

# PHARMACOCINETIQUE

## Analyse compartimentale

### INTRODUCTION

#### 1. Historique

**1847** : Buchanan étudie l'anesthésie à l'éther, il conclut que la profondeur et la durée d'action dépendent de la concentration artérielle reliée à la quantité inhalée.

**1913** : Michaelis et Menten publient l'équation décrivant les cinétiques enzymatiques et l'appliquent à l'élimination de l'éthanol, la phénytoïne et les salicylés.

**1924** : Widmark et Tandberg publient l'équation d'un modèle à un compartiment pour une administration unique IV bolus, perfusion et doses multiples.

**1932** : Widmark décrit l'élimination à vitesse constante de l'éthanol.

**1937** : Théorell pose les bases de la pharmacocinétique (PK) moderne : **l'Analyse Compartimentale**.

**A partir de 1970**, nombreuses publications théoriques, interactions médicamenteuses d'ordre PK, PK clinique, matière enseignée à la faculté.

Modèles d'analyse : de 1 à n compartiments.

#### 2. Bases

**Compartiment** : partie de l'organisme ayant un comportement identique pour le processus étudié.

- Répartition homogène du médicament dans un compartiment.
- Echanges réversibles entre compartiments
- Echanges irréversibles avec le milieu extérieur (urine, air expiré)

## I) MODELE A 1 COMPARTIMENT.

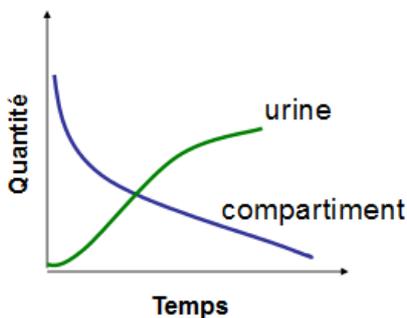
### 1. Administration intraveineuse.

Dans ce modèle, toute la substance se retrouve dans le sang qui constitue l'unique compartiment. Par définition, la répartition est homogène au sein d'un compartiment donc on a une répartition homogène de la substance dans le compartiment sanguin.

En suivant la pharmacocinétique (ADME), une partie de la substance va être métabolisée tandis que le reste sera directement éliminé dans les urines :

On a donc une quantité excrétée par les urines en fonction du temps, tandis que la quantité de la substance dans le compartiment diminue.

**La cinétique est linéaire** : vitesse de transfert est proportionnelle à la quantité restante transférable. Mécanismes de transfert non saturables, passifs.



$$\pm \frac{dQ}{dt} = k Q$$

k : facteur de proportionnalité, constante de transfert, constante de vitesse

Q : quantité de principe actif  
t : temps

On retient :

$$Q(t) = Q_0 e^{-kt}$$

$$\ln Q(t) = \ln Q_0 - kt$$

## 2. Paramètres d'élimination

### a. Demi-vie d'élimination.

Temps nécessaire pour que la concentration diminue de moitié pendant la phase d'élimination.

On considère qu'à 5 demi-vies d'élimination, toute la substance a été éliminée.

La demi-vie est indépendante de la dose administrée et de sa concentration.

Un ordre d'idée, il ne restera au bout de 42h que 1% un composé dont la demi-vie est de 6h.

$T_{1/2}$	Ex.
Secondes	ATP
Minutes	dérivés nitrés (anti-angoreux)
Heures	paracétamol (antalgique)
Jours	phénobarbital (antiépileptique)
Mois	amiodarone (anti-arythmique)

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

### b. La clairance

La clairance est le volume de sang épuré par unité de temps ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ). On distingue :

- **La clairance rénale** «  $Cl_r$  » : volume épuré par un rein en une minute.

$$Cl_r = \frac{UV}{C_p}$$

Avec U : concentration urinaire (mg/mL)

V : volume d'urine excrété en 1 min

$C_p$  : concentration plasmatique (mg/mL)

- **La clairance non rénale** «  $Cl_{nr}$  » (métabolique et pulmonaire)
- **La clairance corporelle totale** est la somme de ces deux clairances :

$$Cl_t = Cl_r + Cl_{nr}$$
$$Cl_t = k V_d = \frac{0.693 V_d}{t_{1/2}}$$

Si  $Cl = 125 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  → Filtration glomérulaire

Si  $Cl > 125 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  → Filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire.

Si  $Cl < 125 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  → Réabsorption tubulaire.

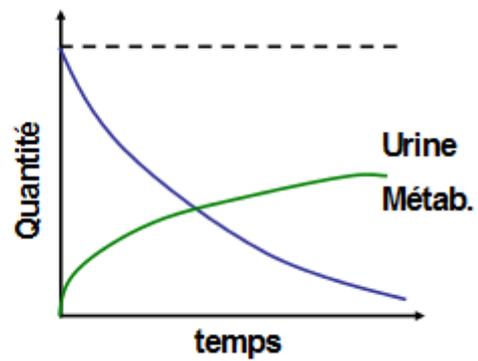
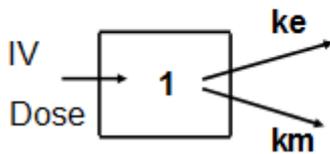
c. Excrétion et métabolisme.

Comme vu précédemment, la substance active est soit éliminée, soit métabolisée. On distingue deux grands types de constantes :

- La constante de vitesse d'excrétion → **Ke**
- La constante de vitesse de métabolisation → **Km**

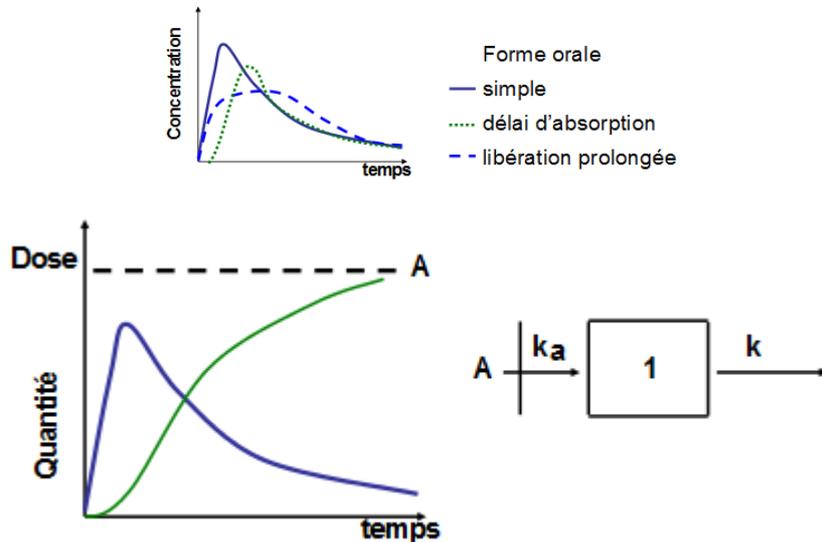
La constante de transfert d'élimination est la somme des deux :

$$K = Ke + Km$$



### 3. Administration par voie orale.

**Absorption** : processus par lequel un principe actif ou une prodrogue passe de son site d'administration dans la circulation sanguine systémique.



### 4. Administration Dose unique Per os.

#### **Biodisponibilité :**

Vitesse et intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique du PA ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action.

Dans le cas d'une IV : fraction disponible  $F = 100\%$ , on note  $F = 1$

Dans le cas de la voie orale (per os)  $F \leq 1$ . La fraction disponible dépend :

- de la dégradation au niveau de l'estomac et de la lumière intestinale
- Du métabolisme au niveau des entérocytes
- De la quantité résorbée par l'épithélium digestif
- De l'effet premier passage hépatique.

**Bioéquivalence** : Équivalence des biodisponibilités.

**Biodisponibilité absolue** : forme extravasculaire comparée à voie IV :

$$F = \frac{ASC_{po}}{ASC_{IV}}$$

**Biodisponibilité relative** : toute forme de référence autre que voie IV :

$$F = \frac{ASC_{po}}{ASC_{ref.}}$$

## **5. Doses répétées**

**Notion d'accumulation :**

- La cinétique n'est pas modifiée par l'administration de doses multiples
- Paramètres calculés pour une dose unique d'un médicament (F, Vd,  $t_{1/2}$ , Cl) sont applicables à la cinétique doses répétées.
- La quantité de médicament présente dans l'organisme dépend de la dose administrée et l'intervalle de temps entre chaque dose.

## II) FACTEURS DE VARIATION PHARMACOCINETIQUES

### 1. Variations physio-pathologiques

PATIENT	VARIATION
Nouveau-né :	Diminution du métabolisme, augmentation de $t_{1/2}$
Sujet âgé :	Insuffisance rénale fonctionnelle, augmentation de $t_{1/2}$
Grossesse :	Modification du Vd
Masse musculaire réduite :	Modification de la clairance.
Obèse	Modification du Vd des molécules lipophiles
Insuffisant hépatique	Molécule à métabolisme hépatiques
Insuffisance rénale	Molécules éliminées inchangées à plus de 50% dans l'urine.

### 2. Interactions médicamenteuses : variations au niveau ADME

#### Absorption :

- Modification du pH (antiacides)
- Formation de complexes (tétracyclines + sels de calcium)
- Modification de la vidange gastrique
  - Augmentation : métoclopramide
  - Diminution : anticholinergiques
- Adsorption – charbon
- Inhibition enzymatique : le jus de pamplemousse augmente l'absorption de ciclosporine
- Induction enzymatique : le millepertuis diminue la biodisponibilité orale.

#### Distribution :

- Augmentation de la fraction libre augmente l'effet pharmacologique (anticoagulants oraux + AINS, augmentation de l'effet anticoagulant)
- Déplacement de la fixation tissulaire (modification Vd)

#### Métabolisme :

##### Induction

- Augmentation de la vitesse d'élimination.
- Diminution des concentrations et de l'efficacité (délai de plusieurs jours)

### **Inhibition**

- Diminution de la vitesse d'élimination, risque de surdosage
- Augmentation du risque d'effets indésirables.

Polymorphisme génétique : métaboliseurs lents et rapides.

## **III) APPLICATIONS DE LA PHARMACOCINETIQUE**

Définition de posologie et rythme d'administration lors du développement

Individualisation du schéma thérapeutique

Maintien des concentrations dans la zone d'efficacité thérapeutique

Prévision du délai, durée, intensité de l'activité pharmacologique

Variations intra et inter-individuelles de l'ADME d'un PA.

Adaptation posologique en fonction des thérapeutiques associées.