

Point Méthodo

- Toujours définir les abréviations utilisées, même celles données dans l'énoncé
- Pas nécessaire de noter l'application numérique une fois la formule écrite → noter le résultat directement
- Souvent des questions de cours à côté des calculs, pour expliquer les résultats obtenus

Les différents paramètres pharmacocinétique ADME

Absorption

Facteur de Biodisponibilité (F)

Biodisponibilité absolue (toujours entre 0 et 1) :

$$F = \frac{AUC_{VO}}{AUC_{IV}} \times \frac{Dose\ IV}{Dose\ VO}$$

Biodisponibilité relative (pas de limite supérieure) :

$$F = \frac{AUC_A}{AUC_B}$$

Calcul du T_{max}

Pour les administrations autres qu'IV, on a une phase d'absorption donc un T_{max} : temps nécessaire pour arriver au pic de concentration plasmatique (C_{max})

$$T_{max} = \frac{\ln \frac{A \times \alpha}{B \times \beta}}{\alpha - \beta}$$

Avec comme équation cinétique : $C_t = -A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$

Facteurs influençant l'absorption

- pH : pour passer les membranes → PA non ionisé ou ionisé apolaire (charge globale = 0)
- logP : lipophilie
- surface de contact
- présence de pompes à efflux / saturation des transporteurs (alimentation ou médicaments)
- débit sanguin intestinal → l'augmentation du débit entraîne une augmentation de l'absorption
- motilité intestinale → baisse de la motilité entraîne une augmentation du temps de contact

Distribution

Calcul du volume de distribution

$$V_d = \frac{F \times Dose}{C_0}$$

Le V_d minimal est de 5L pour un adulte (volume plasmatique total) et peut monter à l'infini (volume fictif)

V_d : volume hypothétique nécessaire pour dissoudre tout le PA absorbé dans une concentration équivalente à celle du plasma → valeur minimale = 5L (volume sanguin) et pas de limite supérieure :

- $V_d < 10L$: diffusion faible
- $V_d = 10-50 L$: diffusion homogène dans l'organisme
- $V_d > 50 L$: diffusion importante (risque d'accumulation dans un tissu)

Fraction libre plasmatique (f_u)

V_d dépend surtout de la liaison aux protéines plasmatiques (albumine ++) → plus le PA est libre plus il peut être distribué :

- si f_u faible (forte liaison aux protéines plasmatiques LPP) : $> 80\%$ → risque fort d'interaction médicamenteuse (IAM) : si on déplace un peu de la fraction liée, la concentration libre va flamber et risque de surdosage
- si f_u élevée (faible liaison aux protéines plasmatiques) : $< 30\%$ → pas de problème de toxicité

Facteurs jouant sur la distribution

- débit de perfusion de l'organe cible (très faible pour les os par ex)
- rapport masse maigre / masse grasse
- affinité pour les protéines plasmatiques / tissulaires → forte LPP entraîne une faible diffusion

Elimination

Formules générales

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} \quad \text{avec} \quad k_e = \frac{\ln C_1 / C_2}{t_2 - t_1}$$

$T_{1/2}$: temps de demi-vie → temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié : on considère qu'on a éliminé 97% de PA au bout de 5 demi-vies.

$$Cl_T = \text{somme Cl partielles} (Cl_R + Cl_{\text{extra-rénale}})$$

On considère que la clairance extra-rénale correspond à la clairance hépatique (métabolique + biliaire)

$$Cl_T = \frac{F \times Dose}{AUC} \quad \text{ou} \quad Cl_T = k_e \times V_d$$

Cl_T : clairance totale → volume de plasma épuré en PA par unité de temps.

Métabolisme

$$Cl_H = Q \times E$$

Avec :

- Q : débit sanguin hépatique
- E : coefficient d'extraction hépatique (toujours entre 0 et 1)

$$E = \frac{C_{art} - C_{vein}}{C_{art}}$$

- Si $E > 0,7$: PA fortement extrait au niveau du foie, la LPP n'influence pas la Cl_H , par contre le débit sanguin hépatique est l'élément limitant
- Si $E < 0,3$: PA faiblement extrait → Cl_H dépend de la LPP

Excrétion rénale

L'élimination rénale se fait par filtration glomérulaire (seule la fraction libre est filtrée) ± sécrétion tubulaire ± réabsorption tubulaire (fonction de l'ionisation, d'où l'alcalinisation des urines pour éliminer les PA acides)

Pour connaître les mécanismes impliqués : comparer Cl_R et $Cl_{\text{glomérulaire}}$:

$$Cl_{\text{filtration glomérulaire}} = DFG \times f_u$$

Par défaut on prend comme valeur de DFG 120 mL/min

- Si $Cl_R = Cl_{\text{glomérulaire}}$: l'élimination rénale ne se fait que par filtration, ou la sécrétion et la réabsorption tubulaire sont de même intensité
- Si $Cl_R < Cl_{\text{glomérulaire}}$: on a de la filtration et de la réabsorption tubulaire, s'il y a de la sécrétion elle est bien moins importante que la réabsorption
- Si $Cl_R > Cl_{\text{glomérulaire}}$: on a de la filtration et de la sécrétion tubulaire, s'il y a de la réabsorption, elle est bien moins importante que la sécrétion

$$Cl_R = f_e \times Cl_T \quad \text{avec} \quad f_e = \frac{\text{Quantité éliminée dans les urines sous forme inchangée}}{\text{dose totale injectée}}$$

Adaptation à l'IR

$$\text{Degré d'IR} = K_f = \frac{Cl_{\text{créat IR}}}{Cl_{\text{créat sain}}}$$

$$\text{Facteur correctif} = \frac{Cl_{T \text{ IR}}}{Cl_{T \text{ sain}}} = 1 - f_e(1 - K_f)$$

Posologie IR = Posologie sain \times Facteur correctif

Modélisation Pharmacocinétique

Aire sous courbe

Modélisation (méthode compartimentale) :

$$AUC = \frac{F \times \text{Dose}}{Cl_T}$$

Méthode non compartimentale (calcul de l'AUC par les trapèzes) \rightarrow permet le calcul du temps de résidence moyen (MRT) et du volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) :

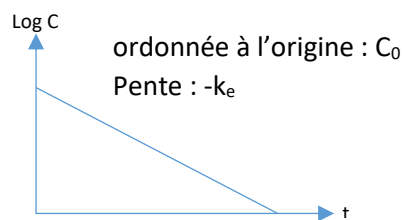
$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$V_{ss} = MRT \times Cl_T$$

Dose unique - Voie IV – 1 compartiment

$$C_t = C_0 \times e^{-k_e t}$$

Sur papier semi-log :



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

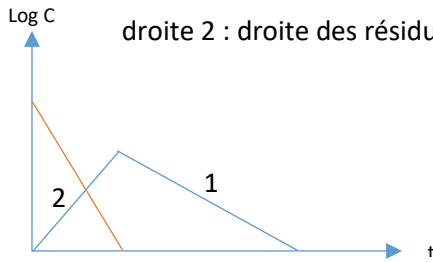
Volume de distribution forme libre (V_l) avec $V_l > V_d$:

$$V_l = \frac{\text{Dose}}{C_{\text{libre}}} \quad \text{avec} \quad C_{\text{libre}} = C_t \times f_u$$

Dose unique – voie orale – 1 compartiment

$$C_t = -A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$

Sur papier semi-log : droite 2 : droite des résidus qui correspond à $A \cdot e^{-\alpha t}$



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

Détermination des paramètres PK :

- Tracer la droite en semi-log des $C(t)$
- Pour $t > T_{max} \rightarrow C_t = B \cdot e^{-\beta t}$ (absorption terminée)
- Pour $t < T_{max} \rightarrow$ Tracer la droite des résidus pour estimer les paramètres d'absorption en orange sur le schéma

Si $A = B$ on n'a pas de temps de latence, on peut alors estimer T_{max} et C_{max} :

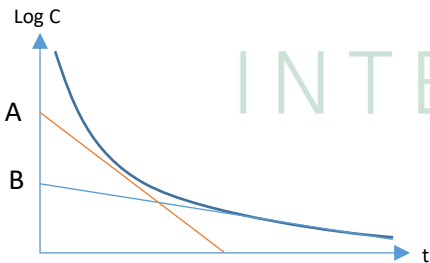
$$T_{max} = \frac{\ln \frac{\alpha \times A}{\beta \times B}}{\alpha - \beta} \quad \text{et} \quad C_{max} = \frac{F \times Dose}{V_d} \times e^{-\beta \times T_{max}}$$

Si $A \neq B$: temps de latence : retard à l'absorption :

$$T_{lag} = \frac{\ln \left(\frac{A}{B} \right)}{\alpha - \beta}$$

Dose unique – IV – 2 compartiments

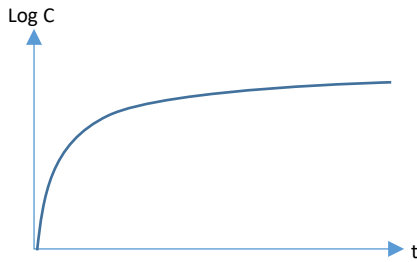
$$C_t = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$$



Détermination des paramètres PK par la méthode des résidus :

- En fin de courbe : $C' = B \cdot e^{-\beta t} \rightarrow$ poursuivre la droite jusqu'à l'ordonnée pour déterminer B et β (distribution terminée)
- Calculer pour chaque point en dehors de cette droite la différence de concentration $C - C'$
- Placer les points et tracer la droite des résidus (droite orange) et déterminer le A et α

Perfusion IV



$$C_t = \frac{k_0}{k_e \times V_d} (1 - e^{-k_e t})$$

A l'équilibre : vitesse de perfusion = vitesse d'élimination → Concentration à

l'équilibre : $C_{ss} = \frac{k_0}{k_e \times V_d}$

Il faut 5 demi-vies pour arriver à l'équilibre, pour aller plus vite on peut donner une dose de charge :

$$DC = V_d \times C_{ss} = \frac{k_0}{k_e}$$

Quand on arrête la perfusion, on retrouve la cinétique de la voie IV unique :

$$C = C_{ss} \times e^{-k_e t}$$

Calcul de l'aire sous courbe de la perfusion IV :

$$AUC = C_{ss} \times \text{temps de perf}$$

Administrations répétées



$$C_0 = \frac{F \times Dose}{V_d}$$

$$C_{1 \min} = C_0 \times e^{-k_e \tau} \quad \text{avec } \tau : \text{intervalle entre les prises}$$

A l'équilibre, on a 2 types de facteurs d'accumulation :

- r : facteur de persistance → $r = e^{-k_e \tau}$
- R : facteur d'accumulation → $R = \frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}}$

$$C_{ss \max} = \frac{F \times Dose}{V_d} \times \frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

$$C_{ss \min} = C_{ss \max} \times e^{-k_e \tau}$$

On peut aussi estimer la concentration à l'équilibre C_{ss} :

$$C_{ss} = \frac{\frac{F \times Dose}{\tau}}{Cl_T} = \frac{\frac{F \times Dose}{\tau}}{\frac{F \times Dose}{AUC}} = \frac{AUC}{\tau}$$

Il faut 5 temps de demi-vie pour arriver à l'équilibre → dose de charge pour aller plus vite :

$$DC = V_d \times C_{ss \max} = Dose \times R$$