

# PK - PD

## 4.3 PD: la relation entre la concentration et l'effet

Pharmacodynamiques: phase où le médicagit avec les R du corps pour produire son effet toxique ou thérapeutique. Le médic dans les tissus, là où l'interaction à lieu d'habitude est en équilibre avec le médic unbound dans le plasma.

Médic pt à agoniste: se lie au R et produit un max d'effet

agoniste partiel: se lie au R et produit moins que l'effet max

antagoniste: se lie au R mais n'active pas le 2<sup>e</sup> messager du système

Pourquoi la [C] du médic n'est pas une bonne indication de l'effet? Causes possibles:

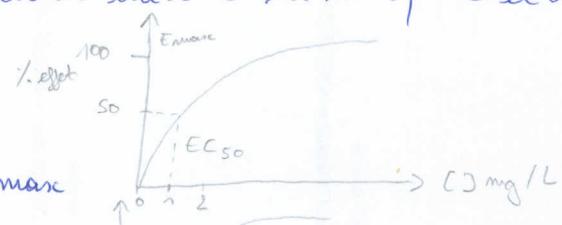
- Un délai de distribution
- Une tolérance accue
- Médic utilisé à 1 concentrat° qui donne un effet maximal
- Médic qui se lie au R et "l'acapte" nécessite reproduct° du R → tps
- On mesure le mauvais effet
- Métabolites actifs
- Enantiomère du médic qui pt avoir d'autres propriétés
- liaison saturable de la protéine

### Relation Effet - Concentration

L'efficacité de la réponse d'un agoniste pt être mesurée par le facteur x spécifique de chg médic  
l'act° d'un médic sur R // à l'act° S-Enzyme. Peut de utiliser la m° équat° et des paramètres similaires pr décrire la relat° [C] - effet

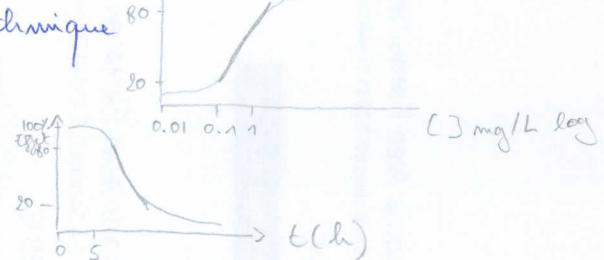
$$E = \frac{E_{max} \times [C]}{EC_{50} + [C]}$$

↳ [C] pour laquelle on a 50% de l'effet max



Entre 20% et 80% d'effet, [C] en échelle logarithmique la courbe Concentration - effet est linéaire

Après une simple dose, l'effet du médic → de manière linéaire avec le temps t entre 20 et 80% de l'effet max



# PK - PD

## 5. Designez le régime de dose

Régime de dose: l'horaire des doses d'un agent thérapeutique par unité de temps, incluant le tps 1 et les doses, ou le mont auquel la/les doses doit être prise, la qtt à prendre à chq tps spécifique → à poser pharmacocinétique

### 5.1. Détermination des paramètres PK d'un médicament

Etudes 1 seule dose: PK paravite nécessaire = CL, Vd,  $t_{1/2}$  (ou constante d'élimination  $k_e$ )  
Aps 1 seule dose IV: CL ~ de l'aire sous la courbe C<sub>p</sub> vs Time de t<sub>0</sub> à t<sub>∞</sub>:  $CL = \frac{\text{dose}}{\text{AUC}}$

- la constante d'élimination  $k_e$  et  $t_{1/2}$  sont calculé à psl la pente de ln de la C<sub>p</sub> en fct du temps:  $t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$
- Vd ~ de la CL et de  $k_e$   $V = \frac{CL}{k_e}$

Etudes doses multiples: au steady state, par définition durant doses multiples, une dose de médicament est éliminée pour un intervalle de dose.

Les intervalles de dosage sont donnés par le  $t_{1/2}$ .

• l'AUC t<sub>so</sub> aps une seule dose (1 dose éliminée) doit donc être la même que l'AUC durant un intervalle de dosage au steady state (1 dose éliminé lors de l'intervalle de dosage) → la CL ne change pas.

- Dans le cas où cette relation n'est pas conservé, cela signifie que la CL a changé à cause d'une PK non linéaire ou dépendant du temps.

### Déterminer les paramètres PK directement dans la pop de patients - pop PK

• L'approche standard en 2 étapes (STS): implique échantillonnage intensif pour déterminer les paramètres PK individuels (1<sup>er</sup> étape) et l'utilisation des méthodes statistiques pour émettre des AF à propos de la pop (2<sup>nd</sup> étape) → très coûteuse

• L'approche PK de population basée sur l'approche NONMEM:

On traite la population comme une unité d'analyse et on utilise une méthode d'échantillonnage "éparpillée" pour déterminer les paramètres PK.

• A l'aide d'une analyse en une étape utilisant Non-Linear Mixed Effects Modelling (NONMEM) on détermine les paramètres basic de la PK, et les variables physiopathologiques, physiologiques, démographiques, qui les affectent.

2 types d'effets sont décrit par cette approche NONMEM:

– les paramètres à effets fixes

x les valeurs moyennes des paramètres PK pour la population (CL, V,  $k_e$ )

x les paramètres qui pourraient causer une variation dans les paramètres PK (age, poids, genre, maladie rénale - hépatique, ...)

– les paramètres à effets aléatoires

x la variabilité résiduelle 1 et les sujets résultant de paramètres non inclus

x variabilité au sein d'un sujet, incluant fluctuation aléatoire de la valeur d'un paramètre individuel selon le mont, les erreurs de mesures, et les erreurs pas prises en compte

1. Le modèle basique PK est initialement ajusté aux données de la population via une procédure de régression non linéaire. Les autres paramètres fixés sont ensuite ajoutés, l'1 aps l'autre de façon à évaluer si elles à l'ajustement du modèle aux données. Les variables d'effet fixées sont alors retirées l'1 aps l'autre en utilisant des critères statistiques précis (restrictifs) pour les garder dans le modèle final

# PK - PD

## 5. Désigner le régime de dose

### 5.2. Design du régime de dose

En fonction de la fenêtre thérapeutique (qui dépend de PK et PD) on détermine la dose qui doit être administrée pour avoir un effet thérapeutique.

Une fenêtre large n'implique pas d'effet toxique (avant les 100% d'effet)

Une fenêtre étroite implique vite un effet toxique → un bon dosage est très important

Le temps nécessaire pour atteindre le steady state de la fenêtre thérapeutique est déterminé par la  $t_{1/2}$  ( $3 \text{ à } 5 t_{1/2}$ )

Après un changement de la dose, cela prend 3 à 5 demi-vies pour atteindre le nouveau steady state (input rate = elimination rate)

- Injection IV continue: la [ ] du médicament au steady state est seulement déterminée par la dose et la CL
- Injection IV bolus répétées: un intervalle de dosage de demi-vie produit des fluctuations "two-fold" de la [ ] du médicament dans un intervalle de dosage

#### Effet de la variation de l'intervalle de dosage

- Pour les médicaments ayant un  $t_{1/2} \approx 8 - 24 \text{ h}$  permettant un dosage 1, 2 ou 3 fois par jour, un intervalle de dosage  $= \pm 1,5 t_{1/2}$  est approprié
- Pour les médicaments avec  $t_{1/2} < 1 \text{ h}$ , ceci n'est pas envisageable. Il implique un dosage fréquent et compliqué pas en accord avec la thérapie déterminée
  - Continuel (gellule particulière p.e.)
- Mais si un médicament avec  $t_{1/2} < 1 \text{ h}$  mais thérapie élevée ( $\frac{TD_{50}}{ED_{50}}$ ), il peut être donné à des intervalles + long que  $t_{1/2}$ 
  - Médicament avec  $t_{1/2} < 1 \text{ h}$  ET indice thérapeutique bas (+ C<sub>p</sub> basse), il faut rester dans une fenêtre thérapeutique étroite ce qui nécessite l'utilisation d'un relargage
- Médicament avec  $t_{1/2}$  très long une seule administration/jour est nécessaire. La fluctuation au delà de l'intervalle de dosage sera petit mais cela prendra 3 à 5  $t_{1/2}$  pour atteindre le SS

#### Administration orale

Si l'intervalle de temps pour atteindre le SS dépend de la biodisponibilité, de la CL, de la dose orale initiale et de la [ ] au SS.

Les formules orales de relargage continu peuvent être appropriées pour les médicaments avec un  $t_{1/2}$  court et un indice thérapeutique étroit.

During le dosage oral, le degré de fluctuation  $V_d$  le long de l'intervalle de dosage est déterminé par le taux d'absorption et par la relation entre l'intervalle de dosage et le  $t_{1/2}$ .

Difference ac IV:

- la fluctuation de C<sub>p</sub> le long de l'intervalle de dosage est + petite que celle rencontrée en IV due à l'absorption + lente de la dose orale. Cet effet est exagéré lors de relargage continu permettant administrat° fréquente de médicament ac  $t_{1/2}$  court
- la dose atteignant la circulation systémique est affectée par la biodisponibilité

# PK - PD

## 5. Designez le régime de dose

### 5.3 Monitoring thérapeutique de médicament

Le monitoring thérapeutique se réfère à l'individualisation du dosage en maintenant la [C] sanguine ou plasmatique dans un intervalle cible. Réalisé en diminuant la variabilité provenant de ADME

En ajustant la dose vers 1 intervalle de concentration cible on réduit la variabilité de la phase pharmacocinétique de l'action du médicament  
→ optimisat° des paramètres PK

Demandé dans le cas d'un manque d'effet du médicament, d'un monitoring de routine ou d'une toxicité suspectée.

Pour les médicaments dont la PK a une variabilité marquée

- dt les effets thérapeutiques et secondaires st en lien ac [C] médicament
- avec index thérapeutique étroit
- pr lesquels on a un intervalle de [C] cible bien défini
- dont les effets thérapeutiques sont difficiles à évaluer

Le monitoring thérapeutique est utilisé ds 2 situations majeures:

- médicament en prophylaxie pour maintenir l'absence d'un condit°
- pour éviter une toxicité importante de médicament ac fracture thérapeutique très étroite

Importance de:

1. les méthodes d'analyse: sensibilité adéquate, è spécifique pour le médicament et avoir une précision appropriée

2. Collecte des échantillons: habituellement utilisat° du plasma (ou sérum) mais pf nécessite un prélevement sanguin complet

3. Le moment de collecte de l'échantillon. → [C] médicament varie le long des intervalles de dose

Afin d'interpréter les [C] du médicament il faut des informations adéquates concernant le patient et l'échantillon.

Interprétat° difficile ds le cas de liaison à des protéines et de métabolites actifs

# PK - PD

## 5. Design de régime de dose

### 5.4. Pharmacocinétique de médicaments particuliers

#### 1. Paracetamol

- largement utilisé contre la fièvre et la douleur
  - bien absorbé ds le GI
  - Administrat° orale ( $F = 70\% - 90\%$ ) et rectale (bioavailability = 30% - 70%)
  - Bioavailability dépend de la dose
  - Distribution homogène
  - Effet dû à la petite fract° qui entre ds cerveau
  - 20% se lie aux protéines plasmatiques
  - Essentiellement métabolisé
  - Problème lors de maladies hépatiques
- $CL = 20 \text{ L/h}$     $V_d = 65 \text{ L}$     $t_{1/2} = 2.5 \text{ h}$

#### 2. Aspirine

- Pour modérer la douleur, l'inflammation et la fièvre. Aussi antiplaquette pour empêcher les infection du myocarde et les attaques
  - Administration orale ( $F = 68\%$ )
  - Absorbt° rapide apd estomac/intestin par diffusion passive
  - Procédé transformée en salicylate (anti-douleur, anti-fièvre)
- $CL = 39 \text{ L/h}$     $V_d = 10.5 \text{ L}$     $t_{1/2} = 0.25 \text{ h} \rightarrow \text{Aspirine}$    bs tui carte: administrat° toutes les 4 h
- variabilité individuelle
  - réact° ac d'ö médic
  - casq chez patients avec un déficit hépatique

#### Salicylate

- Distribution rapide
- Principalement métabolisé par le foie (saturable)
- $t_{1/2}$  dépend de la voie de clairance ( $t_{1/2} = 2 \text{ h}$  (pt aller jusqu'à 30h n la dose))
- 10% éliminé par le rein (3 processus)
- Excrétion urinaire dépend du pH  
 $CL = 3.6 \text{ L/h}$  (n dose pt 3000 à 0.6 L/h)    $V_d = 11.9 \text{ L}$

# PK-PD

## 5. Design de régime de dose

### 5.4. PK de médicaments particuliers

#### Théophylline

- Obstruction respiratoire réversible due à asthme chronique ou bronchite chron.
- Administration orale : tablette, sol liquide, ou par relargage contrôlé (oral F = 96%)
- Distribution rapide dans les tissus "fat-free" (ce qui : dose n'explique pas du pd.)
- 40% se lie à l'albumine
- Elimination principalement hépatique ( $CL = 3L/h \sim \text{âge}$ , cirrhose (X), déficience cardiaque, cigarette, facteurs nutritionnels)
- Fenêtre thérapeutique étroite
- Taux et compétition avec d'autres médicaments
- Variabilité PK intra- et inter-individuelle
- Drug monitoring  $V_d = 35 L$   $t_{1/2} = 8 h$

#### Digoxine

- Pathologies cardiaques
- Bien absorbée par GI
- Chez certains patients directement métabolisée dans le GI
- Pas d'effet masquage du "first-pass"
- Biodisponibilité (oral F = 70%)
- Grand  $V_d = 400 L$
- 2 phases de distribution distincte : duree  $\pm 6-8 h$ .  $t_{1/2} = 40 h = \text{longue}$
- 20 à 30% lié aux protéines plasmatiques
- Principalement clairance rénale (filtrat, sécrétion)  $CL = 6 L/h$
- CL affecté par maladies rénales
- 5 à 7 jours pour atteindre SS avec une loading dose
- Fenêtre thérapeutique étroite

# PK - PD

## 6. PK - PD modeling

Un modèle PK/PD peut être vu comme un modèle décrivant la réponse d'un système (effet E) à un input (temps d'input et [C] du médicament)

$$E(t) = G[t, C]$$

Le système peut être :

1. Statique : effet à un temps est seulement dépend de la [C] à ce moment ; ou dynamique l'effet à un temps dépend aussi de la [C] à l'état précédent
2. Relaxé (au repos) ou non relaxé (pas au repos)
3. La réponse d'un système relaxé à un input peut être linéaire ou non linéaire
4. Le système peut être indépendant du moment de la prise ou dépendant

### Modèles empiriques cf p3

### Modèles basés sur les mécanismes

Basées sur la compréhension des réactions chimiques du médicament à l'intérieur du corps

Types de modèles PK majeurs : - Non compartimental (très direct)

- Compartimental

- basé sur la physiologie

Types de modèles PD : - modèles simples dose - effet

- modèles + complexes, + avancés : effet + tardif, effet pas directement mesurable : utilisation d'un biomarqueur (réponse indirecte)

Le choix du modèle dépend de l'échelle de temps de l'effet du médicament, de l'effet direct ou indirect, du turnover qui nous intéresse

Choisir le bon modèle PK/PD :  
~ q'té de données expérimentales disponibles  
~ les détails concernant le mécanisme  
~ le lien entre la [C] et l'effet  
~ des modèles utilisés pour ce genre de médicament

# PK - PD

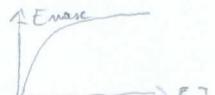
## 6. Modélisation PK - PD : Modèles basés sur les mécanismes

### 6.1. Modèles d'action directe : Modèle de Turnover basique

#### 6.1.1. Relation linéaire dose-effet

- Modèle à effet fixé : approche statistique basée sur l'analyse d'une régression logistique. Associe une certaine C de médicament avec la probabilité statistique que l'effet soit présent ou absent.  $\Theta$  prédict<sup>o</sup> des profils tps-effet complet de un (ou +ieurs) effet à être présent ou absent.
- Modèle linéaire : proportionnalité directe entre la C du médicament et l'effet  
 $\Theta$  pas de limite
- Modèle Log-linéaire : qd la courbe C-effet est hyperbolique, la relation entre le log C et l'effet est linéaire ds l'intervalle allant de 80% à 20% de l'effet max  
 $\Theta$  pas possible de prédire C=0 ni effet max

#### 6.1.2. Relation dose-effet non linéaire



Dérivé de la théorie classique de l'act<sup>o</sup> médicament - R = E<sub>max</sub> modèle

Généralisation du E<sub>max</sub> modèle = Sigmoidale E<sub>max</sub> modèle

#### 6.1.3. Modèles de distribution de biophase

Ajout d'un comportement hypothétique (C<sub>e</sub>) mené par la C plasmatique et directement associé à l'effet. Il permet de modéliser le délai temporel entre la C plasmatique et la courbe effet vs temps.

#### 6.1.4. Effets irréversibles

Permet de modéliser le turnover d'un système. P.e. le changement dans l'auto-renouvellement des g au cas où on retire le R. Seul moyen d'en savoir = le reproduire + rapidement

##### Modèle action directe vs indirecte :

2 approches conceptuelles basées développées pour analyser l'hystérose (retard) entre le niveau du médicament dans le plasma et la réponse pharmacodynamique

1. Modèle direct : effet = espace direct de l'act<sup>o</sup> du médicament, le déleais de réponse reflète le temps nécessaire pour que le médicament atteigne son site

2. Modèle indirect : l'act<sup>o</sup> du médicament sur R initie une série d'événements biochimiques downstream qui entraîne le décalage observé.

Ces modèles analysent rigoureusement les données cliniques et précliniques

##### 6.1.3.bis Modèles de liaisons au R

Le médicament (en partie cléaire) qui atteint le plasma peut se lier à 1 R avec un taux ON et OFF et la formation d'un complexe médicament - R responsable de l'effet

##### 6.1.3.bis2 Modèles de médicament anti-cancéreux aussi pr A/B ou maladie

Complexes médicament - R jouent un rôle sur le taux de divisions

# PK - PD

## 6. Modélisation PK-PD: Modèles basés sur les mécanismes

### 6.2 Modèles d'action indirecte

#### 6.2.1 Régulation des facteurs endogènes

Le cas par exemple d'un médicament (Warfarin) qui inhibe la vit. K nécessaire pour la synthèse de facteurs de coagulation → anticoagulant

#### 6.2.2 Modèle pour le traffic cellulaire

Cas p. ex. de certains corticostéroïdes. Ils altèrent la circulation des leucocytes (dont les basophiles) en les faisant passer du sang vers d'autres compartiments sanguins (responsable de 98% de l'histamine circulante: la concentration d'histamine dans le sang est donc représentative du nombre de basophiles circulants)

#### 6.2.3 Modèles de transduction

Dans le cas d'intervention d'un ou plusieurs messages secondaires pour obtenir un effet. L'effet est alors mesuré par la qté de second message à p/r au temps.

p. ex. Stéroïde: grand (+ieurs heure) décalai et la réponse max et le pic de [I] stéroïdes. Décalai attribué à l'inducteur de la synthèse de protéine après la liaison au R stéroïdien

En conclusion: dans la + part des cas les modèles direct et indirect peuvent être utilisés et sont suffisants.

MAIS ils ne peuvent modéliser le démont d'une tolérance

### 6.3 Modèles améliorés

#### 6.3.1 Modèles de tolérance

La + part des modèles physiologiques pour la tolérance (ou hypersensibilité) implique typiquement certains feedback régulateurs qui amplifient la réponse comme une fonction du niveau de réponse actuel

- Modèles dopplés pour modéliser tolérance aigie (apparaît rapidement) et chronique (apparaît lentement)
- Ces modèles permettent de prédire la manière dt 1 dose dt d'être adaptée pour observer un effet

#### 6.3.2 Modèles à moment variants

Modèle qui intègre la fluctuation des sécrétions hormonales pour la description de l'effet diminué par les hormones et prend également en compte les variations de la réponse observée après administration d'un placebo, les variations due à l'ingestion d'un repas

## 6. Modélisation PK-PD : Modèles basés sur les mécanismes

### 6.3 Modèles améliorés

#### 6.3.3 Modèles non-paramétriques et semi-paramétriques

Puisqu'on mesure la [C] plasmatique plutôt que la [C] au site actif la relation C<sub>e</sub> - effet pt est masquée/brouillée par les délais d'équilibre qui interviennent entre ces 2 [C]

En ce cas pr certains médicaments aucun modèle ne peut s'adapter avec les données expérimentales p.e. ds le cas où les mécanismes moléculaires sont inconnus.

#### 6.3.4 Modélisation de PK-PD de population

Les réponses varient selon les individus dans une population

1) Standard Two Stage Method : lorsque les réponses individuelles sont disponibles

- A la 1<sup>re</sup> étape : les paramètres de chaque individu sont estimés par minimisation d'une fonction objective et considérant des variances d'effet identiques.
- A la seconde étape : à partir de ces paramètres on calcule les valeurs moyennes de la population et la variabilité inter-individuelle des paramètres.

2) NONlinéau Mixed-Effect regression Model : lorsqu'on a de nombreux individus provenant d'études à design ≠ avec des données dispersées et pas le même nbre par individu :

A l'analyse simultanée de toutes les données de la pop étudiées, en utilisant PK ou PD modèles pour décrire une tendance typique (p.e. pop moyenne) et des profils individuels.

les paramètres pr chq individu sont modélisés à la fois pr des effets fixes et des effets aléatoires. Les effets fixes comptent pour de grandes différences intra et inter-individuelle pour les paramètres et covariables.

Les effets aléatoires sont appliqués pr prendre en compte une variabilité inter- ou intra-individuelle non expliquée.

#### 6.3.5 Modèles + complexes

p.e. Combiner des modèles PK et PD avec la progression d'une maladie

# PK - PD

## 6. Modélisation PK - PD : modèles basés sur les mécanismes

### 6.4. Modèle systèmes pharmacologiques

Systèmes biologiques et modèles pharmacologiques cherchent à identifier tous les processus biologiques contrôlant les événements se déroulant dans le corps utilisant de nombreuses équations différentielles avec des paramètres identifiés à partir d'expérience dans la littérature ou d'études directes.

#### 6.4.1 Système biologiques

Données concernant les interactions cellulaires (protéiques)

toxicité  
protéine  
Métabo  
pharmacogenomic

- Telles données proviennent de Mass Spec et les données OMICS

Les modèles de systèmes permettent l'identification d'effets secondaires, d'identifier les interactions telles que médic et / ou métabolites - médic.

### 6.5 Exemples

#### 6.5.1. Modélisation PK/PD des médicaments anti-bactériens

- Diffèrent des médicaments car ces cibles sont différentes de son hôte
- Dans l'idéal les AB n'affectent pas l'hôte et ne causent pas d'effets secondaires (mais les intestinaux peuvent l'affecter)
- la relation entre la [AB] du médic et son efficacité = PD : mais le médic affecte les tissus (et pas le corps)
- Variables utilisées pour mesurer cette PD :

• Concentration minimale d'inhibition (MIC) : paramètre qui mesure la susceptibilité d'une bactérie.

Elle équivaut à la [AB] qui inhibe complètement la croissance bactérienne.

C'est une mesure de l'effet net de l'AB sur la croissance.  
Evalué à 1 temps instantané [AB] fixes du médic/tissu, dilution précis,  
Basé sur l'observation pas un bon paramètre PD pour caractériser la relation C - effet

• PK/PD indices

- AUC

- Cmax

- T > MIC le % temps cumulatif d'une période de 24h durant laquelle [AB] > MIC

- g indique que la fraction absorbée a été utilisée dans le calcul

⇒ Il revient à 3 paramètres standard :  $\frac{AUC}{MIC}$ ;  $\frac{C_{max}}{MIC}$ ;  $\frac{gT}{MIC}$

⇒ Meilleur modèle PK/PD, fit une sigmoidale Emax modèle pour résumer PD final et les 3 indices PK/PD mais parfois ceux-ci ne sont pas corrects. De plus les indices reposent tous sur MIC qui n'est pas précis

⇒ Différence dans les paramètres PK estimés tel que les volontaires sains et les patients ou une population de patients

⇒ Influence de la courbe "Probabilité d'atteinte de la cible"

⇒ Les études PK sont de petite population supposant que pour toute la pop

- on va à la m<sup>e</sup> PD et souche pas que pas toujours le cas

# PK-PD

## 6. Modélisat° PK-PD : modèles basés sur les mécanismes

### 6.5 Exemples

#### 6.5.1 Modélisation PK/PD des antibio

##### o Point de rupture clinique

= le MIC qui sépare haute et basse probabilité d'efficacité basée sur les valeurs d'index obtenue pour un dosage donné  
Il détermine une cible PD qui distingue les patients qui sont + aptes à répondre au traitement de ceux qui le sont moins  
Peut être dérivé : - par approche empirique : PK paramètre et un seuil de MIC  
- approche probabilistique qui tient compte de la variabilité en PK tel les patients et de MIC de la population de pathogènes cibles

##### o Problème de la résistance

des preuves expérimentales et cliniques qui montrent que le choix de dosage influence le degré de résistance.

Mutant Selection Window (MSW) : la sélection de la résistance commence à une certaine [C], si on  $\mathcal{P}(C)$  la population a une sensibilité plus réduite est aussi tuée. Mais si la [C] est trop élevée peut être toxicité

##### o PK/PD modèles

Comment établir les modèles :

- 1) Un sous modèle caractérisant la croissance et la mort des bactéries en fonction du temps (sous modèle bactérial)
- 2) un sous modèle qui caractérise l'effet du médicament VS temps (modèle PK)
- 3) l'interaction tel ces 2 modèles formant le modèle entier PK-PD. L'effet de l'antibio ne dépend pas de la [C] du médicament de manière linéaire. Sigmoidale. Un délai tel la [C] et l'effet  $\rightarrow$  introduction d'un comportement effet du modèle du système
- Peut aussi ajouter l'effet de la résistance du modèle

# PK - PD

## 6. Modélisation PK-PD : modèles basés sur les mécanismes

### 6.5 exemples

#### 6.5.2. Modélisation PK/PD de l'inflammation

- Agents : agit a N. des gènes ; de la prolif ; agent réduisant l'étendue des tissus immuns
- Biomarqueurs : quantificat° des g tissus immunitaires, des médiateurs immunitaires, de la réponse immune sur les tissus cibles (telle rougeur, fièvre etc.)
- Modélisation : modèles allant de simple à complexe à inclure transduction et "liaison - cible" permettent de quantifier la + forte des réponses aux molécules anti-inflammatoires

#### 6.5.3 Biologics VS drug

p.e. Virus, AC, serum thérapeutique, toxine ou antitoxine, vaccin, sang (ou composant), produits allergéniques, analogue

- Pds moléculaire + grande
- Taux d'absorpt° + bas
- Distribut° non homogène, confiné
- ≠ mécanismes d'éliminat°
- + grande t<sub>1/2</sub>
- Biodispo?
- Élimini via catabolisme intracellulaire
- Pas de filtrat° par le glomérule

Il existe plusieurs types de biologiques :   
1. Molecules recombinantes : ADN, protéines, anticorps, ...   
2. Cellules : cellules souches, cellules différencierées, ...   
3. Tissues : greffes, ...   
4. Organes : greffes, ...