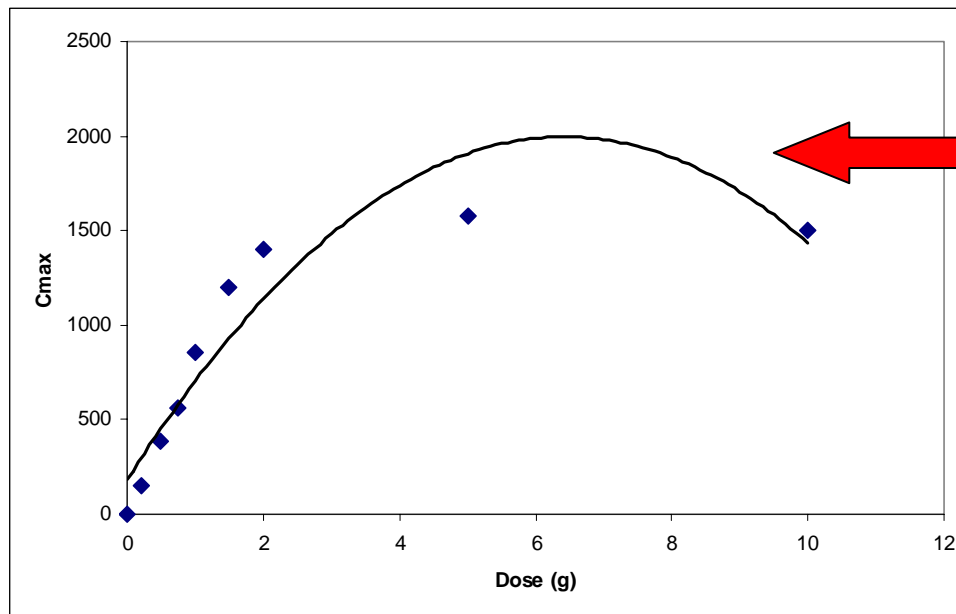
Ex: triplement dose induit exposition  $<x3!$

# PK descriptive (modèle-indépendante)

## ➔ LINEARITE PHARMACOCINETIQUE?

- Cinétiques non linéaires.

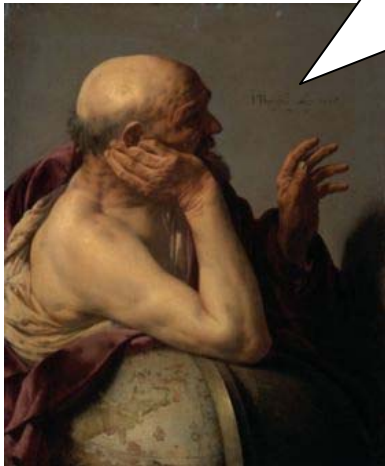
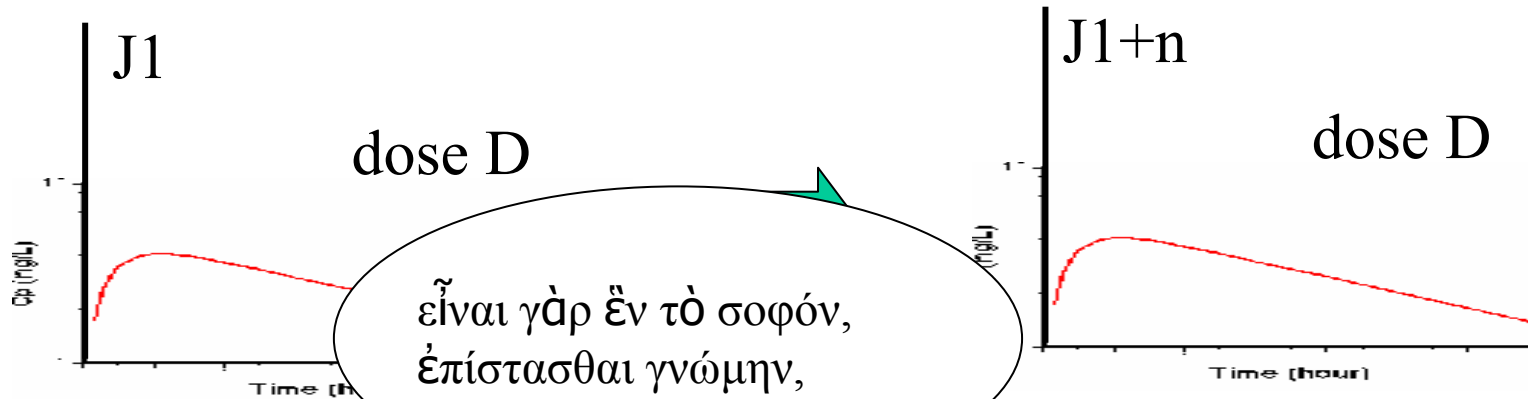
Ex: Concentrations circulantes acide ascorbique en fonction des doses de vit.C.



Saturation  
transport  
actif digestif

# PK descriptive

## ➔ STATIONNARITE PHARMACOCINETIQUE?

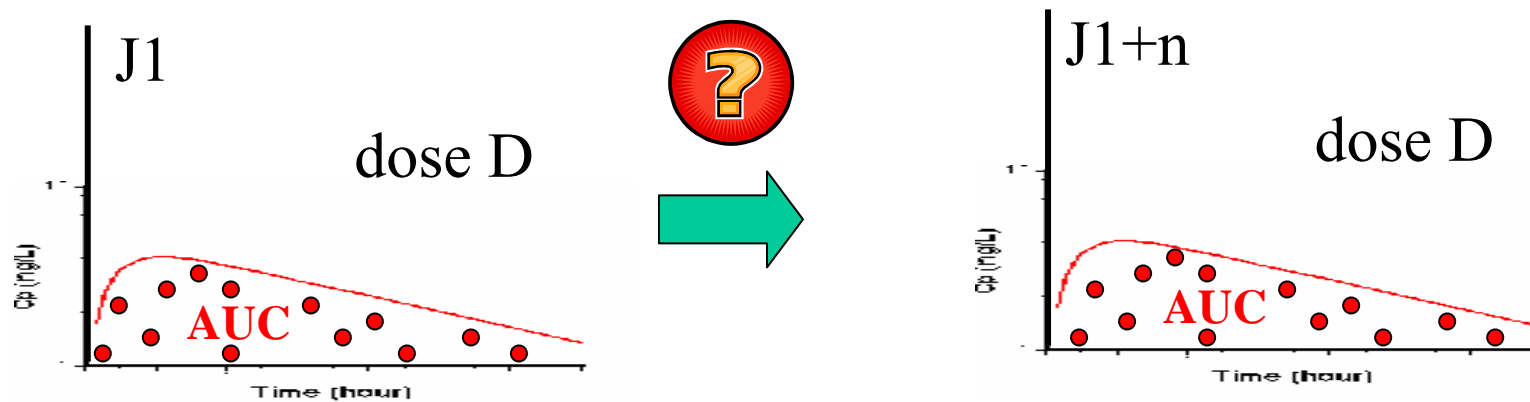


*Héraclite d'Ephèse  
(544-480 av J.C.)*

« on ne se baigne jamais deux fois dans le même fleuve »

# PK descriptive

## ➔ STATIONNARITE PHARMACOCINETIQUE?



➤ Une même dose conduit-elle aux mêmes expositions?

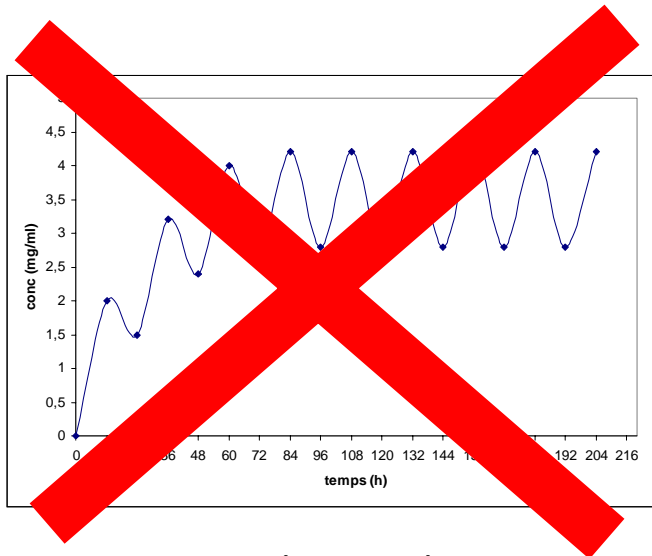
- Risque:
- ✓ variations endogènes (physio-pathologiques)
  - ✓ variations exogènes (interactions, co-médications)
  - ✓ phénomènes d'auto-induction ou auto-inhibition métabolique



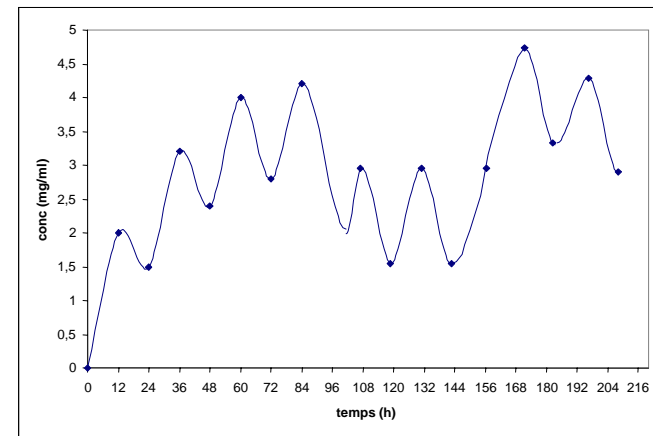
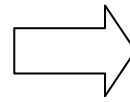
# PK descriptive

## ➔ STATIONNARITE PHARMACOCINETIQUE?

➤ La prise répétée d'un médicament ne conduit pas à un état d'équilibre.



stationnaire



Non stationnaire

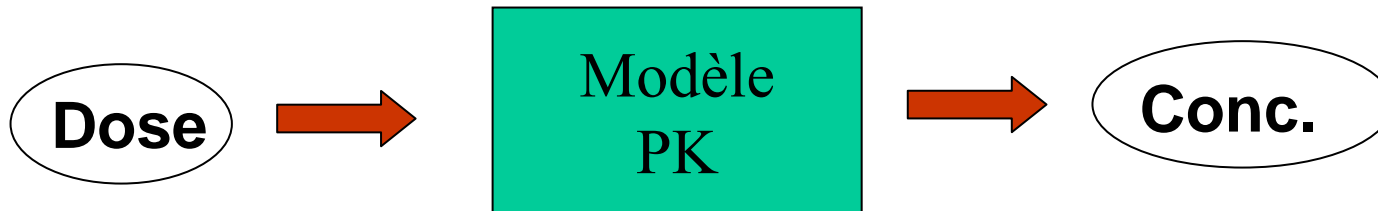
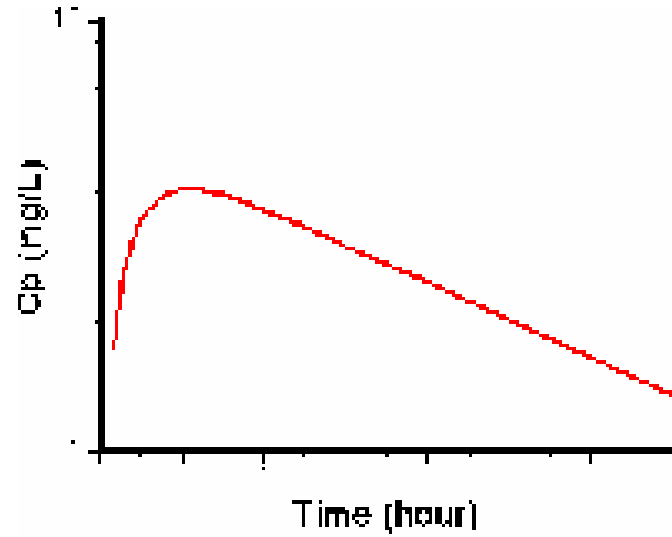
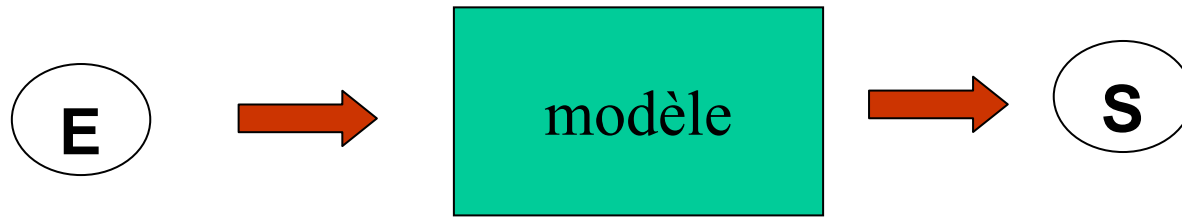
## NOTION DE MODELE

➤ Interprétation à l'aide de modèles mathématiques +/- complexes.

➤ Modèle:

« *Expression mathématique décrivant la réponse d'un système pour une entrée donnée* ».

# NOTION DE MODELE



# NOTION DE MODELE

## ☒ Approche compartimentale.

L'organisme est considéré comme une succession de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre.

Modèles physiologiques: longtemps trop complexes! Approche théorique simplifiée: « cinétique compartimentale ».

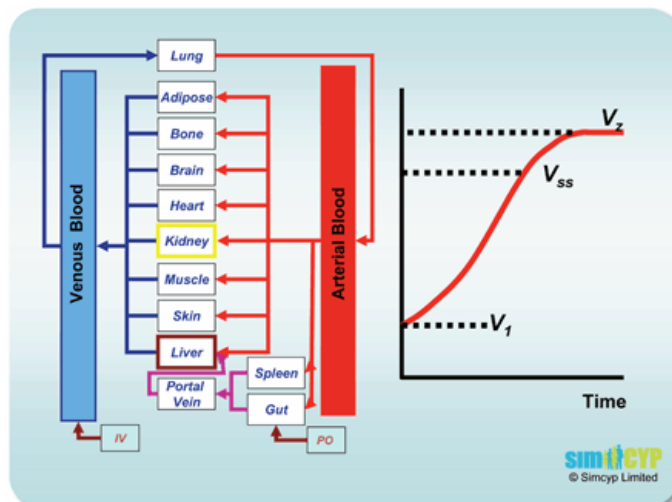
Modèles physiologiques (PBPK): traités par nouveaux calculateurs et supports logiciels, renouveau d'intérêt en PK non-clinique!

# NOTION DE MODELE

## ⊗ PBPK: physiologically-based pharmacokinetics.

Permet le lien entre les paramètres in vitro/in silico et les paramètres in vivo sur des bases physiologiques (débit de perfusion des organes, poids des organes, etc...).

Doit permettre de simuler et prédire les taux circulants pour une dose déterminée chez l'homme avant l'administration en phase-I.



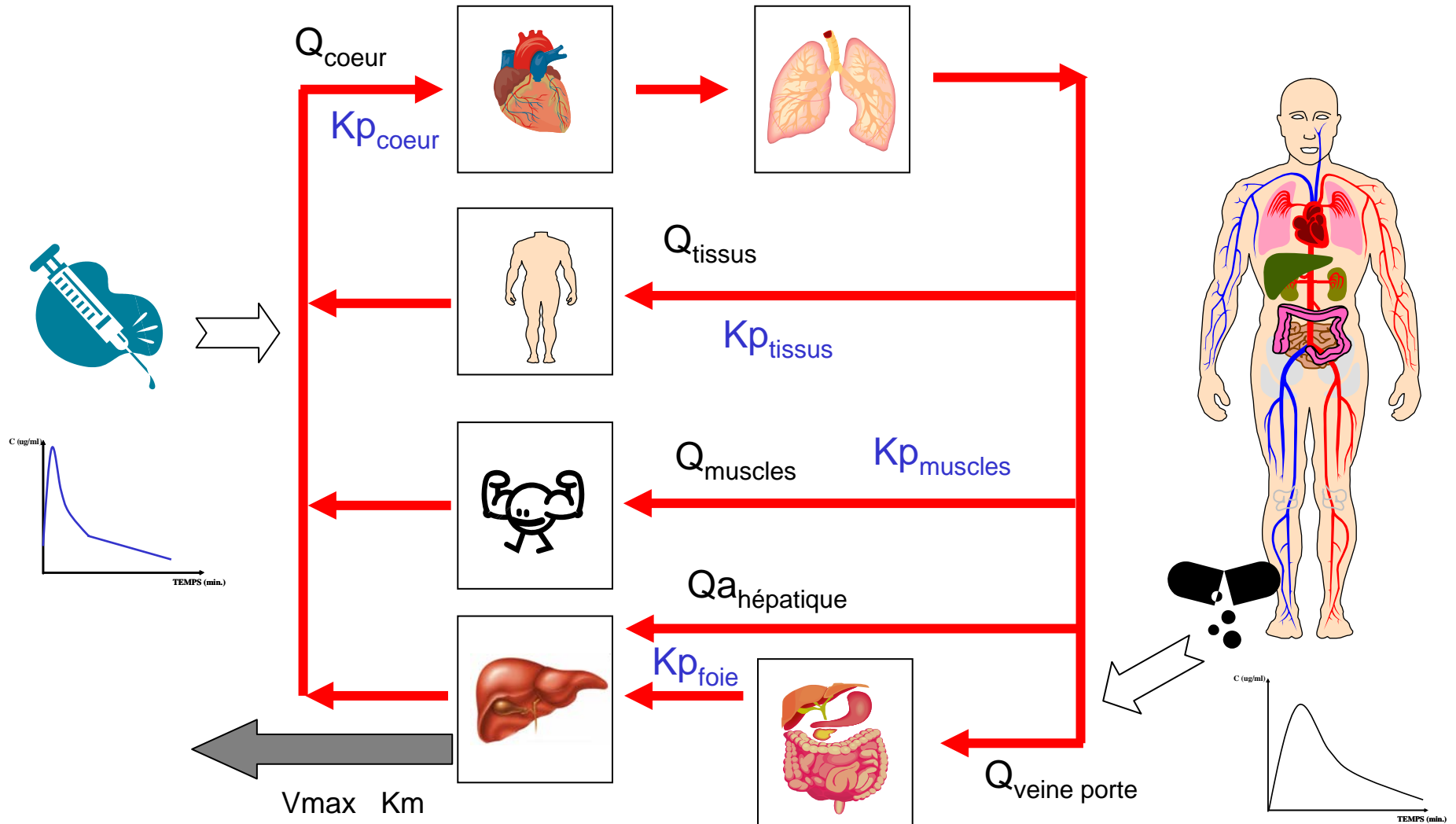
- débits sanguins des organes (Q).
- coef de partage sang/tissu (Kp).
- métabolisme in vitro ( $V_{max}$ ,  $K_m$ ...).
- .....



Données de la littérature  
Expérimentations in vitro  
Early ADMET

# NOTION DE MODELE

⊗ PBPK: physiologically-based pharmacokinetics.

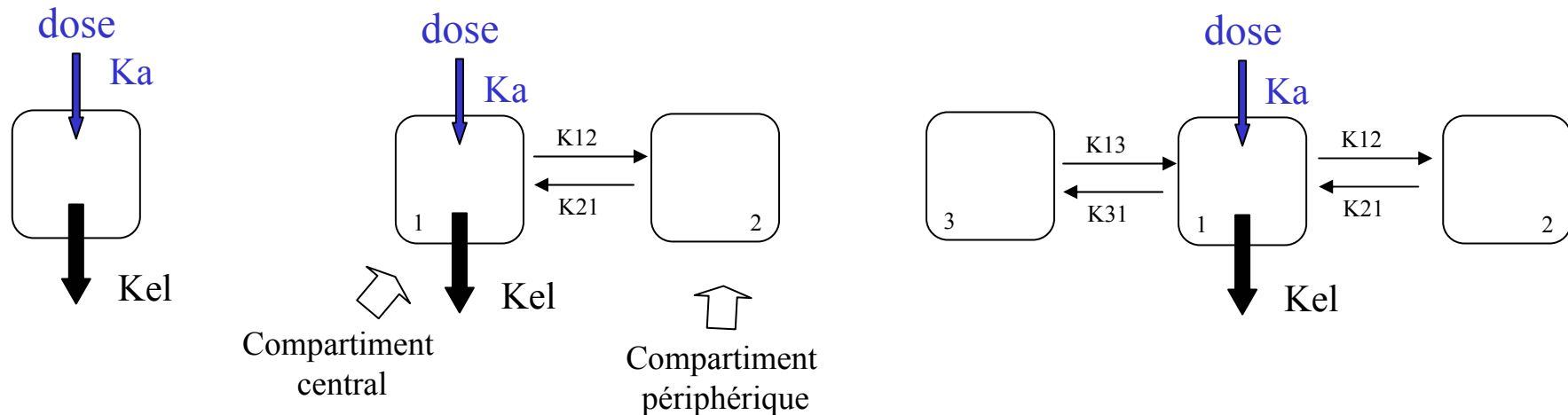


# NOTION DE MODELE

## ☒ Approche compartimentale.

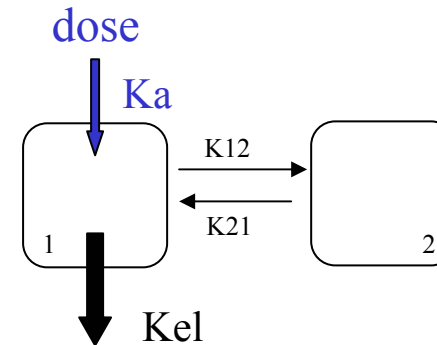
L'organisme est considéré comme une succession de compartiments dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l'autre.

La plupart du temps: modèle mono, bi ou tri-compartimental.



# NOTION DE MODELE

## ☒ Approche compartimentale.



Constante de transfert (K): relie la vitesse de variation de la concentration C dans un compartiment donné.

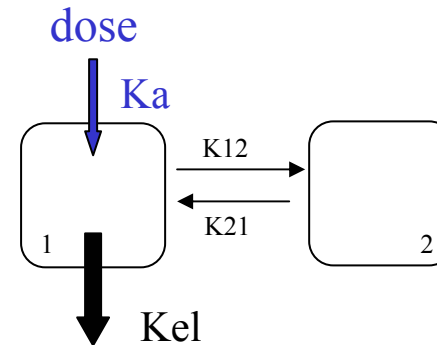
La diffusion d'un médicament à travers une membrane biologique est décrite par une équation de type exponentiel.

Les équations décrivant la cinétique d'un médicament sont des sommes d'exponentielles ( $C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + \dots$ ) dans lesquelles les constantes quantifient les vitesses de résorption, de transfert entre les compartiments et d'élimination.



# NOTION DE MODELE

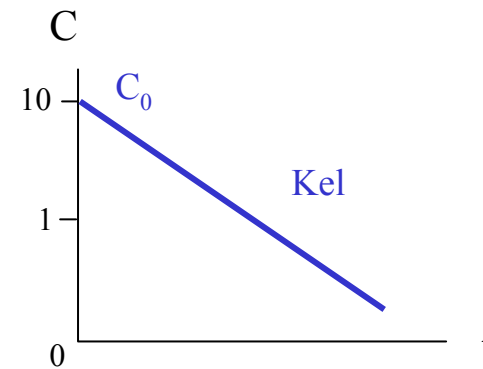
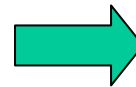
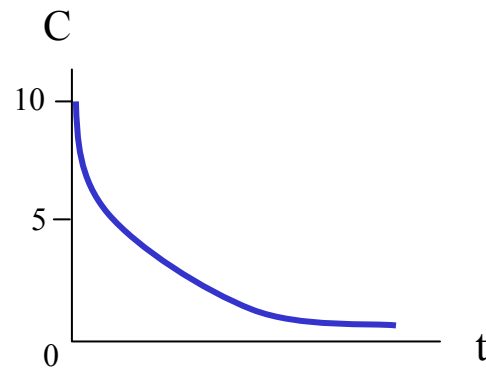
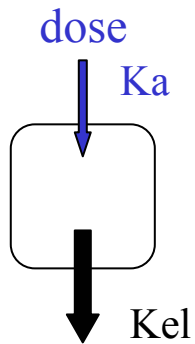
## ☒ Approche compartimentale.



- ✓ Comment choisir le modèle adapté (mono, bi, tri... Compartiments)?
- Estimation graphique: allure du profil cinétique (échelle semi-log)!
- Nombre de prélèvements (observations) disponibles peut biaiser estimation!
- Modèles trop complexes (>3 compartiments): problème d'identification des paramètres!

# NOTION DE MODELE

## ⊗ Modèle mono-compartmental (IV: $K_a=1$ ).



$$C_t = C_0 e^{-K_{el}t}$$

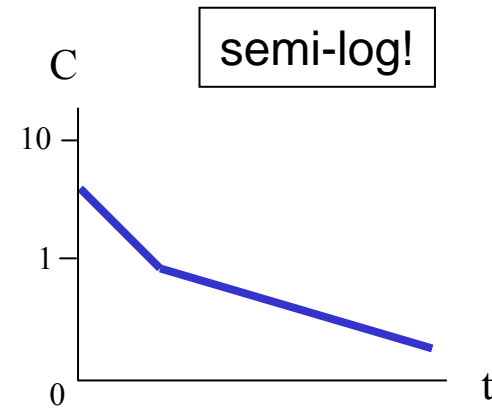
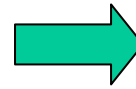
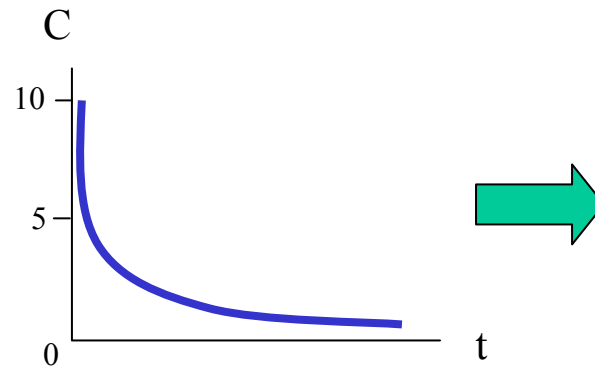
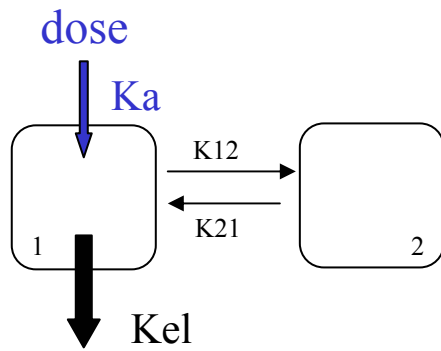
$$\ln C_t = \ln C_0 - K_{el}t$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}}$$

$$AUC = \frac{C_0}{K_{el}}$$

# NOTION DE MODELE

## ⊗ Modèle bi-compartmental (IV).



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

$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

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

$$K_{el} = \frac{\alpha \cdot \beta}{K_{21}}$$

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

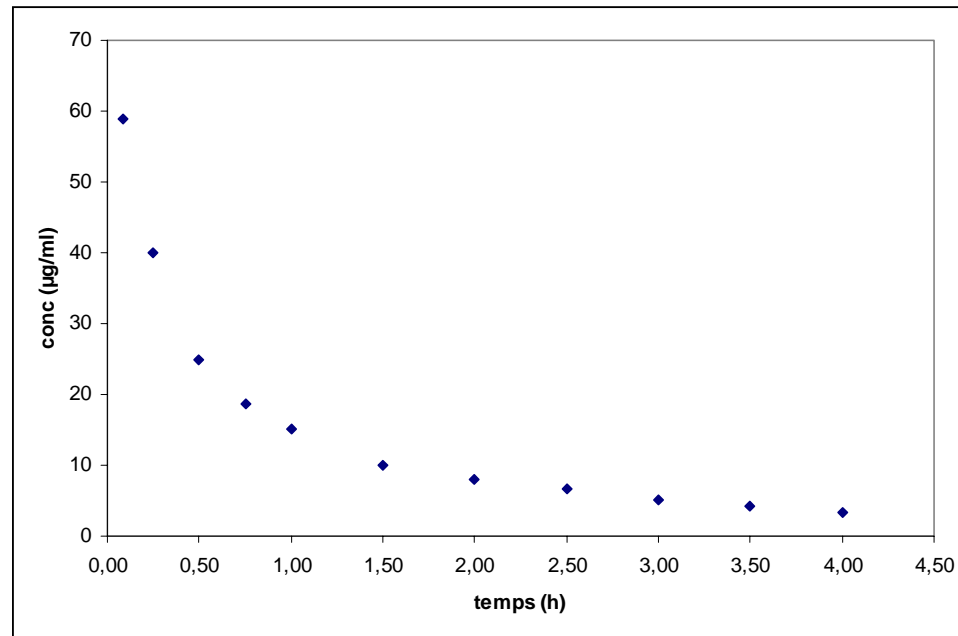
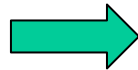
$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{el}$$

$$Cl = \frac{D}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 pts)

temps (h)	conc (µg/ml)
0,08	59
0,25	40
0,50	25
0,75	18,6
1,00	15,1
1,50	10
2,00	8
2,50	6,6
3,00	5,2
3,50	4,2
4,00	3,4

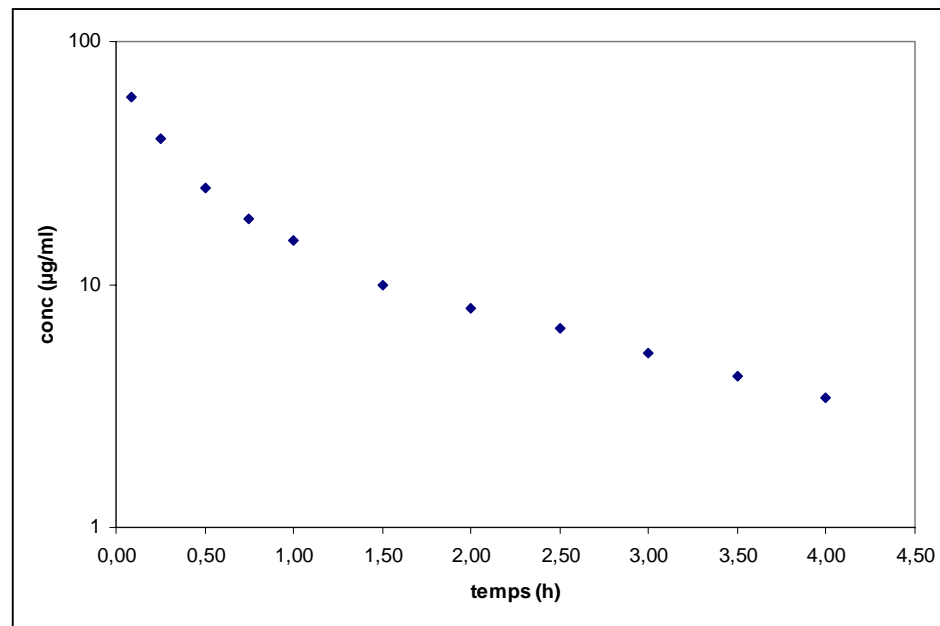
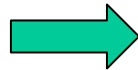


# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 pts)

Représentation semi-log

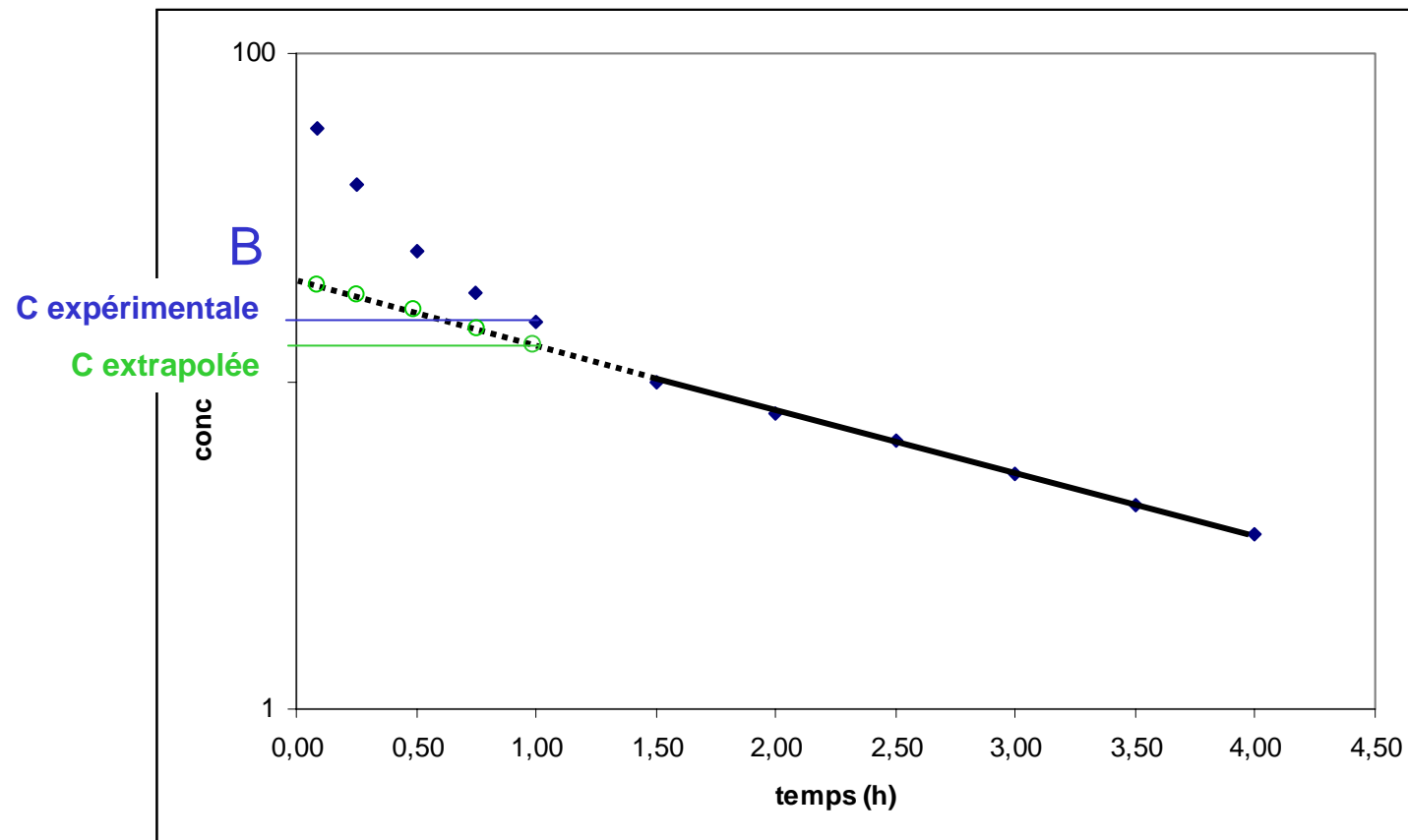
temps (h)	conc ( $\mu\text{g/ml}$ )
0,08	59
0,25	40
0,50	25
0,75	18,6
1,00	15,1
1,50	10
2,00	8
2,50	6,6
3,00	5,2
3,50	4,2
4,00	3,4



# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 pts)

Extrapolation de la droite (temps de prélèvements tardifs): « feathering »



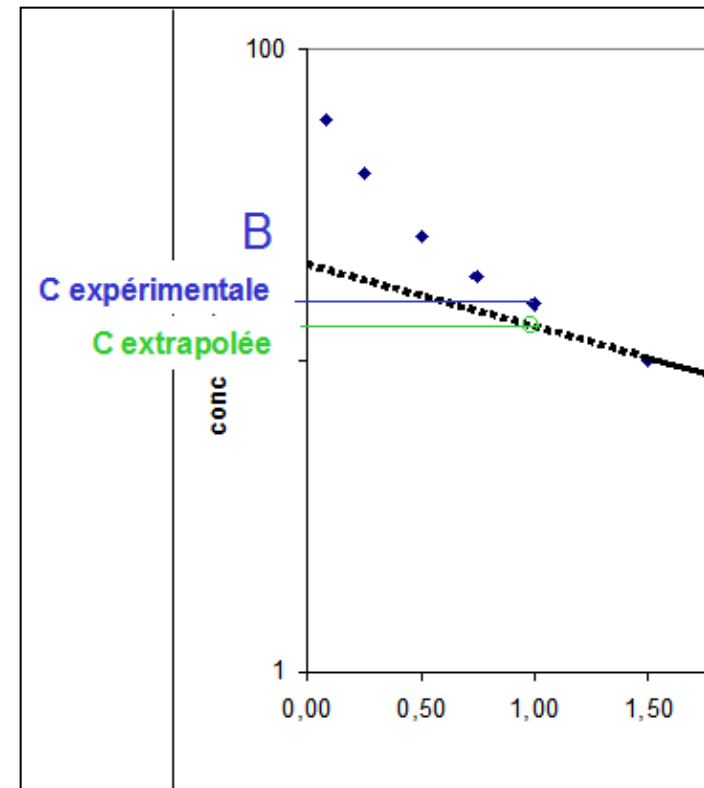
# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 pts)

Calcul C dif. (expérimentales (observées) - extrapolées): « feathering ».

temps (h)	C expéri conc (µg/ml)	C extrapolée Conc (µg/ml)	Différence conc (µg/ml)
0,08	59	19	40
0,25	40	18	22
0,50	25	15	10
0,75	18,6	14	4,6
1,00	15,1	13	2,1
1,50	10	10	0
2,00	8	8	0
2,50	6,6	6,6	0
3,00	5,2	5,2	0
3,50	4,2	4,2	0
4,00	3,4	3,4	0

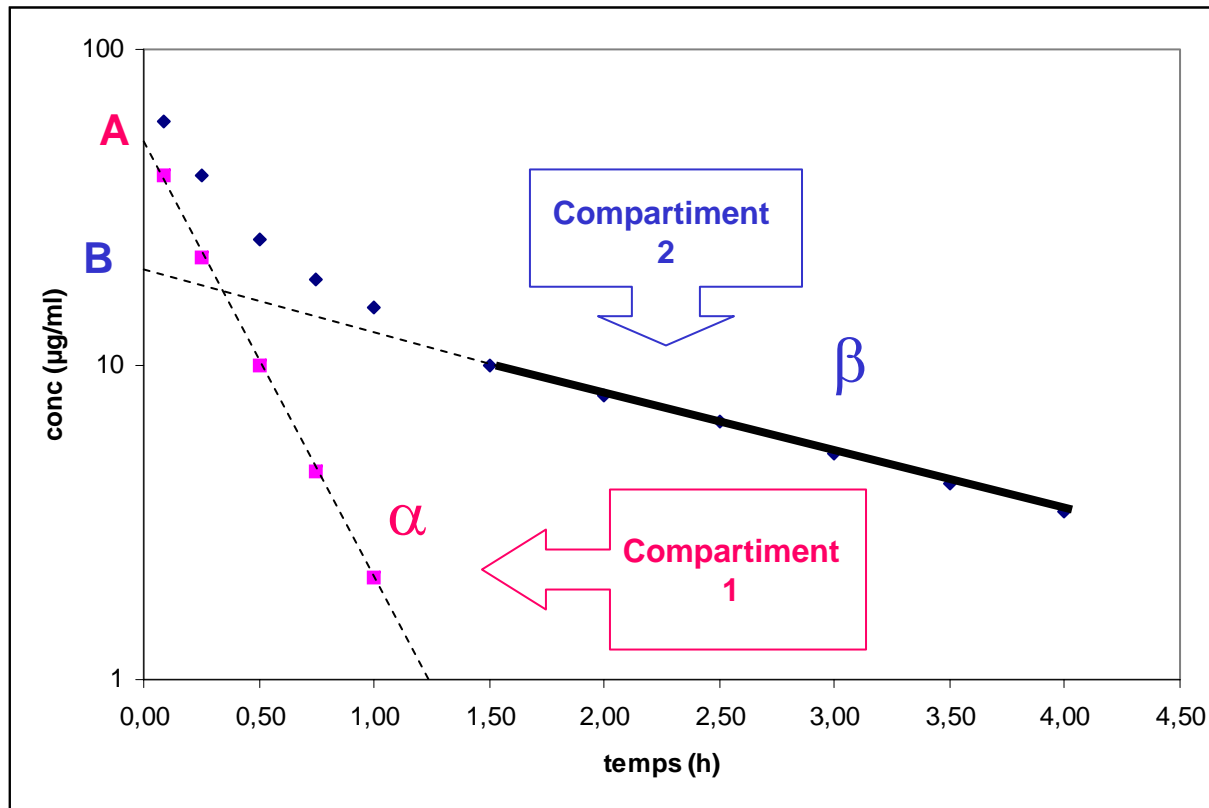
à reporter  
Sur le  
graphe



# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 cpts)

Cdif. reportées sur le graphique semi-log: « méthode des résidus »

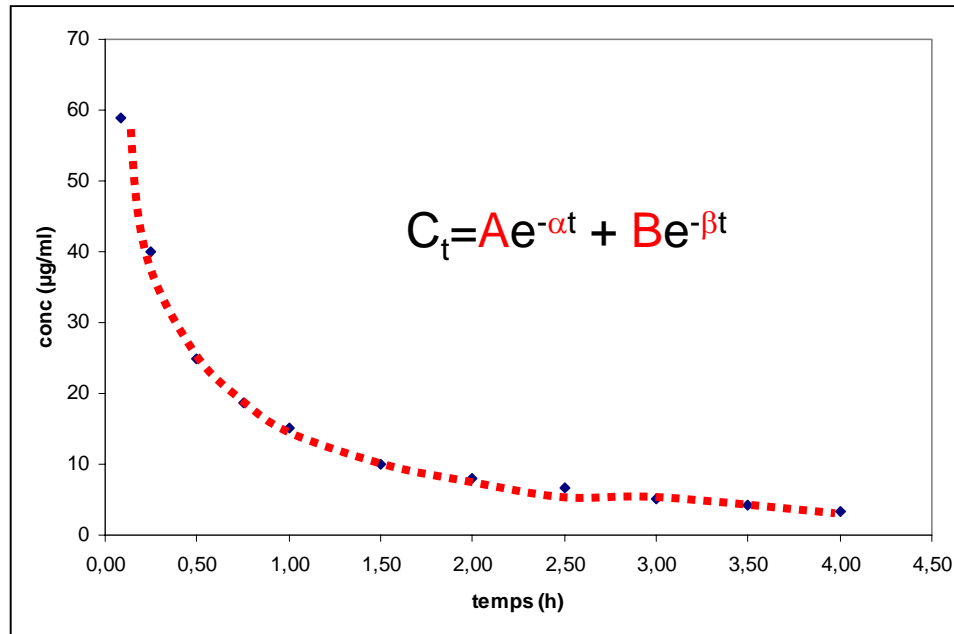


A, B,  $\alpha$ ,  $\beta$

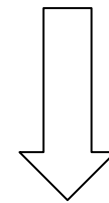


# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 cpts)



$A, B, \alpha, \beta$



Calcul des  
paramètres  
PK!

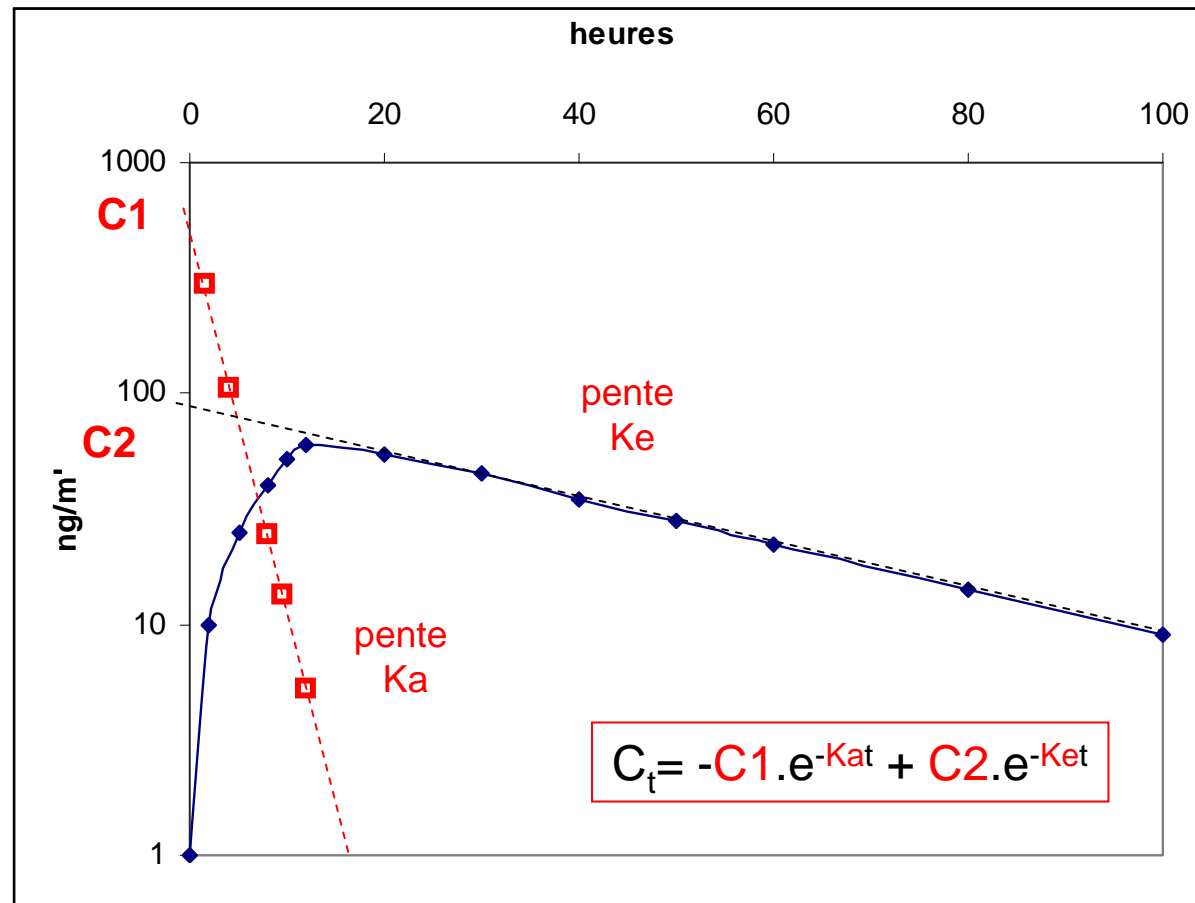
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

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

$$\text{Cl} = \frac{D}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

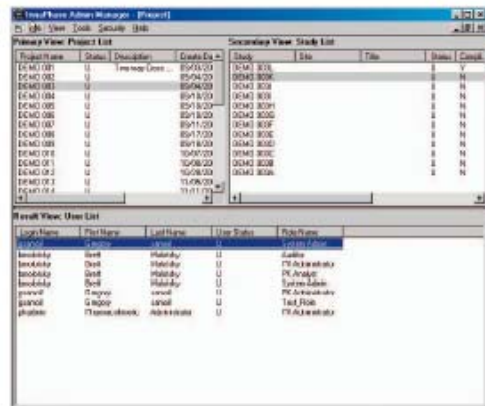
# PK COMPARTIMENTALE

- Ex: détermination compartimentale de la PK (modèle à 2 cpts – forme orale)

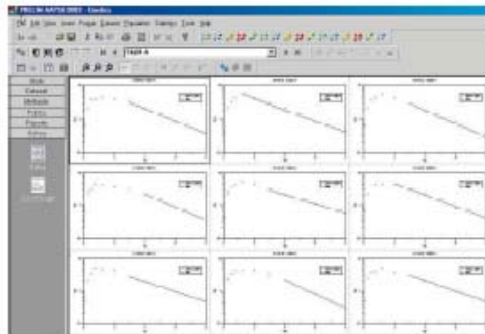


# PK COMPARTIMENTALE

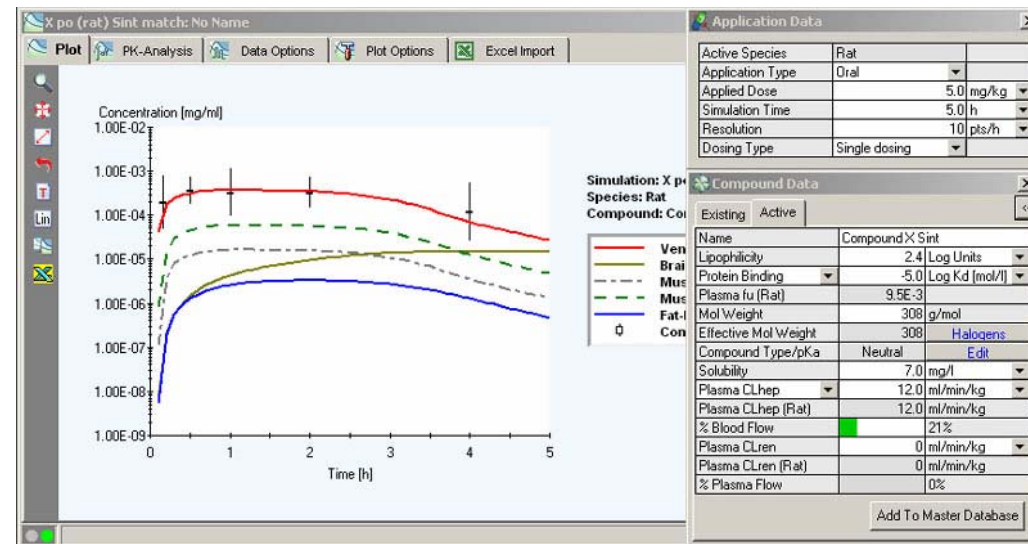
- Support logiciel (Kinetica®, Kinetic Pro®, Kintool®, Topfit®, MathLab® .....



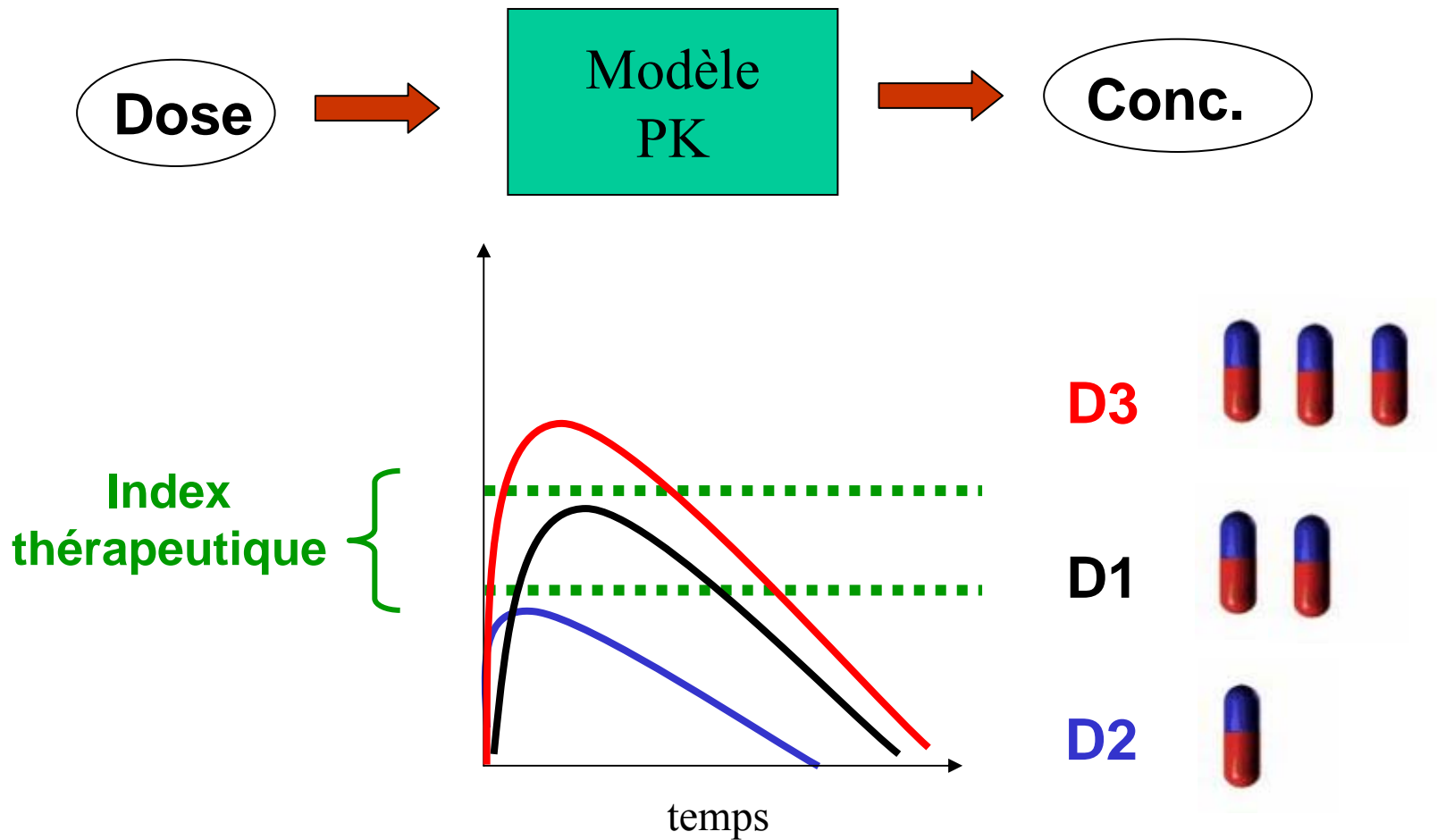
Daily negotiable study administration and user account management



Powerful data analysis and reporting tool, Kinetica

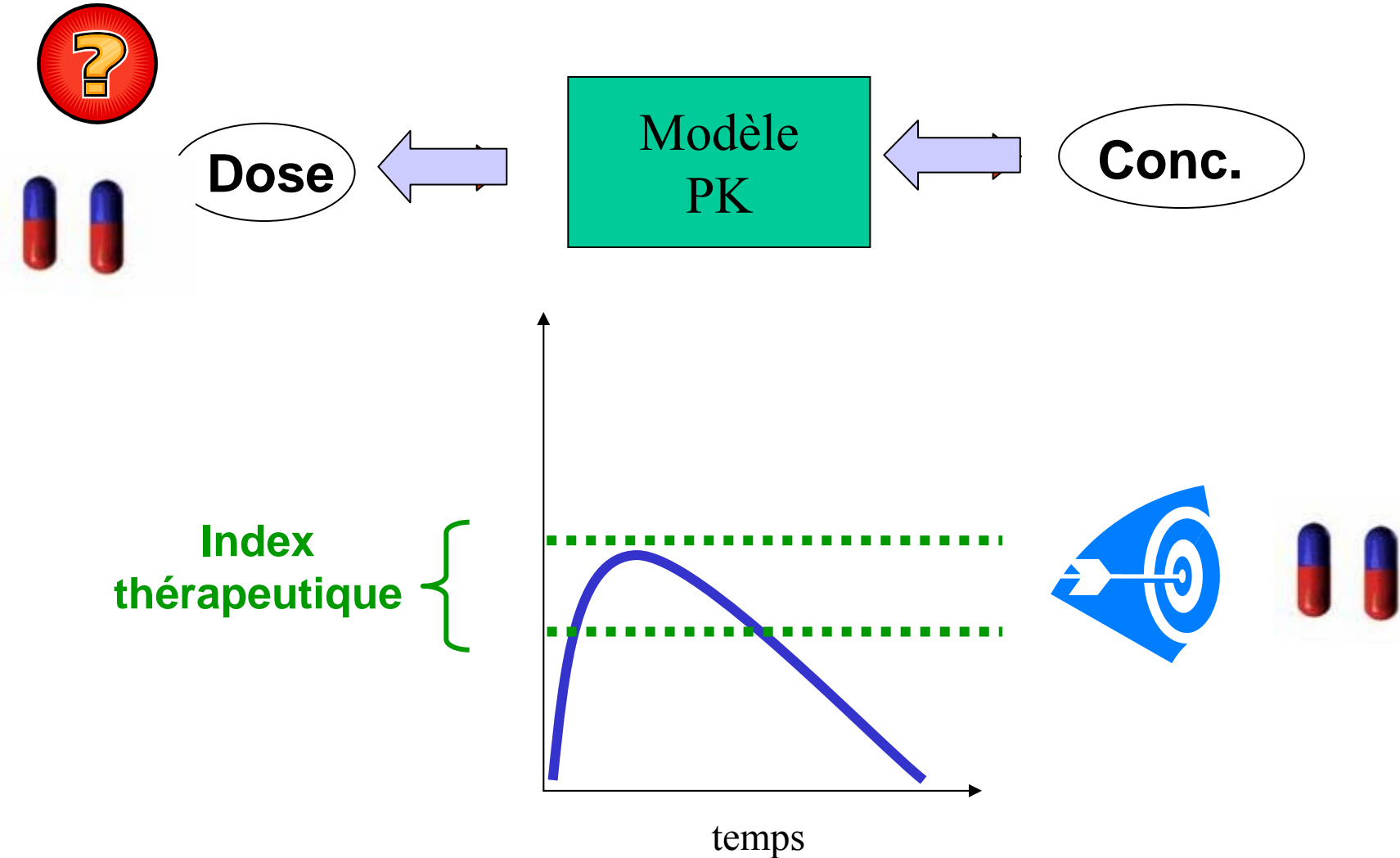


# NOTION DE MODELE: APPLICATIONS



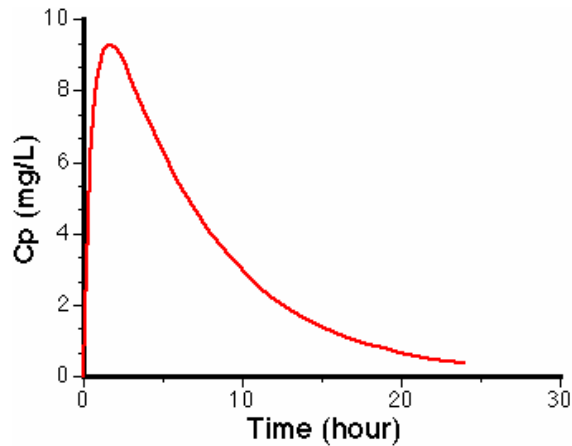
Prédiction de l'exposition en fonction de la dose!

# NOTION DE MODELE



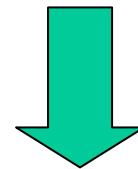
Ciblage posologique!

# APPLICATION MODELISATION PK



$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

f(D)



$$D = \frac{10784.36}{5.719372} \times 1$$

$$D = [\xi] \times C_t$$

Modèle permet de choisir dose  $D$  en fonction de la concentration  $C_t$  que l'on veut atteindre au temps  $t$ .

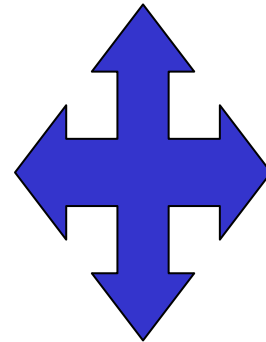
Si connaissance de  $C_{max}$  ou exposition optimales: calcul de  $D_{opt}$ !

# CIBLAGE POSOLOGIQUE

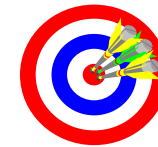
Variabilité PK  
Inter-individuelle



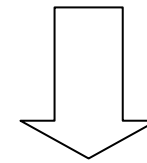
Dose standard: 2 Cps/jour



*Cible Théra*



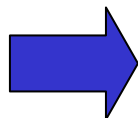
*exposition*



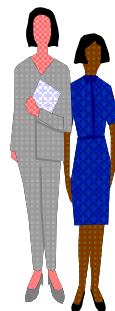
Risque de sortie  
de zone thérapeutique!

# CIBLAGE POSOLOGIQUE

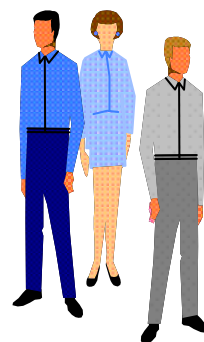
Identification des paramètres PK individuels



2 Cp/jour



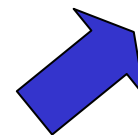
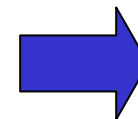
4 Cp/jour



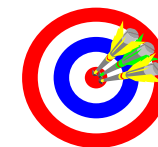
1 Cp/jour



1/2 Cp/jour



*Cible Théra*



*exposition*

Pt1:  $C_t = A_1 e^{-\alpha_1 t} + B_1 e^{-\beta_1 t}$

Pt2:  $C_t = A_2 e^{-\alpha_2 t} + B_2 e^{-\beta_2 t}$

Pt3:  $C_t = A_3 e^{-\alpha_3 t} + B_3 e^{-\beta_3 t}$

Pt4: .....

$$D = [\xi] \times C_t$$



# APPLICATION MODELISATION

☒ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES



# APPLICATION MODELISATION

## ☒ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES

✓ MTX-HD & ostéosarcomes (Oncologie Médicale Adultes, CHU Timone).

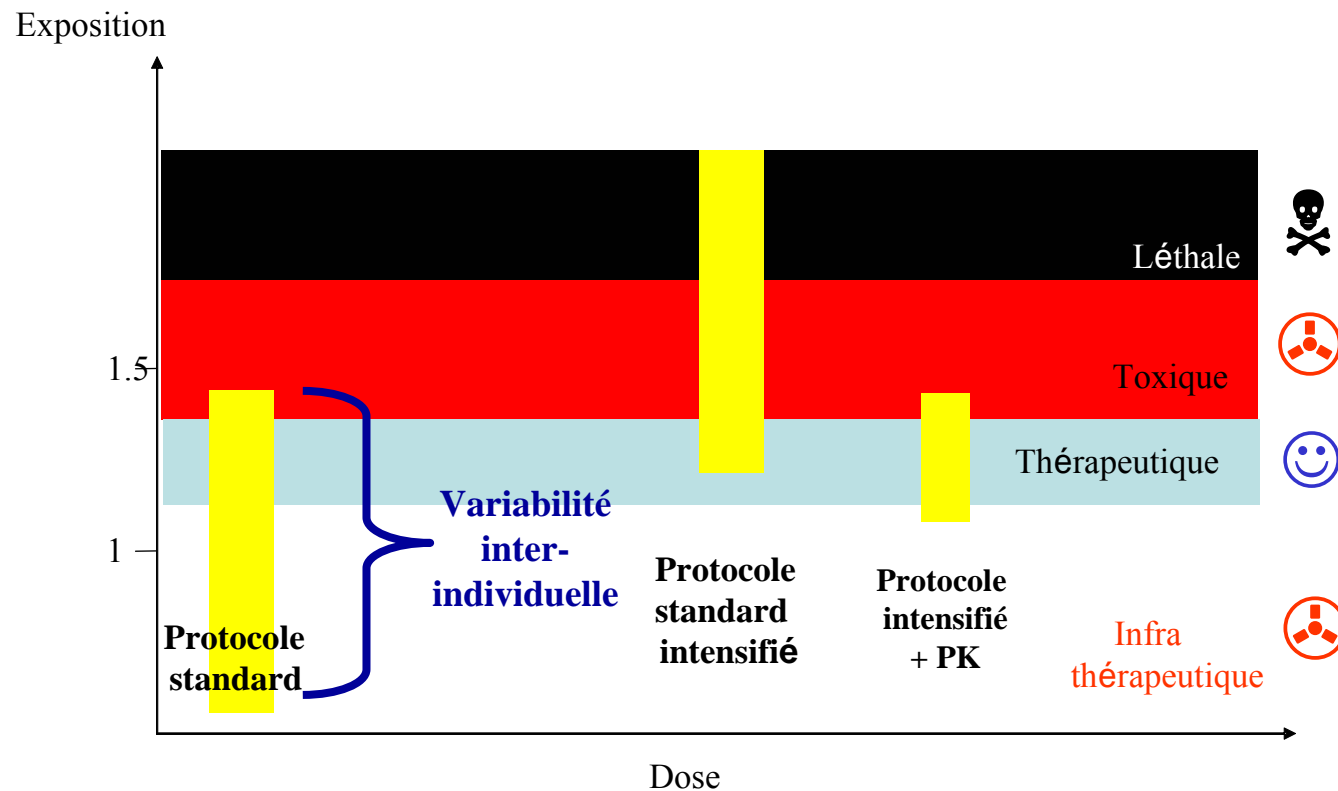
- Adolescents, jeunes adultes.
- Exérèse chirurgicale + chimio (MTX).
- Pronostic très favorable si pas de métastases.
- Espérance de vie élevée, éviter chirurgie invalidante.
- Chimio néo-adjuvante: limiter acte chirurgical + éviter envahissement tumoral.



**CHIMIO HAUTE DOSE**

# APPLICATION MODELISATION

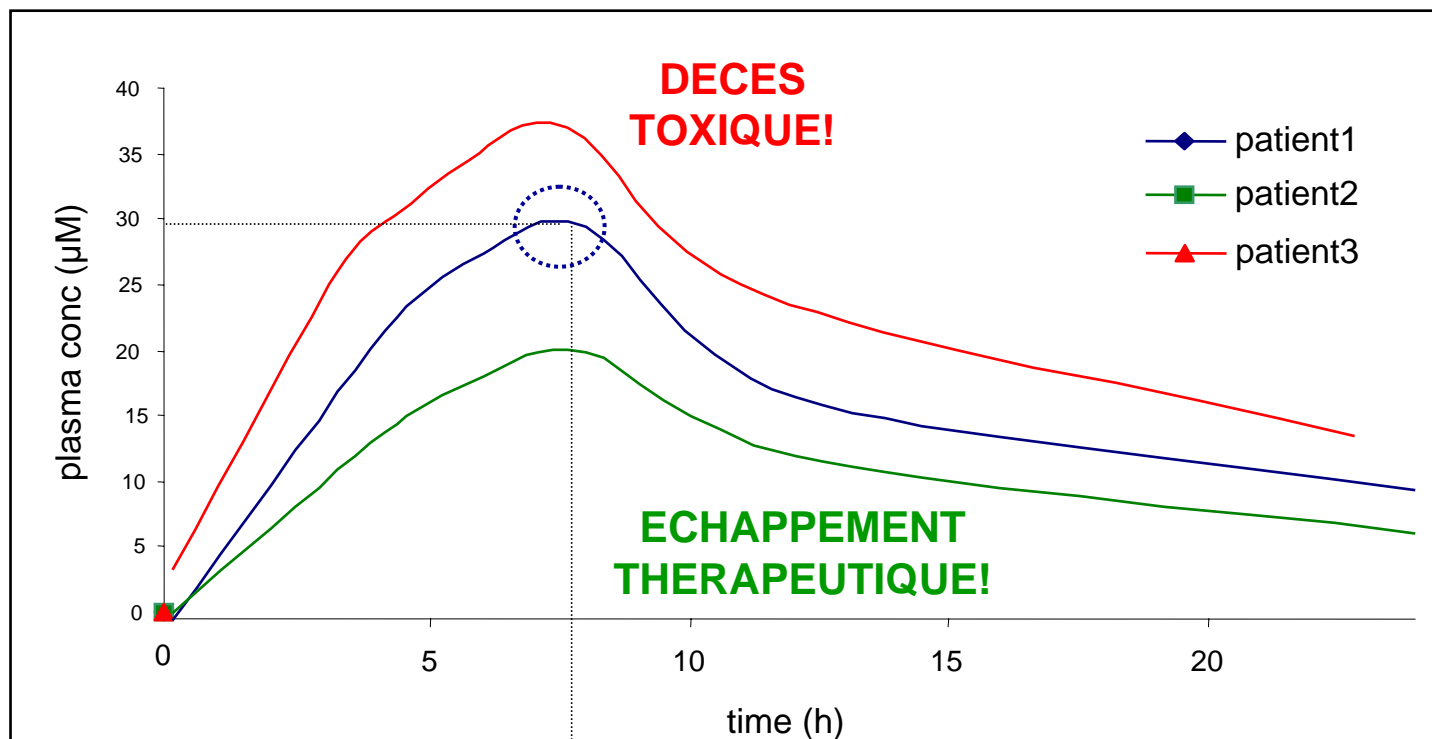
- Variabilité inter-individuelle: > 45% sur les clairances.
- HD: risque de saturation élimination rénale  $\Rightarrow$  cinétique non linéaire!
- HD: hors-AMM! Doses usuelles: 50-100 mg. MTX-HD: 30g!
- Risque +++ de décès toxiques si doses élevées sans support PK.



# APPLICATION MODELISATION

## ☒ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES

Dose standard



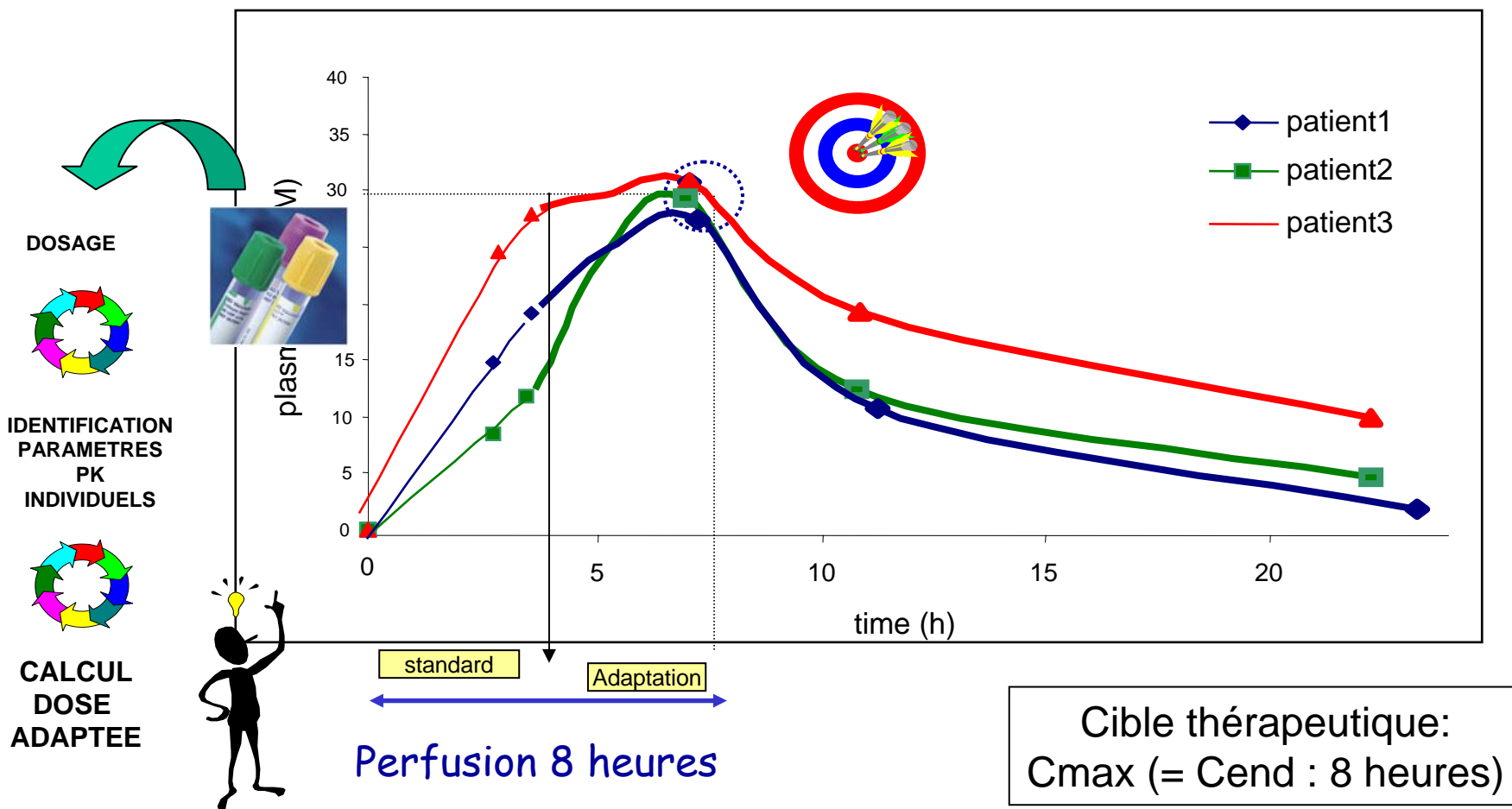
←→  
Perfusion 8 heures

Cible thérapeutique:  
Cmax (= Cend : 8 heures)

# APPLICATION MODELISATION

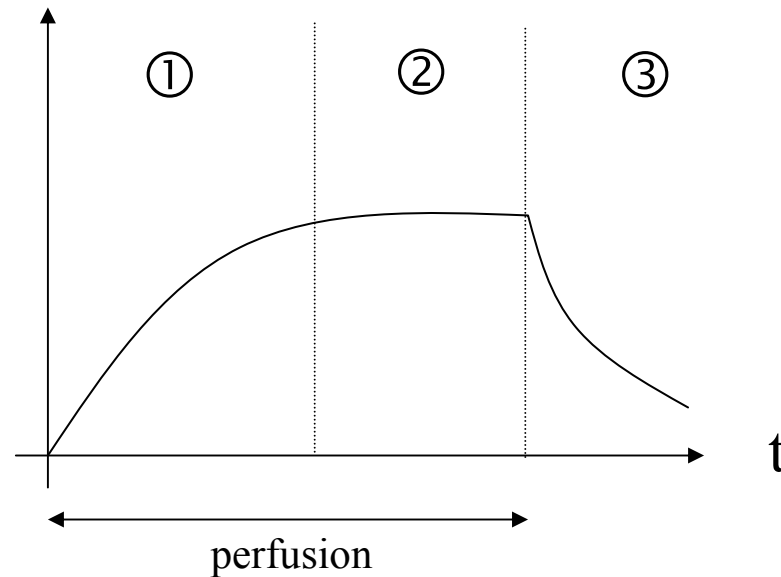
☒ SUPPORT PHARMACOCINETIQUE + PILOTAGE DES POSOLOGIES

## Dose adaptées



# APPLICATION MODELISATION

➔ Ex: PERFUSION I.V.



3 phases:

1. Accumulation
2. Equilibre
3. Décroissance.

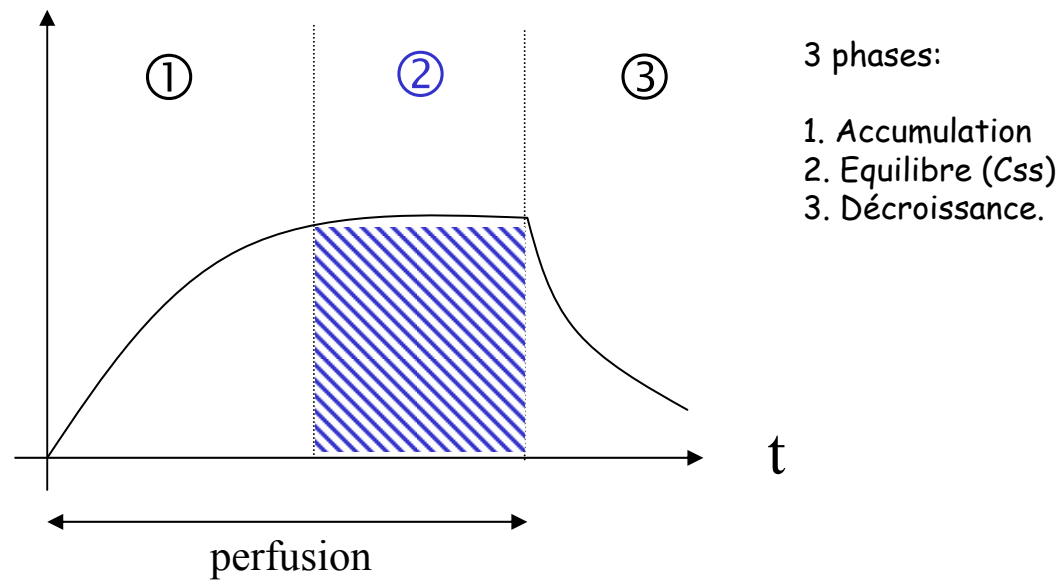
3 phases:

1. Accumulation
2. Equilibre
3. Décroissance.

V. perfusion vs V. élimination  
( $K_0$ ) ( $K_e$ )

# APPLICATION MODELISATION

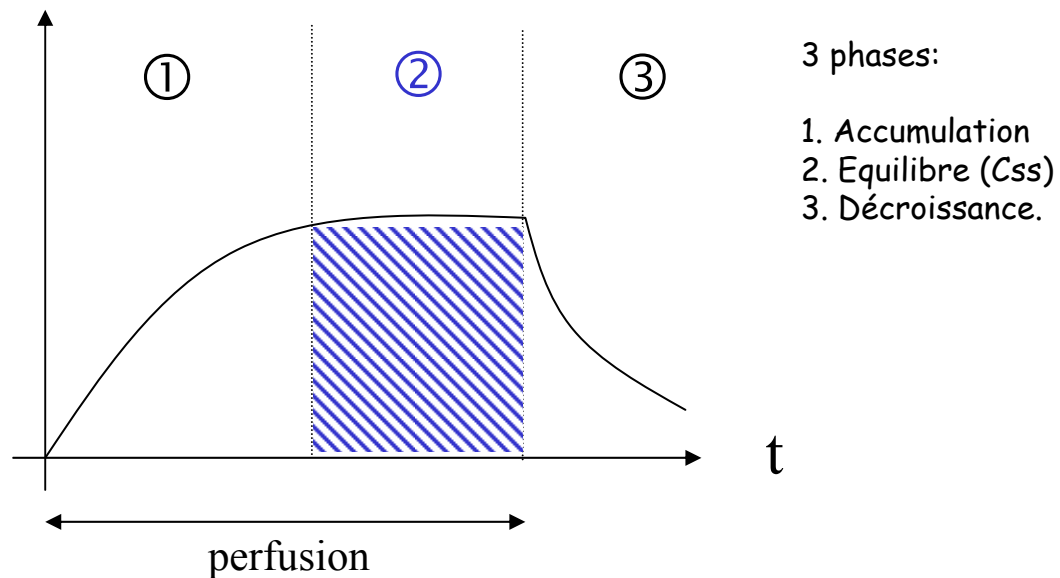
⇒ Ex: PERFUSION I.V.



- Concentration à l'équilibre (=  $C_{ss}$ , ②) = zone thérapeutique cible.
- Délai d'atteinte  $C_{ss}$ : délai d'obtention bénéfice thérapeutique.

# APPLICATION MODELISATION

➔ Ex: PERFUSION I.V.



Délai d 'atteinte  $C_{ss}$ : 4 x demi-vie du médicament

Ex: Augmentin (acide clavulanique):  $t_{1/2} = 60$  min,  
 $C_{ss}$  atteinte à  $60 \times 4 = 240$  min de perfusion continue.



# APPLICATION MODELISATION

## ⇒ PERFUSION I.V.

Ex: mise en place antibiothérapie probabiliste d'urgence

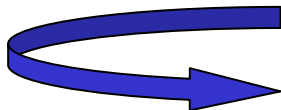
- AB1:  $t_{1/2} = 0.5$  heures

- AB2:  $t_{1/2} = 3$  heures

Obtention couverture antibiotique efficace:

- AB1:  $0.5 \times 4 = 2$  heures ⇒ OK.

- AB2:  $3 \times 4 = 12$  heures ⇒ risque vital?



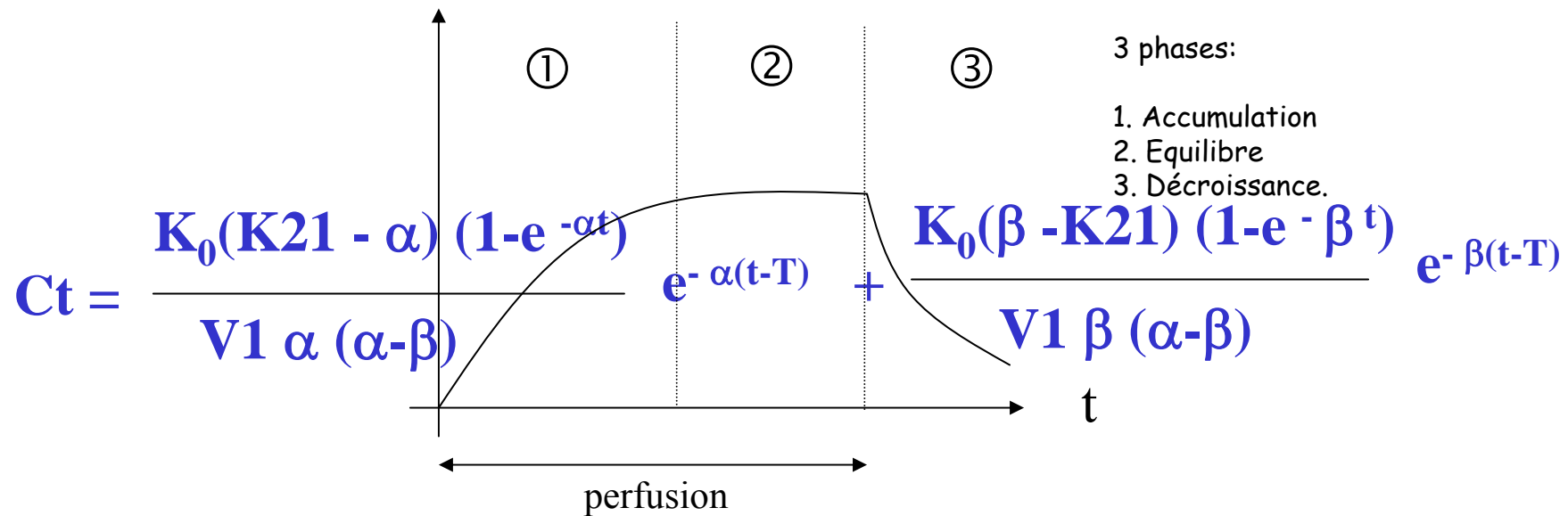
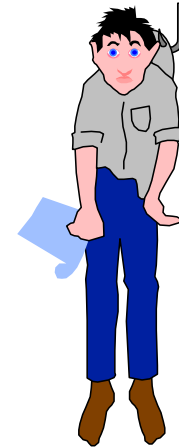
PK peut orienter stratégie thérapeutique!

# APPLICATION MODELISATION

⇒ PERFUSION I.V.

Calcul délai d'obtention  $C_{\text{éq}}$ .

Modèle compartimental!



# APPLICATION MODELISATION

⇒ PERFUSION I.V.

Calcul délai d'obtention  $C_{\text{éq}}$ .

$$F_{\text{ss}} = \frac{C_t}{C_{\text{eq}}} = (\dots) = 1 - 0.5^{\frac{t}{t_{1/2}}} = 1 - (0.5)^n$$

Etat d'équilibre:  $F_{\text{ss}} = 1$  ( $t = \infty$ !).

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

$$\mathbf{C_{\text{ss}} = 4 \times T_{1/2}}$$

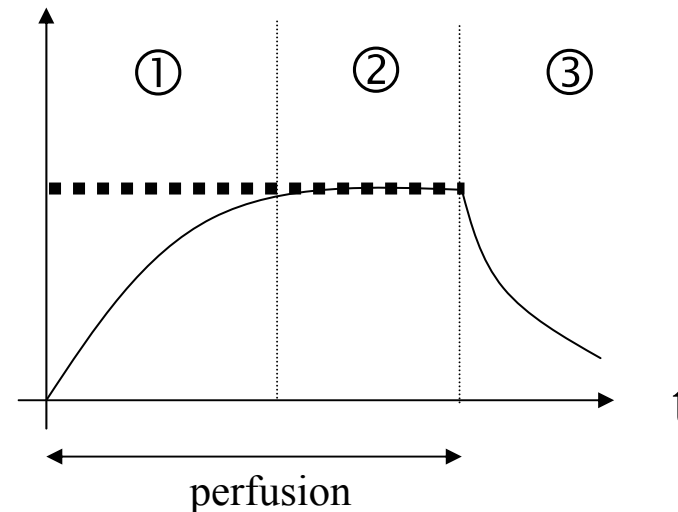
n	Fss
1	0,5
2	0,75
3	0,87
4	0,94 ✓
5	0,97
6	0,98
10	0,99
infini	1

# APPLICATION MODELISATION

## ➔ PERFUSION I.V.

Ex: Antibio probabiliste des états septiques graves:

- B-lactamines (sulbactam):  $t_{1/2} = 8$  heures chez le jeune enfant.
- Si perfusion continue simple:  $C_{ss}$  à  $8 \times 4 = 32$  h.  
Pronostic vital?



# APPLICATION MODELISATION

## ➔ PERFUSION I.V.

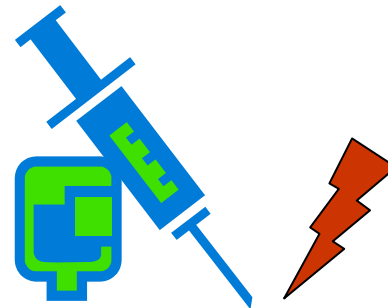
- Calcul dose de charge

$$C_{eq.} = \frac{K_0}{Cl} = \frac{K_0}{K_e \cdot V}$$

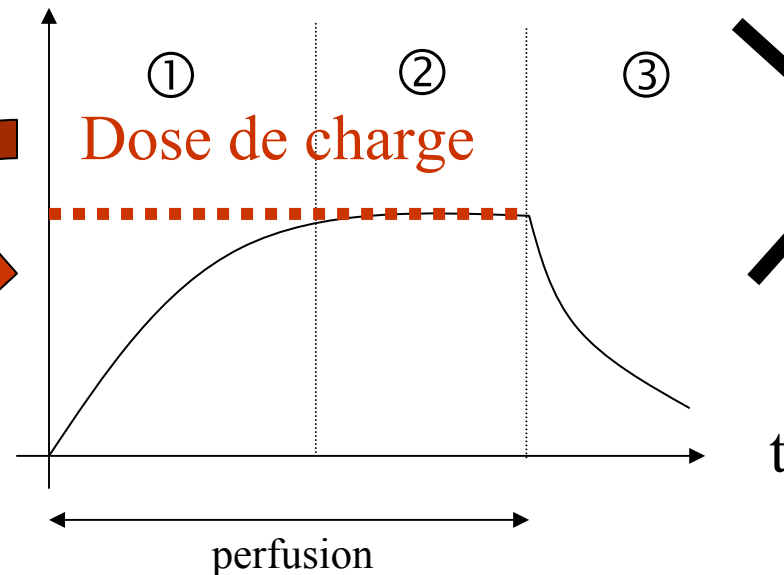
$$\text{Dose charge} = V \times C_{eq.} = \frac{K_0}{K_e} \cdot \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{D}{T}$$

**Atteinte immédiate  
Css efficace**

$$\text{Dose flash} = \frac{\text{Dose perf/durée perf}}{0.693/\text{demi-vie}}$$



## FLASH I.V.



~~3 phases:  
1. Accumulation  
2. Equilibre  
3. Décroissance.~~

## **CONCLUSION: INTERET PRATIQUE DE LA MODELISATION**

- Permet description des données cinétiques.
- Comparaison des paramètres individuels.
- Prédiction des données  $\Rightarrow$  évaluation de l'incidence des schémas posologiques, détermination posologie.
- Piloter les stratégies d'administration / formulation.
- Tenir compte des paramètres PK individuels dans l'administration des médicaments.
- Doses AMM: calculées à partir de populations sélectionnées de patients!
- « un patient, une dose ».
- Utile si pathologie lourde, médicament à index thérapeutique étroit.