

Introduction à la biocinétique :

Colchicine :

Applications thérapeutiques

Aigu = traitement de l'accès de la goutte aiguë ou arthrose microcristalline

Chronique = traitement de la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, traitement de la maladie de Behçet, sclérodermie, amylose...

Précautions d'usage : **effets secondaires possibles** (diarrhées) et toxiques graves = sur-dosage ou intoxication.

Caractéristiques physico-chimiques :

Assez hydrosoluble.

log P : coefficient de partage traduisant la lipophilie. Ici log P = 1,28 : lipophilie modérée.

log P maximum pour médicament = 5, au delà trop lipophile et s'agrège.

Pharmacologie :

Propriétés anti-inflammatoires liées en partie à l'**inhibition de la migration cellulaire**. Cet effet est le résultat de la liaison de la colchicine à des protéines cytotologiques : les **tubulines α et β** .

Cible moléculaire : les tubulines :

Colchicine dans le sang est lipophile = rentre dans la cellule réversiblement. Se lie à la tubuline pour former un complexe peu stable puis un second complexe beaucoup plus stable.

$\frac{1}{2}$ vie longue due à la dissociation lente avec tubuline (k_{-2} très faible).

Polymérisation des microtubules :

Colchicine se fixe sur tubulines.

A l'état basal, **homéostasie = équilibre association/dissociation**.

Chez le patient, état d'équilibre doit être conservé.

Inhibition de l'élongation des microtubules par la colchicine = inhibition de l'association des tubulines. Entraîne ainsi inhibition de la croissance cellulaire (cinétique).

Mécanisme de résistance au traitement = rôle de la P-gp :

Colchicine est un excellent substrat de P-gp : **efflux important** donc dose doit dépasser effet P-gp.

Les cellules avec phénotype MDR ne pourront pas recevoir le médicament.

Interaction médicamenteuses possibles exemple : *cyclosporine* inhibant P-gp avec colchicine ou *vérapamil* inhibe P-gp.

Principes et concepts de biocinétique en sciences pharmaceutiques et biologiques :

Définition :

La **biocinétique** est l'étude des mouvements et des interactions qui interviennent au cours du temps dans le développement des organismes vivants et de leur exposition à l'environnement.

Quels sont les organismes vivants dans les sciences pharmaceutiques et biologiques ?

Pathogènes : bactéries, parasites... = **procaryotes**

Hôte : cellules... = **eucaryotes**

Animal = rat, lapin, chien et singe utilisé dans les études précliniques du développement d'un médicament.

Etre humain : le volontaire « sujet sain » et le patient « sujet malade » avec les études cliniques du développement d'un médicament.

Recommandations d'expérimentation très encadrée

Réduction des organismes vivants à des modèles alternatifs :

modèles **tissulaires** :

ex vivo = foie perfusé (métabolisme), intestin isolé (absorption)

modèle **cellulaires** :

in vitro = entérocytes (absorption), hépatocytes (métabolisme), cellules endothéliales (passage BHE), cellules tubulaires rénales (métabolisme et excrétion).

Loperamide = imodium contre les diarrhées, absorption intestinale et pas SN à cause de la P-gp.

Efflux de la P-gp $\pm$ important en fonction du médicament.

Réduction des organismes vivants aux notions de systèmes biologiques et de biologie des systèmes :

Systèmes biologiques = approche réductionniste. Simulation d'1 organe : SNC, coeur, digestif, foie...

Biologie des systèmes = approche inter-disciplinaire qui intègre la complexité des mouvements et des interactions entre les éléments d'un système biologique.

Ex : réseau de la signalisation cellulaire, enzymes et voies de métabolisation...

Approche possible par l'apport des omics et de la bioinformatique. Elle permet de développer des modèles mécanistiques et probabilistiques.

Modèles in silico = vers des animaux virtuels pour l'évaluation de la toxicité et de l'activité des médicaments.

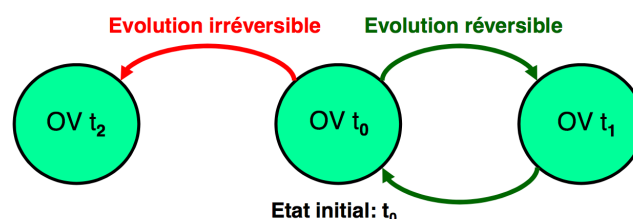
Les mouvements des organismes vivants au cours du temps :

Notion d'évolution biodynamique des organismes vivants et de leurs systèmes biologiques intégrés.

Evolution biodynamique des vivants :

La biodynamique est l'étude des phénomènes de transaction qui touchent à la fois les facteurs environnementaux et l'organisme vivant ou du système biologique, au cours du temps.

Phénomènes de transaction :



Evolution **réversible/irréversible** au cours du temps.

Notion de **stationnarité = invariance au cours du temps.**

Evolution irréversible :

Variations physiologiques graduelles : **perte constante de différentes propriétés** suite au vieillissement par exemple.

Cinétique d'évolution des maladies : perte de mémoire progressive dans la maladie d'Alzheimer, avec traitement par *eptastigmine* = effet positif puis ralentissement de la perte.

Evolution réversible :

L'**homéostasie** = **stabilisation chez les organismes vivants, des différentes constantes physiologiques et biologiques.**

Ex : la glycémie = production et dégradation : stationnarité; cortisol avec chronobiologie et chronocinétique (rythme circadien)

Quelles interactions organismes vivants - environnement ?

Exposition à des médicaments, à des entités chimiques (toxicologie), radiations gamma, rayonnements ultra-violets...

Exposition des organismes vivants aux xenobiotiques et endobiotiques :

On distingue 2 principales catégories de substances chimiques ou biologiques :

- **xénobiotiques** = toutes substances **étrangères à l'organisme** vivant = médicaments et toxiques
- **endobiotiques** = toutes substances **produites par l'organisme** vivant = cholestérol, hormones, glucose... Ils sont encore appelés biomarqueurs.

Biomarqueur : **indicateur d'un état biologique normal ou pathologique.** Les biomarqueurs peuvent être des cellules, molécules, gènes, produits de gènes, enzymes, hormones... mais aussi des variables physiologiques (température, pression artérielle...).

Influence de l'organisme vivant sur les xénobiotiques et les endobiotiques :

La **pharmacocinétique (PK)** est l'étude du devenir du principe actif (PA) d'un xénobiotique (médicament) en fonction du temps dans un organisme vivant (Ov) auquel il a été administré.

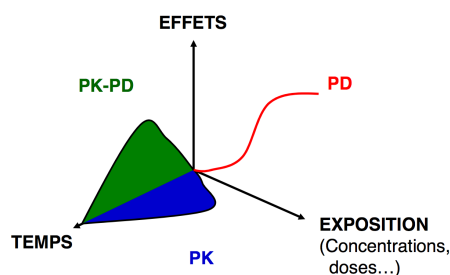
La pharmacocinétique est aussi l'étude des effets de l'organisme vivant sur le médicament.

3 phases : **absorption, distribution, élimination.**

Au contraire, la **pharmacodynamie (PD)** décrit l'effet des xénobiotiques (médicaments) sur l'organisme vivant (réponse thérapeutique, toxique).

Méthode d'études de l'exposition :

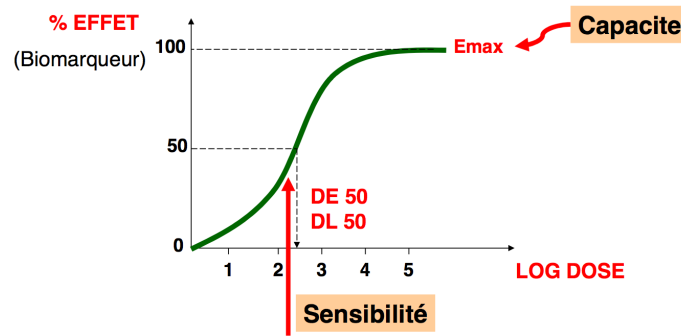
Les 3 dimension :



Temps, effet, exposition (concentrations, doses...)

PK = temps/exposition. **PD** = effets/exposition. **PK-PD** = temps/effet
Exposition aiguë ou chronique.

Les marqueurs traditionnels :



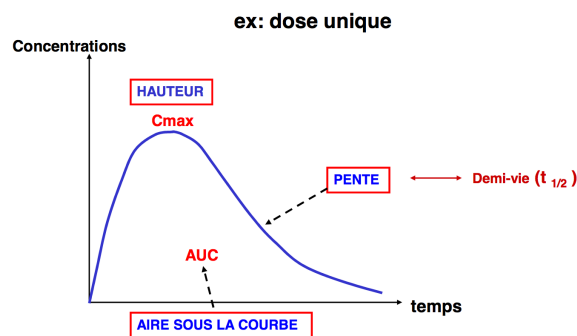
Relation effet/log(dose) en pharmacologie, toxicologie.

Courbe **sigmoïde**

Effet atteint toujours un maximum = **capacité Emax**.

DE 50 = dose efficace 50 / **DL 50** = dose létale 50 = niveau de **sensibilité**.

Les marqueurs cinétiques de l'exposition :



Axes concentration/temps

- Hauteur maximale = concentration maximale Cmax
- Pente = demi-vie (t_{1/2})
- Aire sous la courbe (AUC)

Pour décrire cinétique = toujours utiliser ces marqueurs.

Relation concentration-pronostic vital :

Ex : *Paraquat* = herbicide toxique provoquant fibrose pulmonaire. Produit extrêmement polaire = fixation quasi irréversible. Chance de survie en fonction de la concentration

Paracétamol : prédiction d'un pronostic d'évolution d'un individu par étude concentration.

AUC : pour traduire évolution pour atteindre zone toxique, mesurer l'aire.

Paramètres pharmacocinétiques contrôlant l'efficacité des antibiotiques :

effet ± temps dépendant, influence de la concentration, effet ± persistant.

La dimension du temps :

Au coeur de nombreuses question dans les sciences pharmaceutiques et biologiques :

- durée d'un protocole, d'une exposition (aigüe ou chronique) ?

- comment extrapoler à l'homme des données issues d'autres espèces dont la dimension du temps chronologique est différente ?
- comment extrapoler des données in vitro à in vivo ?

Comment prédire l'exposition chez l'homme à partir des données pré-cliniques :

Détermination de la 1ère dose chez l'homme = question d'**extrapolation interespèces**.

Dimension du temps au sein des organismes vivants :

Peut aller de l'infiniment petit à l'infiniment grand.

Ex : P-gp cinétique du cycle catalytique et du transport du substrat = ordre des millisecondes

développement de l'activité enzymatique au cours de la vie (CYP...) = ordre des années

impact de l'âge sur la variation de la clairance : permet de fixer dose par rapport à la catégorie d'âge

Dimension du temps entre les organismes vivants :

Allométrie = étude des grandeurs et ses conséquences.

Origine des relations allométriques :

Mammifères : similitudes anatomiques, physiologiques et biologiques mais différences de taille.

Plus la taille de l'animal diminue, plus la taille des organes diminue et plus la vitesse d'élimination des xénobiotiques et endobiotiques augmentent.

Relation allométrique :

Il existe des relations exponentielles entre différentes caractéristiques physiologiques (taille, poids des organes, fonction cardiaque ou rénale...) et le poids corporel selon l'équation allométrique :

$$Y = a P^b$$

Exemple : relation allométrique entre le poids corporel et le poids du foie.

relation allométrique entre la clairance du méthotrexate = prédictivité/extrapolation interespèces.

La dimension du temps et allométrie :

Il existe de nombreuses définitions du temps :

- **temps chronologique** = le temps d'un processus mesuré par le mouvement d'un indicateur
- **temps physiologiques** = c'est l'unité de temps chronologique dépendante d'une espèce donnée qui est nécessaire pour réaliser un événement physiologique indépendant de l'espèce.

Exemple : Tous les mammifères à l'exception des primates, ont approximativement le même norme de battement cardiaques au cours de la vie.

Sauf pour les primates supérieurs (dont l'homme), la durée de vie est aussi un fonction du poids corporel à la puissance 0,28.

Transposé en pharmacocinétique, les animaux à durée de vie courte élimineront les médicaments de leur organisme, plus rapidement que les animaux à longue durée de vie.

Plus l'espèce est petite, plus la cinétique d'élimination est rapide.

Temps pharmacocinétique :

Horloge chronologique (minutes) = tous les mammifères ont une ½ vie différente.

Horloge biologique (battement cardiaque) = tous les mammifères ont la même ½ vie.

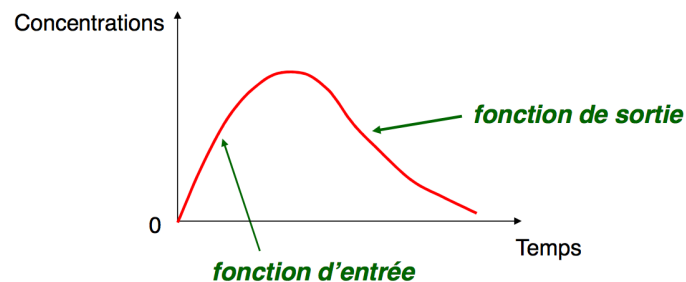
Existent-ils des concepts permettant d'exploiter des données in vivo et in vitro chez l'animal afin de le prédire chez l'homme :

Allométrie = **extrapolation allométrique pour la prédiction chez l'homme des doses thérapeutiques, toxiques : prédiction des paramètres PK.**

Principes de l'analyse mathématique en biocinétique :

Les fonctions d'entrée et de sortie :

La mesure de concentrations (C) ou de quantités (X) de xénobiotiques ou endobiotiques dans un organisme vivant au cours du temps permet d'identifier des fonctions qui décrivent la cinétique globale.



Selon le mode d'exposition ou la manière dont la substance sera présente et/ou introduite dans l'organisme vivant, on peut dissocier la fonction globale en **fonctions d'entrée et de sortie**.

Fonctions d'entrée :

La **fonction d'entrée $f(t)$** se définit par la vitesse et le site d'administration de la substance qui engendre une réponse mesurable à un site bien particulier de l'organisme vivant. La fonction d'entrée la plus simple est la *fonction de Dirac* ou fonction delta d'amplitude infinie, de durée nulle et dont l'intégrale est égale 1 telle que :

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \delta(t) dt = 1$$

C'est ce que l'on observe après une **administration IV bolus : instantanée avec maximum de concentration dès le début**.

D'autres processus d'entrée peuvent être appliqués comme l'administration IV lente, à la vitesse R_0 sur une durée T : **perte de l'instantanéité, plateau avec état d'équilibre**.

Mais aussi selon d'autres voies d'administration : orale, intramusculaire...

Fonction de sortie :

La réponse à ces diverses fonctions d'entrée permet d'observer la **fonction de sortie** ou encore caractéristique ($C\delta(t)$).

Notion d'ordre :

La variation des concentrations en fonction du temps est exprimée par des **équations différentielles de type linéaire** :

$$C' = \pm \frac{dc}{dt} = kc^n$$

k = constante de vitesse ; n = ordre du processus

L'ordre des processus est **0 ou 1** :

$$\rightarrow \text{ORDRE 1} \quad \pm \frac{dc}{dt} = kc$$

$$\rightarrow \text{ORDRE 0} \quad \pm \frac{dc}{dt} = k$$

Toujours déterminer l'ordre dans un problème de pharmacocinétique.

Ces équations différentielles peuvent être résolues par la méthode de la **transformation de Laplace** (opérateur p ou s).

Equations différentielles et transformée de Laplace :

Cette méthode permet de résoudre des systèmes d'équations différentielles linéaire de 1er ordre à condition que $t > 0$.

1. La fonction $f(t)$ est transformée en $F(s)$
2. On manipule $F(s)$ pour obtenir une expression finale trouvée dans la table
3. On revient à $f(t)$ grâce à une table

Ordre 1 :

$$s \bar{C} - C_0 = -k \bar{C}$$

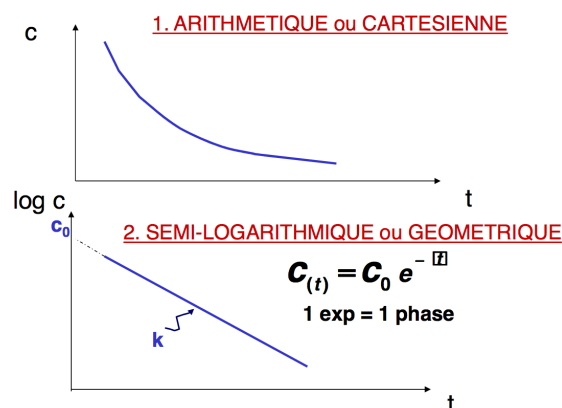
$$C_{(t)} = C_0 e^{-kt}$$

L'expression mathématique de l'**ordre 1 est une exponentielle**.

Dans l'ordre 1, il y a toujours **proportionnalité entre concentration et vitesse = proportionnalité dose-exposition**.

Un médicament doit présenter ordre 1 pour **manipulation facile = conditions de sécurité d'usage**.

Expression graphique :



Arithmétique ou cartésienne : courbe **exponentielle**

Semi-logarithmique ou géométrique : **droite avec pente = k et ordonnée à l'origine = C_0** .

En pharmacocinétique, chaque phase (ADE) peut se caractériser dans l'ordre 1 par une exponentielle qui s'associant définissent la cinétique globale.

Ordre 0 :

$$s\bar{C} - C_0 = -\frac{k_0}{s}$$

$$C_{(t)} = C_0 - k_0 t$$

Il ne s'agit plus d'une exponentielle.

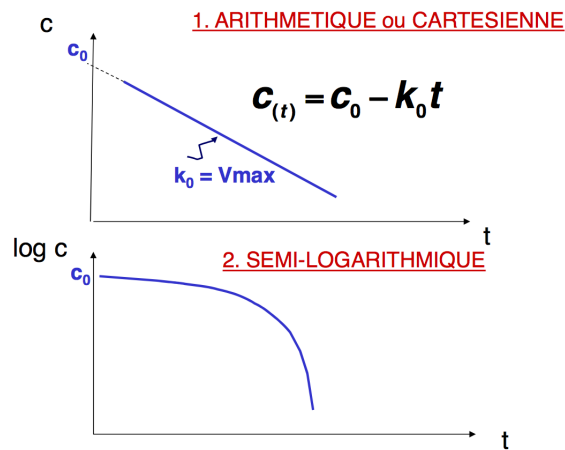
Equation de Michaelis-Menten où k_0 représente $V_{\max}$:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot c}{K_m + c}$$

Dans l'ordre 0, il n'y a pas **proportionnalité entre concentration et vitesse** = non proportionnalité **dose-exposition**.

Médicament très **difficile à manipuler**. Exemple : salicylés

Expression graphique :



Arithmétique ou cartésienne : **droite décroissante avec pente = $V_{\max}$ et ordonnée à l'origine = C_0**

Semi-logarithmique : **courbe avec saturation plateau**

Mixité ordre 1- ordre 0 :

Dose > K_m : **ordre 0**

Dose < K_m : **ordre 1**

En pharmacocinétique l'ordre 0 peut concerner l'ensemble des phase (ADE) ou seulement une ou plusieurs d'entre elles.

Plus on diminue l'exposition, plus on se rapproche de l'ordre 1.

L'ordre zéro traduit un phénomène de saturation au sein de l'organisme vivant.

Exemple : saturation absorption intestinale, saturation distribution lors de la fixation tissulaire, saturation de l'élimination lors du métabolisme hépatique.

Modèles de représentation (notion de théorie compartimentale) :

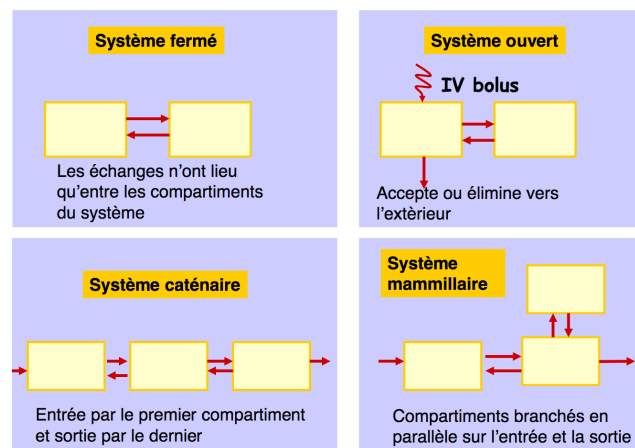
L'analyse compartimentale :

L'analyse compartimentale consiste à construire un modèle le plus simple possible qui rend compte des données expérimentales décrivant la fonction mathématique,

Le modèle est représenté par un ou des compartiments au(x) quel(s) on associe un volume et des vitesses d'entrée et de sortie.

Le compartiment est un espace virtuel dans lequel le médicament se distribue de façon instantanée et homogène et s'élimine ou s'échange avec les autres compartiments.

Les compartiments peuvent s'organiser en systèmes :



Principes de l'analyse compartimentale :

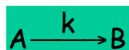
Les compartiments sont définis par un **volume** (qui peut correspondre à celui de l'organisme vivant ou être virtuel).

Les échanges sont identifiés par des **constances de vitesse k, d'ordre 1 ou 0**.

Les constantes portent les **indices décrivant le sens du mouvement** de la substance étudiée sachant que l'extérieur est identifiée 0.

L'analyse mathématique des échanges est fondée sur l'**écriture et la résolution d'équations différentielles linéaire du 1er ordre**.

Les modèles compartimentaux simples :



Equation différentielle :

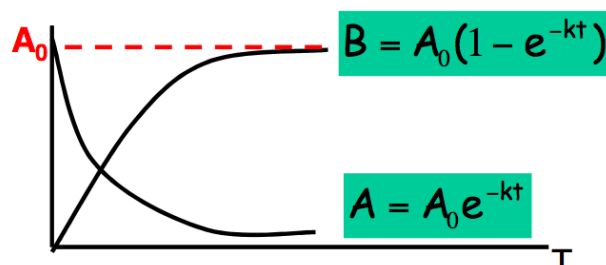
$$\frac{dA}{dt} = -kA$$

$$\frac{dB}{dt} = kA$$

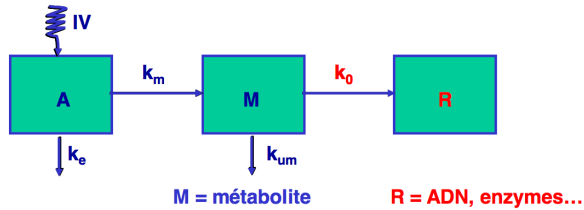
$$A = A_0 e^{-kt}$$

$$B = A_0(1 - e^{-kt})$$

Représentation graphique :



Modélisation de mécanismes d'action :



$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= k_0 \\ \frac{dM}{dt} &= k_m A - k_{um} M - k_0 \\ \frac{dA}{dt} &= -k_e A - k_m A\end{aligned}$$

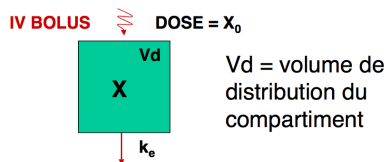
Modèle ouvert, caténaire à 3 compartiments.

Fixation covalente = pas de réversibilité.

Fixation sur récepteur : ordre 0, les 3 autres constantes sont d'ordre 1.

Modèle avec fonction de sortie d'ordre 1 :

Le modèle **mono-compartmental ouvert** :

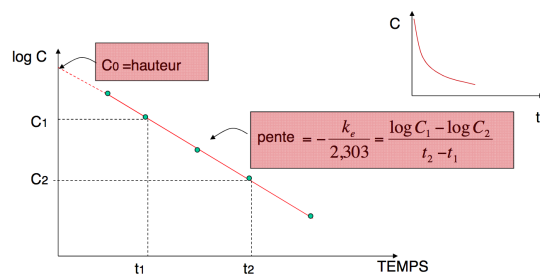


$$\frac{dX}{dt} = -k_e X$$

$$C = C_0 e^{-k_e t}$$

1. **Administration instantanée** de X_0
 2. **Distribution homogène et instantanée** de X_0 dans V_d
 3. Elimination selon une constante de vitesse, **k_e , d'ordre 1.**
- k_e pourrait aussi s'écrire k_{10} mais s'écrit k_e en pratique pour un modèle monocompartmental.

La représentation graphique :



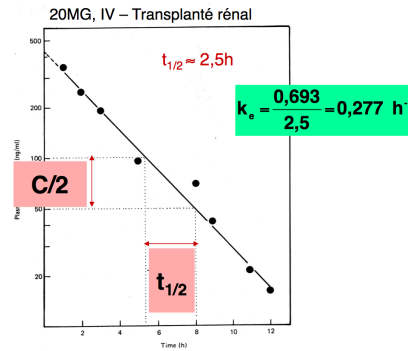
Identification **penste** = k_e et $t_{1/2}$ et **hauteur** = C_0 .

Expression de $t_{1/2}$:

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

La **demi-vie** correspond au temps nécessaire pour que la concentration $C(t)$ diminue de moitié.

Exemple : *prednisolone* ordre 1



Propriétés de $t_{1/2}$:

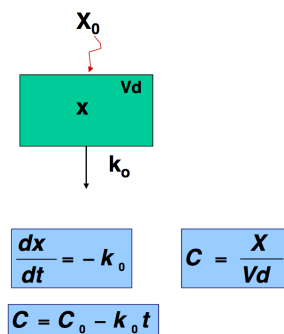
$t_{1/2}$ est indépendant de C_0 ou de X (dose) : parallélisme de décroissance pour des doses différents = pente identique. On parle de **pharmacocinétique concentration ou dose-indépendante**.

Il faut **5 à 6 $t_{1/2}$** (6 dans les calculs) pour que le processus d'ordre 1 soit complet. En clinique : 90% du produit éliminé (3,3 $t_{1/2}$).

Cette propriété s'applique à n'importe quelle phase (ADE) = 6 $t_{1/2}$ pour l'absorption...

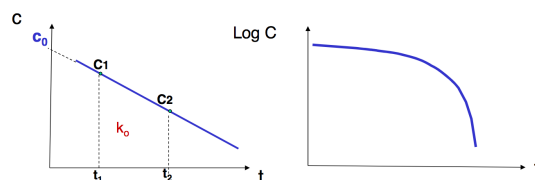
Modèle mono-compartmental ouvert avec fonction de sortie d'ordre 0 :

Modèle et fonction :



Constante d'ordre 0

$t_{1/2}$ en ordre 0 est dépendant de C_0 ou de la dose. On ne peut pas exprimer de $t_{1/2}$ en ordre 0. On parle de **pharmacocinétique concentration-dépendante**.



Hauteur = C_0, K_m
Pente = $k_0 = V_{\max}$

Modèle mono-compartmental ouvert avec fonction d'entrée à vitesse constante (ordre zéro) et de sortie d'ordre 1 :

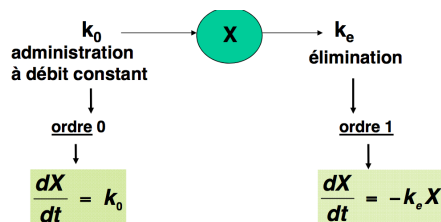
Ce modèle représente l'administration d'une substance par voie intravasculaire : **IV lente ou perfusion à débit constant**. Le but de ce mode d'administration est de **maintenir des concentrations constantes dans une zone déterminée** qui par exemple peut être la **zone thérapeutique** du médicament.

Ce type de fonction ne se limite pas que la voie IV : **transdermique...**

Le modèle :

1 compartiment, ouvert (k_e).

Entrée = ordre 0 et sortie = ordre 1



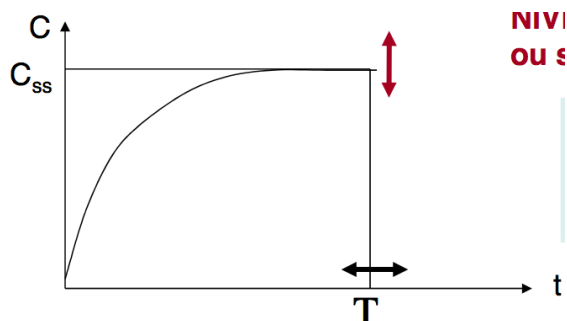
Equation différentielle :

$$\frac{dX}{dt} = k_0 - k_e X$$

$$X = \frac{k_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t}) \Rightarrow C = \frac{k_0}{k_e V_d} (1 - e^{-k_e t})$$

$$C = \frac{X}{V_d}$$

Représentation graphique :



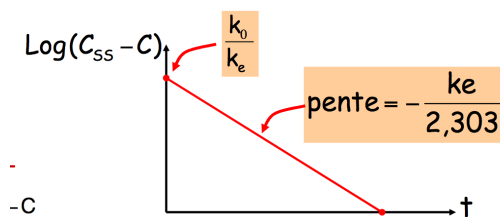
Concentrations à l'état d'équilibre (C_{ss}) : $t \rightarrow \infty$

k_0 : fixé par le prescripteur

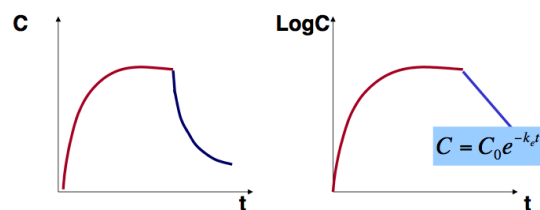
k_e et V_d : propres au médicament et au sujet

Temps nécessaire pour atteindre le niveau d'équilibre = 5 à 6 $t_{1/2}$.

Calcul de la pente par la méthode graphique des sigma-minus :

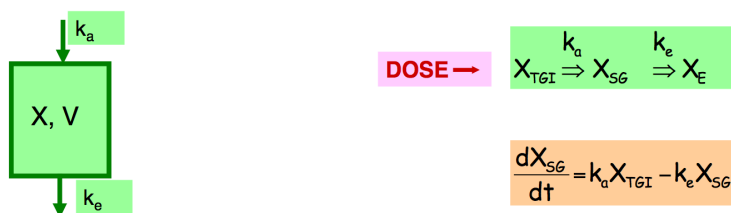


Cinétique à l'arrêt de la perfusion :



Rupture très forte après l'arrêt. A l'arrêt de la perfusion, il faut **5 à 6 $t_{1/2}$** pour éliminer la totalité du médicament.

Modèle mono-compartmental ouvert avec fonction d'entrée d'ordre 1 et de sortie d'ordre 1 :



Traduit la **voie orale**.

TGI = tractus gastro-intestinal, puis circulation sanguine.

Pas de saturation = pas d'ordre 0.

Ordre 1 pour absorption et élimination.

On doit introduire dans le calcul la **fraction de biodisponibilité (F)**.

Equation différentielle :

$$S\bar{X}_{SG} = k_a \bar{X}_{TGI} - k_e \bar{X}_{SG}$$

$$X_{SG} = \frac{k_a F D}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

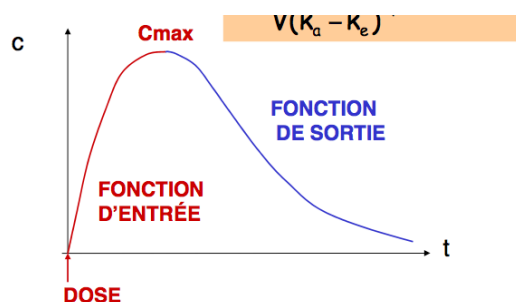
Toujours utiliser les conditions initiales.

Equation globale qui traduit l'évolution et la cinétique de ce médicament est :

$$C = A (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Pour trouver A : extrapolation à l'origine de l'exponentielle de l'élimination. Permet de caractériser biodisponibilité du médicament

Représentation graphique :



Cinétiques avec fonction d'entrée :

Voies IV lente (perfusion intraveineuse)

Voie extravasculaires (absorption) = orale, nasale, pulmonaire, sublinguale, sous-cutannée, intramusculaire et transdermique.

Notion de linéarité :

Définition :

Si un médicament présente une propriété de linéarité, cela s'associe toujours à une **optimisation de la sécurité du cadre d'usage du médicament. Non linéarité = danger**

Un système est dit linéaire si les **relations entre fonction d'entrée et fonction de sortie remplissent 2 conditions :**

- **superposition** = augmentation proportionnelle du système en fonction de la dose
- **invariance avec le temps ou stationnarité** : même réponse au cours du temps

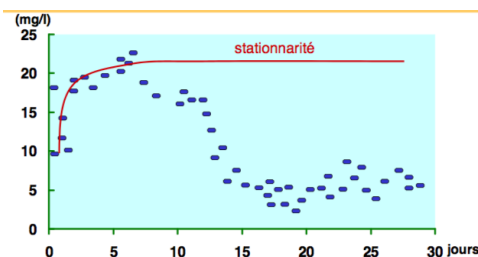
Application en pharmacocinétique :

La linéarité implique la **constance et la proportionnalité des paramètres PK** et l'**observation de l'ordre 1**. Une étude de linéarité nécessite d'étudier **au moins 3 doses**.

Toxicocinétique qui travaille sur les doses thérapeutique/intermédiaire/toxique

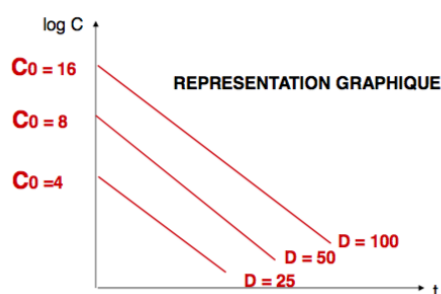
Pharmacocinétique qui travaille sur les doses thérapeutiques.

Principe de stationnarité :



Exemple : *phénobarbital* (auto-induction de son métabolisme) : induction des CYP450 qui le métabolise d'où augmentation clairance et diminution de la concentration. **Non stationnarité du médicament.**

Principe de superposition :



Exemple : IV bolus

3 ordres 1 (mono-exponentielle). On regarde les C_0 . **Proportionnalité concentration/dose.**

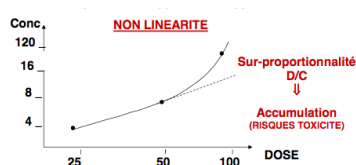
Pharmacocinétique non linéaire :

Exemple : ordre 1 mais perte constance/proportionnalité. Pentas $\neq$ et C_0 non proportionnelles.

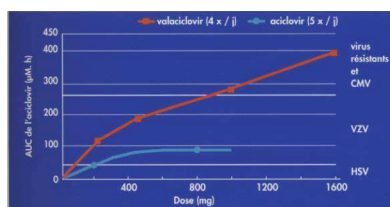
Exemple : apparition de l'ordre 0 après le K_m = perte constance/proportionnalité.

Illustration de la non linéarité :

- **Sur-proportionnalité Dose/Concentration = accumulation** pouvant provoquer des **risques toxicité**.



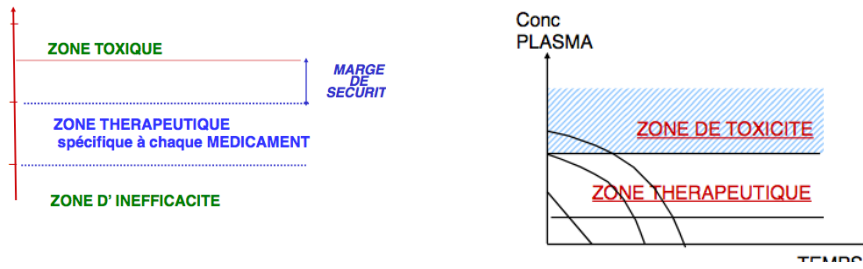
- **Sous-proportionnalité Dose/Concentration = saturation de l'absorption** : perte de l'efficacité thérapeutique.



Conséquences cliniques de la non-linéarité :

Non proportionnalité = **aucune maîtrise des posologies.**

Risque de toxicité à cause de la faible marge de sécurité = **insécurité thérapeutique.**



Exemples :

Salicylés : grande marge de sécurité malgré ordre 0

Ethanol : A rapide et complète, D modérée et E métabolisme hépatique saturable.

Cinétique d'ordre 0 : saturation = conservation de l'alcool dans l'organisme entraînant hépatotoxicité et neurotoxicité.

Les paramètres de surface et la théorie des moments statistiques (théorie non compartimentale) :

Aire sous la courbe :

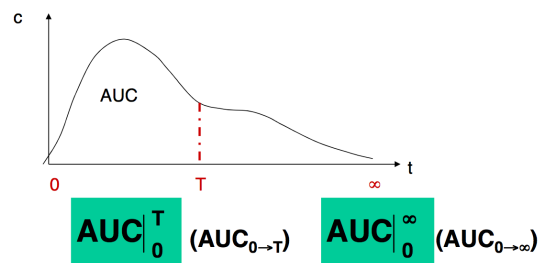
Définition :

L'aire sous la courbe représente la **surface** sous le tracé d'une fonction mathématique définie par un système de coordonnées. Mathématiquement l'aire sous la courbe correspond à l'**intégrale** de cette fonction.

- **AUC = SSC = ASC en PK**
- **AUEC en PD**

Expression en PK :

L'aire sous la courbe représente la **surface définie par l'évolution de la variable dépendante, la concentration, en fonction du temps.**



AUC soit jusqu'à un temps T soit jusqu'à l'infini.

Unités : concentrations x temps.

Conditions expérimentales (questions partielles) :

Conception d'un protocole : il faut au moins **4 à 6 points par fonction**.

Limite de quantification = limite en dessous de laquelle l'analyse n'est plus possible.

Pour obtenir plus de points : augmentation des doses à conditions que la cinétique reste linéaire et que la toxicité reste faible.

Durée d'observation : pour les AUC, il faut au moins 80 % de l'ensemble de la cinétique soit **3 t_{1/2} ≠** durée d'une fonction 6 t_{1/2}.

Principe de la détermination :

Il faut estimer par extrapolation **t → ∞ qui doit faire - de 20%**.

2 principes :

- **c=f(t) connue**
- **c=f(t) inconnue**

Connue :

Intégration d'une fonction numérique C=f(t)

$$AUC|_0^\infty = \frac{\text{HAUTEUR}}{\text{PENTE}}$$

$$AUC|_T^\infty = \frac{C_T}{k_e}$$

Inconnue :

$$AUC|_0^\infty = AUC|_0^T + AUC|_T^\infty$$

ZONE EXPERIMENTALE
ZONE EXTRAPOLEE

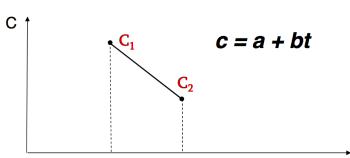
MESURER
CALCULER

Profil complexe

Zone expérimentale à mesurer grâce à des méthodes polynomiales : **trapèze linéaire**.

On construit uniquement les trapèzes définis par les points expérimentaux

$$AUC|_{t_1}^{t_2} = \int_{t_1}^{t_2} (a+bt)dt = \frac{C_1 + C_2}{2} (t_2 - t_1)$$

$$AUC|_0^T = \sum \text{TRAPEZES PARTIELS}$$


Avantage : simple, inconvénient : linéarisation du tracé $C=f(t)$.

Zone extrapolée mesurée par définition avec la dernière concentration et la pente :

$$AUC|_T^\infty = \frac{C_T}{k_e}$$

Principe d'additivité :

Uniquement quand l'équation connue

❖ $C = C_0 e^{-k_e t}$

$$AUC|_0^\infty = \frac{C_0}{k_e}$$

❖ $C = A (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$

$$AUC|_0^\infty = \frac{A}{k_e} - \frac{A}{k_a}$$

❖ $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

$$AUC|_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

❖ $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} - C e^{-\gamma t}$

$$AUC|_0^\infty = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} - \frac{C}{\gamma}$$

Applications :

Permet de

- mesurer de la **linéarité** = proportionnalité AUC/Dose
- mesurer de la **biodisponibilité** afin de prouver la bioéquivalence ou non

$$\text{BIODISPONIBILITE} = \frac{AUC_2}{AUC_1}$$

- mesurer de l'**effet pharmacologique** = mesure de l'intensité de l'effet grâce à l'AUEC

Conclusion :

$C=f(t)$ connue : AUC = Hauteur/Pente et additivité

$C=f(t)$ inconnue : AUC expérimentale par la méthode des trapèzes et AUC extrapolée = Hauteur/Pente.

La théorie des moments statistiques : aire sous la courbe du 1er moment :

Définition :

AUMC = Area Under the first Movement Curve est la surface sous la courbe de la représentation $c \times t = f(t)$. C'est un paramètre issu de la méthode non compartimentale qui introduit le caractère **aléatoire ou stochastique** des processus cinétiques de la substance étudiée par opposition à la méthode compartimentale qui est dite déterministe.

Théorie des moments statistiques :

Mouvement aléatoire ou au hasard des molécules administrées : toutes ne subissent pas le même sort = notion de **destinées différentes**

Théorie :

Il existe donc une distribution statistique des molécules exprimée par la courbe $C = f(t)$ qui décrit le caractère « aléatoire » du sort des molécules au sein de l'organisme vivant.

$C = f(t)$ est assimilé à une fonction de distribution continue caractérisée par un **moment d'ordre n**.

Moment d'ordre 0 : **AUC**

Moment d'ordre 1 : **AUMC**

AUMC : échelle : $C \times t$ et courbe : $C \times t$. On obtient alors une AUMC : $C \times t^2$

Principe de détermination de l'AUMC :

$C=f(t)$ connue = détermination de AUMC par intégration de la fonction = **hauteur/pente²**

Par généralisation et la **propriété d'additivité**

$$AUMC \Big|_0^\infty = \frac{C_0}{k_e^2}$$

$$C = A (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$$AUMC \Big|_0^\infty = \frac{A}{k_e^2} - \frac{A}{k_a^2}$$

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

$$AUMC \Big|_0^\infty = \frac{A}{\alpha^2} + \frac{B}{\beta^2}$$

30

($C=f(t)$ inconnue = **AUMC expérimentale par la méthode des trapèzes et AUMC extrapolée.**

$$AUMC \Big|_0^\infty = \underset{\substack{\text{AUMC expérimentale} \\ \text{(METHODE DES TRAPEZES)}}}{AUMC} + AUMC \text{ extrapolée}$$

Temps de résidence moyen :

t = temps de résidence moyen = **TRM ou MRT**

Il exprime la **durée moyenne de l'ensemble des phases pharmacocinétiques**. Traduit le **caractère aléatoire de la destinée des molécules**.

TRM correspond au **centre de gravité** de $C=f(t)$

$t_{1/2}$ = temps pour 50% du processus : $6t_{1/2}$ = totalité du processus $\neq$ TRM = temps de résidence moyen des molécules administrées.

Propriétés du TRM :

Relation avec la demi-vie :

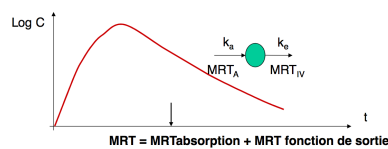
$$TRM = \frac{AUMC_0^\infty}{AUC_0^\infty} = \frac{\frac{C_0}{k_e}}{\frac{C_0}{k_e}} = \frac{1}{k_e}$$

si $k_e = \frac{0,693}{t_{1/2}} \rightarrow TRM = \frac{t_{1/2}}{0,693}$

TRM > $t_{1/2}$ si fonction IV monoexponentielle

Additivité des fonctions :

Additivité des fonctions d'entrée et de sortie pour le calcul de MRT.



Si on connaît TRM_{IV} et $TRM_{voieorale}$, on peut déterminer **TRM_a** :

$$TRM_a = TRM_{voie\ orale} - TRM_{IV}$$

$$TRM_{IV} = \frac{1}{k_e}$$

$$TRM_a = \frac{1}{k_{entrée}}$$

Conclusion :

En **PK**, **AUC** et **AUMC** représentent 2 nouveaux paramètres descriptifs de l'exposition qui avec les paramètres de **pente** et de **hauteur** définissent la cinétique.

En **PD**, **AUEC** est un paramètre qui permet de quantifier la globalité de l'effet.

Le concept de la relation PK-PD :

Etude des effets en fonction du temps.

Principes de base en pharmacologie :

Notion de récepteurs :

substance réceptive à la surface des cellules permettant à une substance de s'attacher à la cellule.

Théorie d'occupation des récepteurs :

Relation **non linéaire de l'occupation des récepteurs/ concentration produit** = doubler la dose ne double pas l'effet. On obtient alors l'équation de Hill :

$$E = \frac{E_{max} \cdot L^\gamma}{L_{50}^\gamma + L^\gamma}$$

si coefficient de Hill élevé = usage risqué

Cette équation est **transposable pour d'autres paramètres** comme avec Michaelis-Menten...

$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

Les 2 propriétés de base :

Notion de système à capacité limitée :

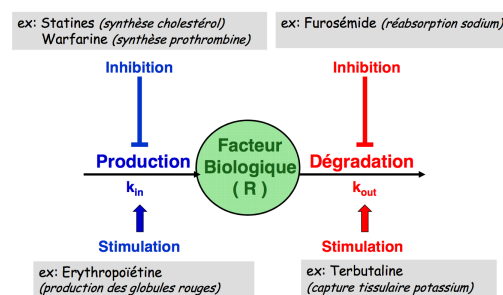
En pharmacologie, la grande majorité des **interactions L-R** sont dites à **capacité limitée** car les quantités de ligand (L) sont généralement capables de saturer la liaison des substrats à leurs cibles (récepteurs, enzymes...) en raison d'une quantité relativement faible de récepteurs ou autres cibles moléculaires.

Notions de renouvellement et d'homéostasie des systèmes :

Les maladies et les médicaments **interfèrent souvent avec les mécanismes d'homéostasie** de l'organisme vivant qui résulte des vitesses de renouvellement naturel des substances biologiques et fonctions.

4 stratégies des xénobiotiques :

- inhibition production



- stimulation production

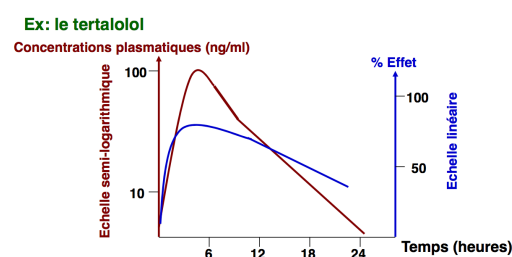
- inhibition dégradation

- stimulation dégradation

Exemple : induction du CYP450 par la *rifampicine* stimule la production

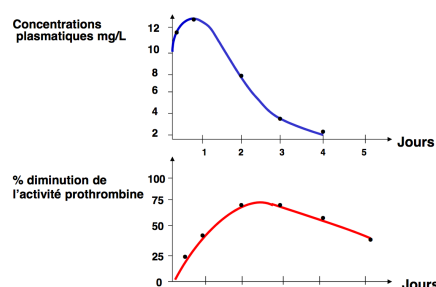
Les types d'effets :

Directs et réversibles (grande majorité des médicaments) :



Pour des effets directs et réversibles, les cinétiques **PK et PD sont relativement synchrones** (= le décalage entre les T_{max} n'est pas majeur). Synchronicité entre le maximum de PK et PD.

Indirects et réversibles :



AVK ont un délai d'action : maximum de l'effet est décalé.

Pour des effets indirects et réversibles, les cinétiques **PK et PD sont désynchronisées** (important décalage entre les $T_{\max}$).

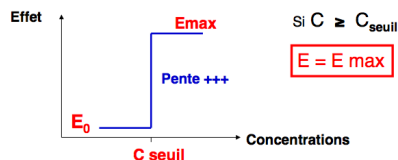
Irréversible :

Dû à des **antimitotiques** par inactivation d'enzymes ou des **anticancéreux** se fixant sur l'ADN.

Les modèles pharmacologiques :

Le but est de trouver la relation $E=f(C)$ avec les marqueurs associés = **$E_{\max}$** pour la capacité, pente et **CE 50** pour la sensibilité.

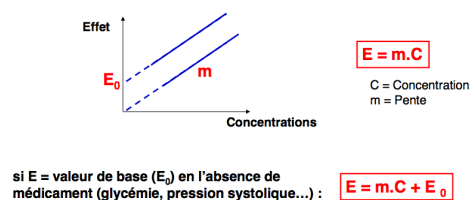
Modèle à effet fixe :



Effet présent ou absent « tout ou rien » si $C \geq C_{\text{seuil}}$

Problème = définir C_{seuil}

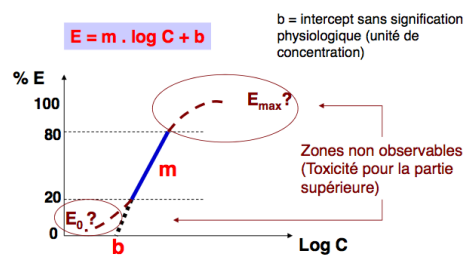
Modèle linéaire :



Ce modèle suppose une **relation proportionnelle** entre les concentrations et l'effet.

Inconvénient = **effet infini**, pas possible de prédire $E_{\max}$.

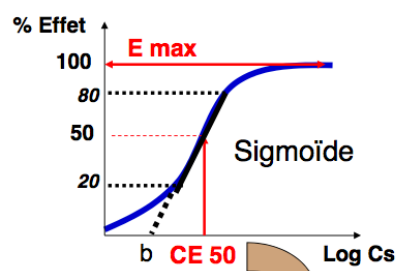
Modèle log-linéaire :



Même inconvénient que le modèle linéaire : **ne prédit pas $E_{\max}$** pour les concentrations élevées. **Ne permet pas de calculer E quand $C = 0$.**

Intérêt du modèle : simple calcul par régression linéaire, montre que l'effet ne varie pas selon une relation exponentielle, **relation linéaire entre 20 et 80% $E_{\max}$** seule zone où l'effet est proportionnel à la concentration.

Modèle effet maximum ou modèle Emax :



Ce modèle est fondé sur l'**occupation des récepteurs**.

Transformation hyperbole en **sigmoïde en exprimant log C** au lieu de C. Toujours exprimé l'effet en fonction du log C pour faire apparaître la sigmoïde.

Il permet aussi de **comparer l'efficacité = E_{max} et la puissance = CE 50** d'un médicament.

Modèle Emax sigmoïde ou équation de Hill :

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^n}{CE_{50}^n + C^n}$$

n = exposant qui **module la forme de la courbe (constante de sigmoïdité)**

Pour **n très grand**, la fonction hyperbolique est transformée en **fonction sigmoïde** hyperbolique.

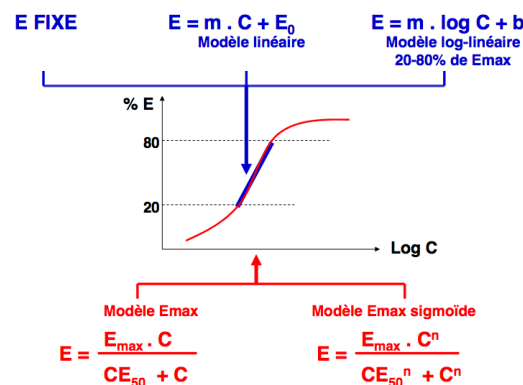
Signification de n :

En théorie, n indique le nombre de sites de liaison au niveau du récepteur, en fait, pas de sens physiologique au niveau de la relation de Hill appliquée au PK-PD.

En pratique,

- si **n<1**, **E_{max}/2 est atteint rapidement de manière linéaire** puis évolution très lente vers **E_{max}**.
- si **n>1**, **E_{max} est atteint rapidement** (médicament difficile d'utiliser)

En conclusion, comment identifier la relation mathématique E=f(C) :



Relation PK-PD :

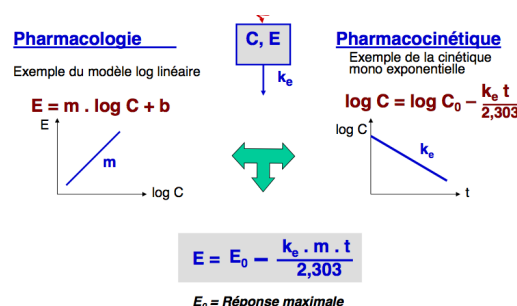
Le principe :

Pour établir la relation PK-PD, il faut partir des données **pharmacocinétiques et pharmacologiques**.

L'objectif est de décrire l'équation pharmacodynamique de l'effet en fonction du temps et d'en identifier ses principales caractéristiques.

Remarque : s'agissant d'une administration IV bolus, on considère que l'effet maximal (ici E₀) est observé au temps t = 0 .

L'équation de Lévy :



Modèle à 1 compartiment, ouvert avec IV bolus.

Intégration fonction pharmacologie/pharmacocinétique

E décroît selon une cinétique d'ordre 0 et proportionnellement à $k_e \cdot m/2,303$.

Exemples et applications :

Adaptation de formes galéniques

Suivi thérapeutique personnalisé

Délimitation des zones thérapeutique et toxique