



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa BENBOULAID Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



COURS DE PHARMACOLOGIE

3^{ème} année

A/U : 2023/2024

**CHAPITRE II. APPROCHE DE LA PHARMACOCINETIQUE PAR DES
MODELES MATHEMATIQUES**

**Modélisation et paramètres pharmacocinétiques :
administration réitérée**

Dr. A. AHMANE

Objectifs

- 1- Comprendre la notion d'état d'équilibre après administration répétée et ses implications pratiques.
- 2- Déterminer les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée.
- 2- Connaître les étapes de détermination du schéma posologique.

Sommaire

INTRODUCTION

I- Administration par perfusion intraveineuse

- 1- Concentration à l'état d'équilibre
- 2- Équation de la courbe
- 3- Paramètres pharmacocinétiques
- 4- Applications thérapeutiques

II- Administration répétée par voie orale

- 1- Notion d'état d'équilibre
- 2- Variations des concentrations à l'état d'équilibre
- 3- Applications thérapeutiques

III- Schémas posologique

- 1- Définition
- 2- Étapes de détermination d'un schéma posologique

NOTION DE PHARMACOCINETIQUE NON LINEAIRE

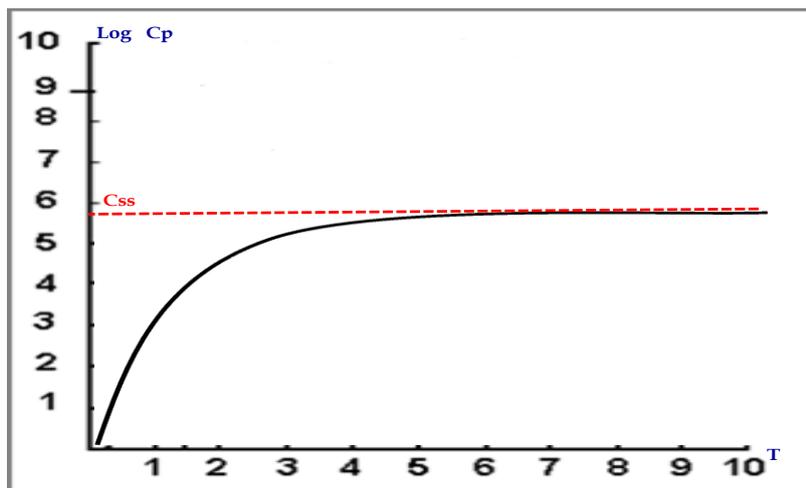
INTRODUCTION

La prise de médicaments dans un but thérapeutique se fait, le plus souvent, de façon réitérée afin de maintenir une exposition suffisante et pendant une durée appropriée, de l'organisme au médicament.

La quantité de médicament présente dans l'organisme est la différence entre le débit d'entrée et le débit de sortie en médicament. Lors d'une administration répétée d'une dose constante à intervalles réguliers, on assiste à un état d'équilibre : « Steady-state » marqué par une égalité entre les entrées et les sorties en médicaments.

I- ADMINISTRATION PAR PERFUSION INTRAVEINEUSE

Lors d'une perfusion intraveineuse, un apport continu, par voie IV, est assurée. La courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps se caractérisera par une phase ascendante d'accumulation du médicament suivie d'une phase de plateau, à concentration constante appelée : état d'équilibre. Si la perfusion est arrêtée, les concentrations vont décroître selon une courbe d'administration IV.



Durant la phase ascendante, les apports en médicament sont importants et au fur et à mesure que la perfusion est maintenue, le processus d'élimination du médicament s'installe. La quantité de médicament éliminé augmente progressivement jusqu'à ce qu'elle devienne égale à la quantité administrée, d'où la phase de plateau ou **l'état d'équilibre**.

Les apports en médicaments correspondent à la vitesse de perfusion (dose / durée de la perfusion) alors que les sorties correspondent à la vitesse d'élimination du médicament.

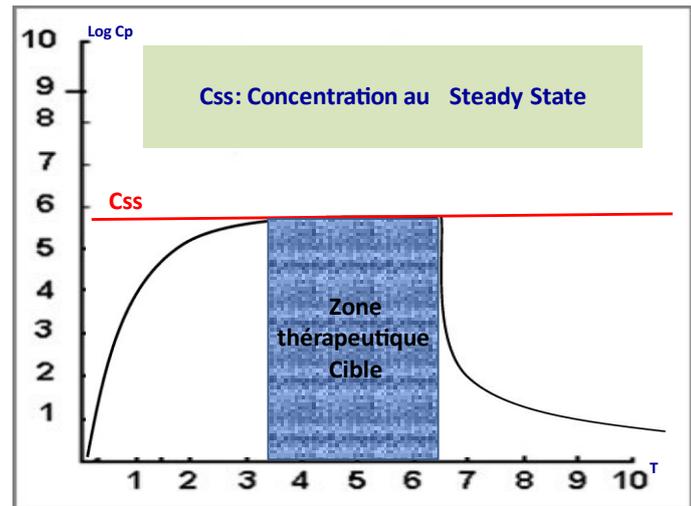
A l'état d'équilibre, la vitesse de perfusion est égale à la vitesse d'élimination.

1- Concentration à l'état d'équilibre

La concentration à l'état d'équilibre est appelée C_{ss} : concentration au steady- state

C_{ss} dépend de la vitesse de perfusion exprimée par R_{perf} et de la vitesse d'élimination exprimée par la constante de vitesse d'élimination K_e .

Le délai de l'atteinte de C_{ss} est le délai de l'obtention du bénéfice thérapeutique.



La zone thérapeutique cible est celle durant laquelle la concentration à l'état d'équilibre est atteinte et maintenue constante.

2- Équation de la courbe

$$V_d \cdot \frac{dc}{dt} = R_{perf} - Cl \cdot C_p$$

V_d : volume de distribution

R_{perf} : vitesse de perfusion

Cl : clairance totale

C_p : concentration plasmatique au temps

dc/dt : variation de la concentration plasmatique

3- Paramètres pharmacocinétiques

3-1- Variation de la concentration plasmatique

$$V_d \cdot \frac{dc}{dt} = R_{perf} - Cl \cdot C_p$$

$$\text{À l'équilibre : } R_{perf} - Cl \cdot C_{ss} = 0$$

$$C_{ss} = R_{perf} / Cl$$

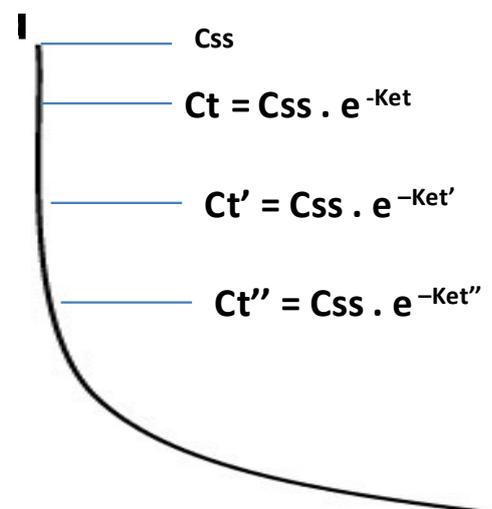
3-2- Temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre

À l'arrêt de la perfusion, l'équation de la courbe des valeurs cumulées est :

$$C_{perf} = C_{ss} - C_t$$

$$= C_{ss} - C_{ss} e^{-K_e t}$$

$$= (1 - e^{-K_e t})$$



Si on exprime T en nombre de t1/2 on obtient :

$$\begin{aligned} C_{\text{perf}} / C_{\text{ss}} &= (1 - e^{-K_e n t_{1/2}}) = (1 - e^{-\ln 2 \cdot n}) \\ &= (1 - e^{-\ln 1/2 \cdot n}) \\ &= [1 - (1/2)^n] \end{aligned}$$

En remplaçant n par différentes valeurs on obtient le tableau suivant :

Et à l'état d'équilibre $C_{\text{perf}} / C_{\text{ss}} = 1$

On considère qu'à partir de 5 demi-vies le rapport $C_{\text{perf}} / C_{\text{ss}}$ tend vers 1

L'état d'équilibre est atteint après 5 demi-vies.

n	C _{perf} / C _{ss}
1	0.5
2	0.75
3	0.87
4	0.94
5	0.97
6	0.98
7	0.99
∞	1

3-3- Clairance totale : $Cl = R_{\text{perf}} / c_{\text{ss}}$

3-4- t1/2 d'élimination : Temps nécessaire pour que C_{ss} diminue de moitié ; déterminé graphiquement

3-5-Vd : $Vd = T_{1/2} \cdot Cl / \ln 2$

4- Applications thérapeutiques

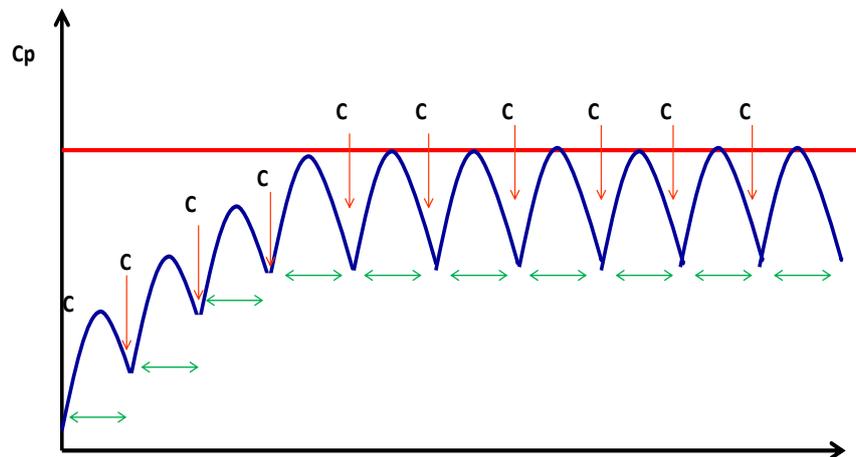
- La valeur de C_{ss} dépend de la vitesse de perfusion et de la clairance
- Le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre dépend uniquement de la demi-vie d'élimination, il est toujours égal à 5 T_{1/2}.
- Moduler la vitesse de perf conditionnera le niveau du plateau (la valeur de C_{ss}) mais pas son délai (l'état d'équilibre)
- La concentration efficace n'est atteinte qu'après 5 demi-vies
- Pour obtenir une efficacité rapide, une dose de charge (DC) peut être donnée par administration d'un bolus IV qui permet d'arriver d'emblée aux valeurs de C_{ss} :

$$DC = Vd \cdot C_{\text{ss}} = R_{\text{perf}} T_{1/2} / \ln 2$$

II- ADMINISTRATION REITEREE PAR VOIE ORALE

Après des prises répétées de la même quantité de médicaments à intervalles réguliers, une phase stationnaire est atteinte : état d'équilibre (Steady state). Les concentrations augmentent progressivement au fur et à mesure que les apports augmentent jusqu'à l'atteinte de l'équilibre entre apport et élimination.

Les courbes d'une administration orale réitérée auront l'allure suivante :



1- Notion d'état d'équilibre

A l'état d'équilibre la quantité de médicament résorbée après chaque administration (entrées) devient égale à la quantité éliminée entre deux administrations (sorties).

L'administration d'une dose D_1 donnera la concentration C

Après une $T_{1/2}$: la concentration restante est de $0.5 C$

Après administration de la deuxième dose D_2 : la concentration en médicaments est égale à $1.5 C$

À la deuxième $T_{1/2}$: il restera $0.75 C$

En poursuivant ce même raisonnement on arrive au résultat suivant :

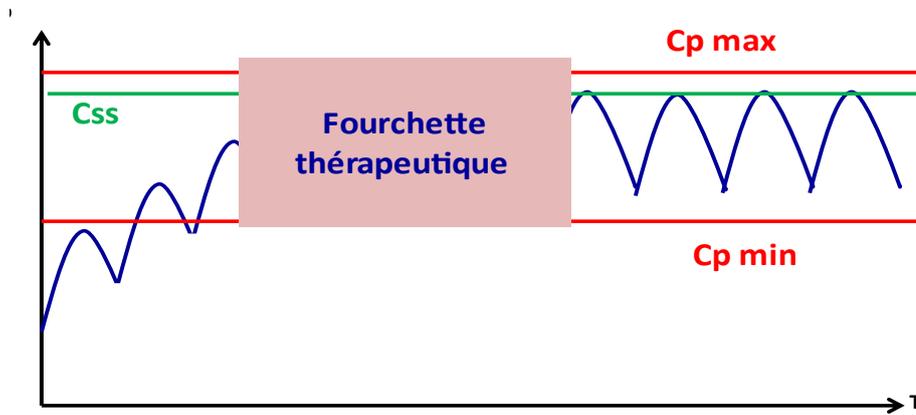
- D_3 : $1.75 C$ $3T_{1/2}$: $0.875 C$
- D_4 : $1.875 C$ $4T_{1/2}$: $0.9375 C$
- **D_5 : $1.9375 C$** **$5T_{1/2}$: $0.96875 C$**
- D_6 : $1.96875 C$ $6T_{1/2}$: $0.984375 C$

À partir de 5 demi-vies, la concentration présente dans l'organisme devient constante ; L'état d'équilibre est atteint après **5 demi-vie**.

2- Variations des concentrations à l'état d'équilibre

À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques oscillent entre une concentration maximale (C_{max}) et une concentration minimale (C_{min}) : **fourchette thérapeutique**

La concentration à l'équilibre est appelée C_{ss}



Il faut minimiser l'amplitude de ces oscillations en ajustant les doses et la fréquence des prises

La posologie (dose et rythme) détermine la C_{ss} et les oscillations entre C_{min} et C_{max} .

La valeur de C_{ss} dépend de: la dose administrée et de l'intervalle de temps entre deux administrations.

Si posologie bien adaptée :

- C_{moy} est dans la zone thérapeutique (fourchette thérapeutique)
- $C_{max} <$ seuil toxique
- $C_{min} >$ concentration minimale efficace

3- Applications thérapeutiques

- La C_{moy} dépend de la Cl , du V_d et de la $T_{1/2}$;
- Le délai d'atteinte de l'état d'équilibre est toujours de 5 demi-vies ;
- L'efficacité n'est jugée qu'une fois l'état d'équilibre atteint ;
- Un changement de posologie ne doit être envisagé qu'après avoir obtenu l'état d'équilibre ;
- En cas d'apparition d'effets indésirables et changement de posologie, la correction totale n'apparaît qu'après l'établissement du nouvel équilibre ;

- Dans certains cas, il faudra modifier la dose et/ou le rythme d'administration (suivi thérapeutique) ;

Le rythme d'administration : D/τ (τ = intervalle ; D = Dose)

- En général τ correspond au temps demi-vie. Si on administre à un autre intervalle que la demi-vie, la dose est fixée et le rythme est calculé en prenant en considération le facteur de biodisponibilité :

$$(D/\tau) \cdot F = Cl \cdot C_{moy}$$

- Si la dose est diminuée : la concentration moyenne et l'amplitude de variation des concentrations sont également diminués mais pas le temps pour atteindre le plateau ;
- Si la demi vie augmente, le niveau du plateau et le délai pour l'atteindre augmentent ;
- La C_{moy} reste constante quel que soit l'intervalle de prise si la dose et la demi-vie ne sont pas modifiés.
- Une prise par jour est plus simple mais entraîne de grandes oscillations des concentrations.
- Si un médicament a une zone thérapeutique étroite, mieux vaut fractionner la dose.
- Il est possible d'obtenir le niveau d'équilibre plus rapidement en administrant lors de la première prise une dose de charge qui sera suivie de doses d'entretien.

$$\text{Dose de charge (DC)} = (Vd \cdot C_{moy}) / F$$

III- SCHEMA POSOLOGIQUE

1- Définition

Après administration d'un médicament, l'évolution des concentrations sanguines dépend :

- des modalités d'administration (voie d'administration, forme galénique, posologie,...)
- des paramètres pharmacocinétiques qui décrivent, sur un plan quantitatif, le devenir du médicament dans l'organisme.

Le schéma posologique correspond aux modalités de prise du médicament en termes de doses et de rythme d'administration.

Un bon schéma posologique a pour objectifs de maintenir les concentrations sanguines dans l'intervalle thérapeutique afin d'assurer un effet thérapeutique optimal, tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

2- Étapes de détermination d'un schéma posologique

Plusieurs étapes sont nécessaires pour la détermination du schéma posologique les principales sont :

2- 1- Détermination de la fourchette thérapeutique : C_{max} et C_{min}

2- 2- Détermination des paramètres suivants après administration d'une dose unique : Cl totale, Vd , T1/2, Ka, F.

2- 3- Détermination du T_{max} permettant le maintien des C dans l'intervalle thérapeutique : $C_{pmin} = C_{pmax} \cdot e^{-K_e T_{max}}$

2- 4- Détermination de la dose d'entretien maximale : $DE_{max} = (C_{pmax} - C_{pmin}) \cdot Vd / F$

2- 5- Détermination de la dose de charge : $DC = C_{pmax} \cdot Vd / F$

NOTION DE PHARMACOCINETIQUE NON LINEAIRE

Certains médicaments ne répondent pas aux modèles pharmacocinétiques classiques (linéaires) ; leur cinétique est plus complexe, elle est non linéaire. Ces médicaments sont plus délicats à manier car les modifications de posologie s'accompagnent de variations imprévisibles des concentrations.

En effet, les paramètres pharmacocinétiques varient de façon non proportionnelle avec la dose administrée. Dans ce cas il est difficile de réaliser une modélisation ou de prévoir l'état d'équilibre. La demi-vie du médicament varie avec la dose administrée, la clairance du médicament diminue quand la dose augmente et le temps mis pour atteindre le plateau augmente avec la dose.

La non-linéarité des cinétiques résulte le plus souvent de la saturation de l'un des processus pharmacocinétiques :

- la saturation d'un effet de premier passage hépatique ;
- la saturation des sites de fixation aux protéines plasmatiques ;
- la saturation des systèmes enzymatiques de métabolisme ;
- la saturation des processus de réabsorption ou de sécrétion tubulaire.