

# ANALYSE COMPARTIMENTALE

Notions générales  
de pharmacocinétiques

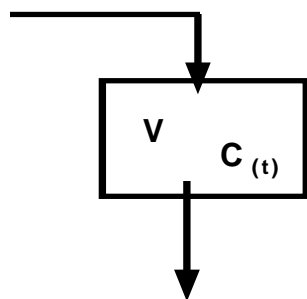
1

## Etude Mathématique

- **Compartment**
- **Traceur**
- **Modèle mathématique = Modèle compartimental**
- **Modéliser absorption , distribution, métabolisme, élimination**
- **Le modèle est-il bon ?**
- **Variabilité**

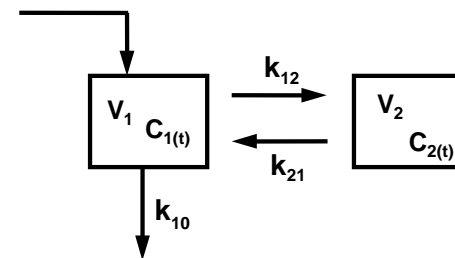
2 2

### Monocompartmental



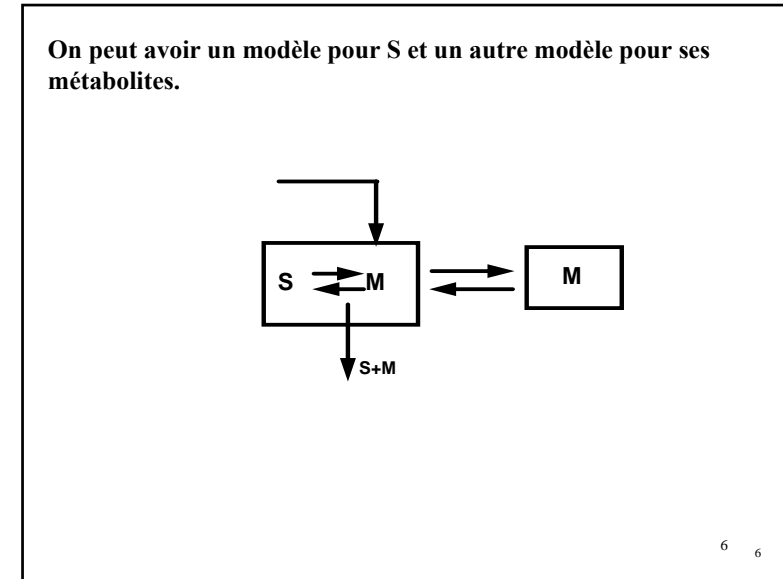
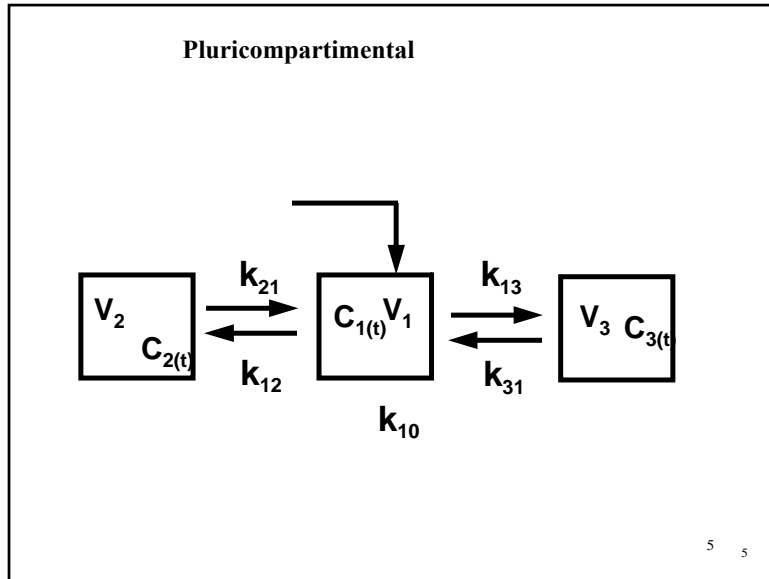
3 3

### Bicompartimental



4 4





L'apport de la substance S peut être réalisé de différentes manières :

- Instantané et Unique dans le compartiment central *Inj IV*
- Continu à débit constant dans le compartiment central *Perf.*
- Répété et instantané dans un compartiment
- Unique à l'extérieur du compartiment *Inj. IM, orale...*
- Répété à l'extérieur du compartiment

7 7

## Chapitre 1

**Apport Instantané et unique dans un Compartiment**

**Les Principales Constantes Pharmacocinétiques**

8

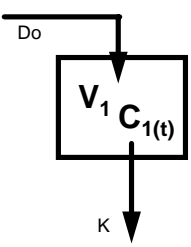


### 1°) La Constante d'élimination

$dc = -k c dt \Leftrightarrow$  Cinétique linéaire

Signe - car c diminue lorsque t augmente

$$\frac{dc}{c} = -k dt \quad \int \frac{dc}{c} = -kt + C_{te}$$

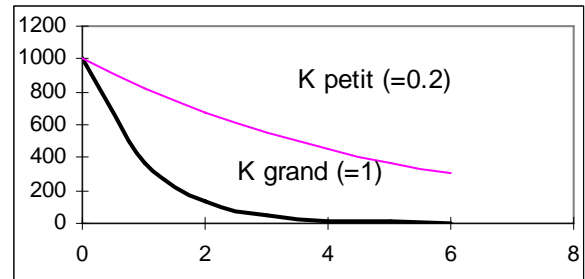


$\text{Log } c = -kt + c_{te} \quad t = 0 \quad c_0 = \frac{D_0}{V} \Rightarrow \text{Log } c_0 = c_{te}$

$\text{Log } c - \text{Log } c_0 = -kt \quad \rightarrow \quad \frac{c}{c_0} = \exp(-kt)$

**$C = C_0 \cdot \exp(-kt)$**

### $C = C_0 \cdot \exp(-kt)$



Décroissance exponentielle dans le compartiment V.

K caractérise la rapidité de décroissance.  $s^{-1}, mn^{-1}, h^{-1}..$

### 2°) La Demi-vie d'élimination. $T_{1/2} \quad T_{0.5}$

Temps au bout duquel la concentration à l'intérieur du compartiment aura diminué de moitié.

(vrai uniquement pour un modèle monocompartimental)

pour  $t = T_{1/2} \quad c = \frac{C_0}{2}$

$c = C_0 \cdot \exp(-kt) \quad \frac{C_0}{2} = C_0 \cdot \exp(-kT_{1/2})$

$\text{Ln } \frac{1}{2} = -kT_{1/2} \quad T_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{k} = \frac{0.693}{k}$

### Concentration en fonction du nombre de demi-vies

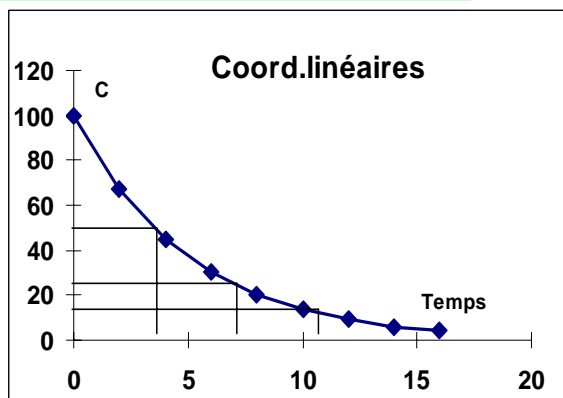
Pour	1 T	1/2 $C_0$
	2 T	1/4 $C_0$
	3 T	1/8 $C_0$
	4 T	1/16 $C_0 = 0.06 C_0$

**On considère que la substance est "totalement éliminée" (à 5% près)**

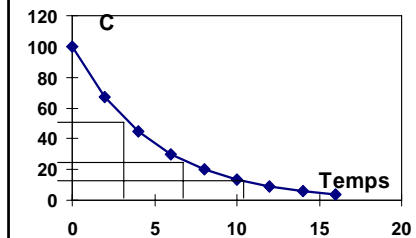
**au bout d'un temps égal à 4.5 demi-vies (5 demi-vies)**



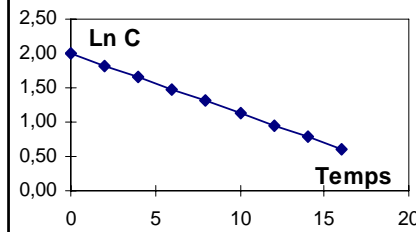
3°) Représentation graphique :



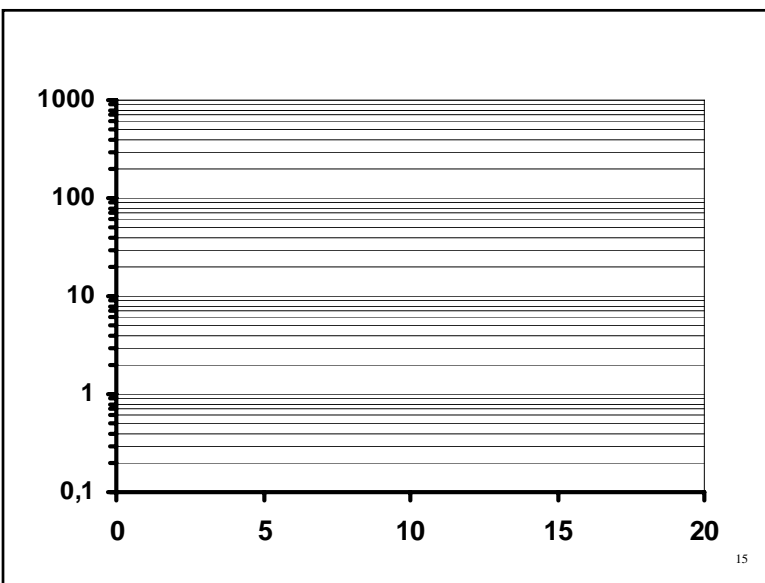
13 13



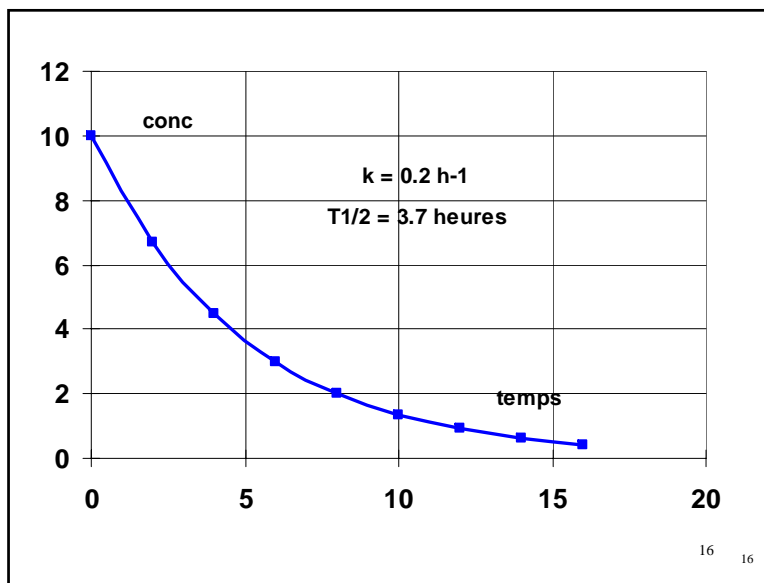
$C = C_0 \cdot e^{-kt}$   
 $\ln C = \ln C_0 - kt$   
 $Y = Y_0 - kt \rightarrow \text{droite}$



14

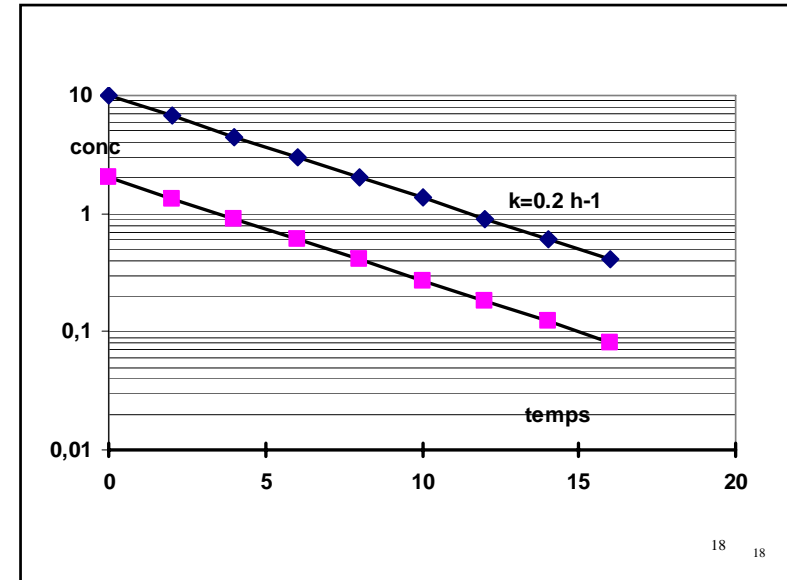
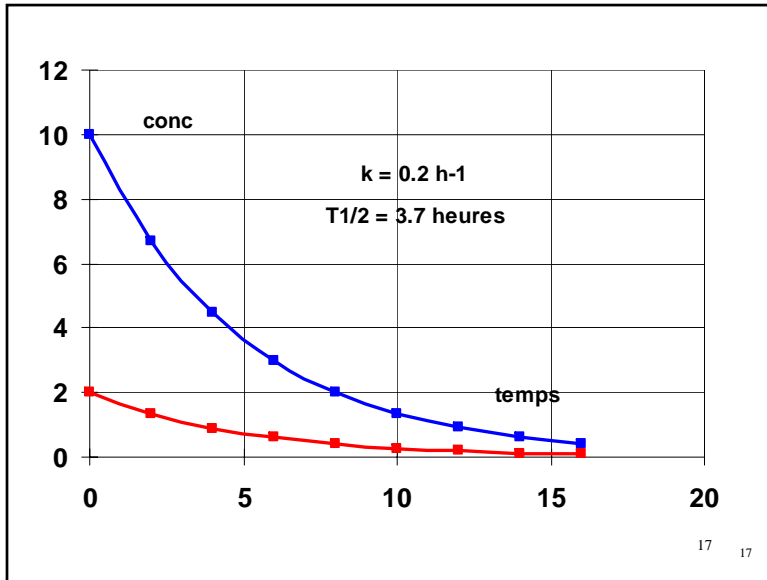


15



16 16





**4°) La vitesse d'élimination.**

$$dc = -kcdt$$

$$\frac{dc}{dt} = -kc \quad v = -\frac{dc}{dt} = kc$$

Cinétique linéaire  $v = kc$

Unités :  $v : \text{g.l}^{-1}.\text{h}^{-1}$   
 $k : \text{s}^{-1}, \text{mn}^{-1}, \text{h}^{-1}$

**Au cours de l'élimination :  $c \downarrow$  donc  $v \downarrow$**

Si la vitesse d'élimination est proportionnelle à C :

**La cinétique est linéaire.**

Elle peut ne pas être proportionnelle à C :

**La cinétique est non linéaire**

Graph showing elimination rate (V) versus concentration (C). The y-axis ranges from 0 to  $V_M$ , and the x-axis ranges from 0 to  $K_M$ . The concentration starts at 0 and increases, approaching  $V_M$ . The rate constant is  $k_M$ .



**Cinétique linéaire ou non :**

- Substance
- Individu (pathologie ou non)
- Concentration

**Saturation des mécanismes enzymatiques**

- Cinétique à capacité limitée
- Cinétique non linéaire
- Cinétique saturable
- Cinétique dose dépendante
- Cinétique d'ordre 0 ( si  $V = V_M$ )

21

21

**Eq. de MICHAELIS MENTEN :**

$$V = \frac{V_M \cdot C}{K_M + C}$$

1°)  $C \ll K_M$  C est négligeable devant  $K_M$

$$V = \frac{V_M C}{K_M} = K \cdot C$$

Cinétique linéaire  
Cinétique d'ordre 1

2°)  $C \gg K_M$   $K_M$  est négligeable devant C

$$V = \frac{V_M C}{C} = V_M \quad \forall \text{ la concentration}$$

Cinétique d'ordre 0

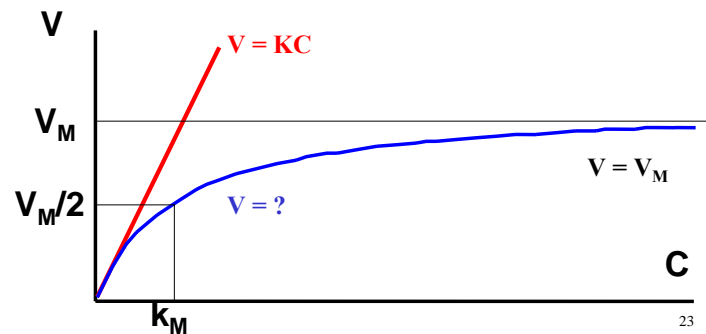
- Entre ces 2 valeurs extrêmes de C la cinétique dépend de la dose.
- On ne peut pas parler de demi-vie, elle dépend de la dose.

22

22

$V = k C$  La cinétique est linéaire.

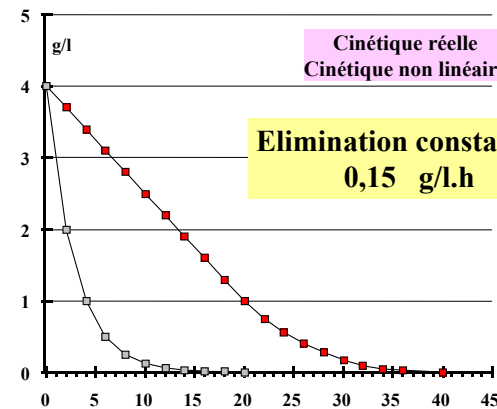
$V \neq k C$  La cinétique est non linéaire



23

23

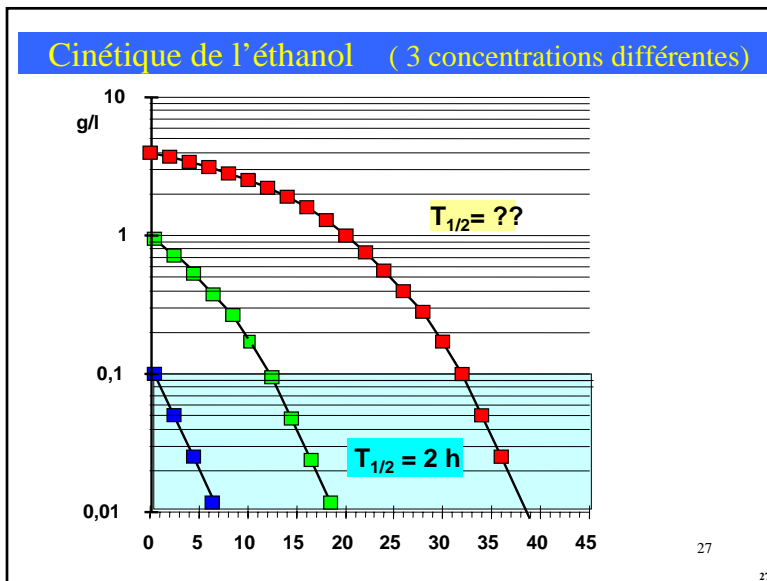
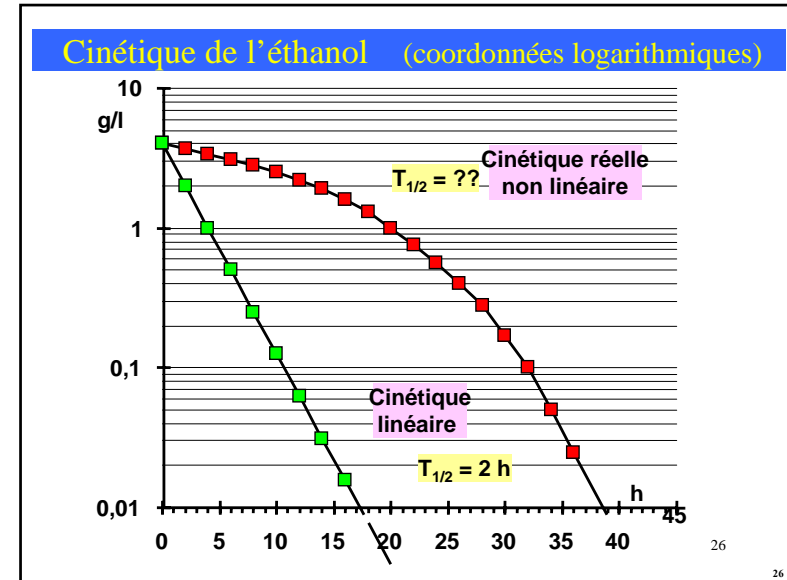
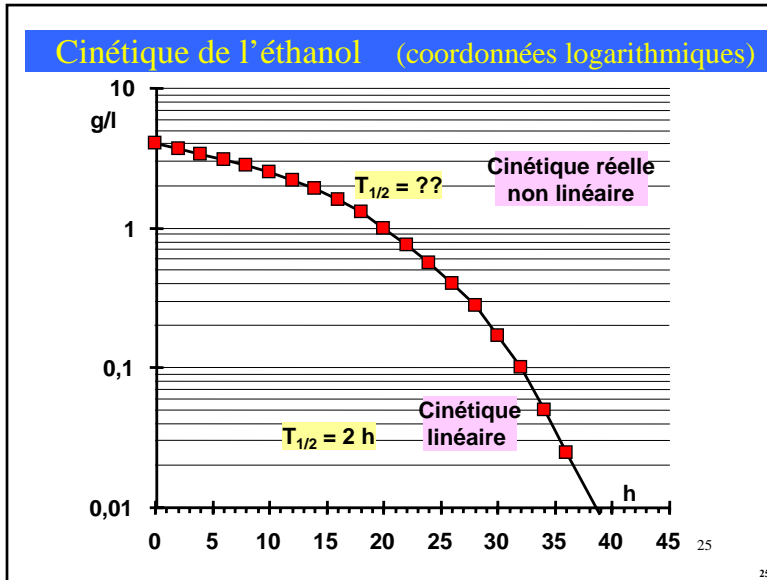
**Cinétique de l'éthanol (coordonnées linéaires)**



24

24





### Alcoolémie après un repas trop arrosé

Homme 75 kg (75 x 0.6 = 45 L eau)

2 pastis 50 x 2 ml de pastis : 50 mL éthanol  
 0.5 L de vin à 12% 60 mL éthanol  
 Total = 110 mL éthanol  
 densité de l'éthanol d = 0,8 = 88 g d'éthanol

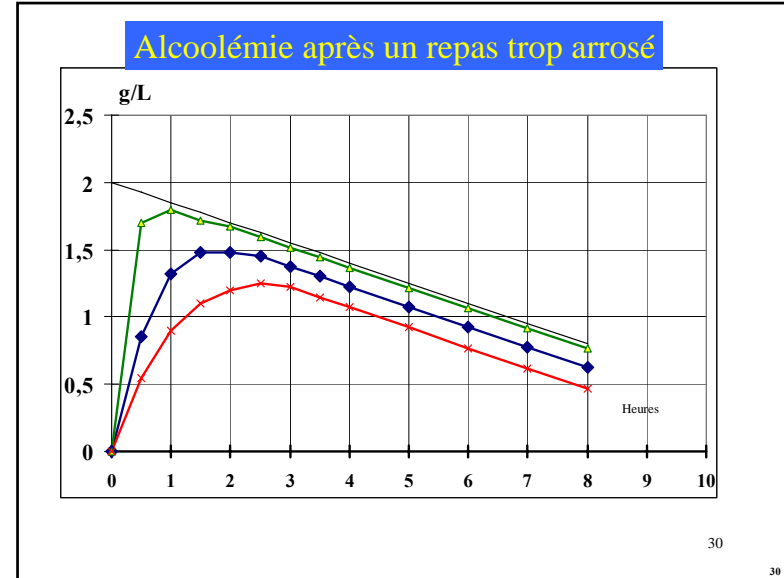
**•Si absorption instantanée :  $C = 88/45 = 1,95 \text{ g/L}$**

28



1 Whisky = 60 mL                      60 x 0,45 x 0,8 = 21,5 g OH  
 femme 57 kg                      Vd = 57 x 0,6 = 34 L  
 [OH] = 0,63 g/L

29



**5°) La clairance (clearance) : Cl**

La clairance est le volume  $dV$  épuré de la substance S pendant le temps  $dt$        $Cl = dV/dt$

$$\begin{array}{cc} q & V \\ dq & dV \end{array}$$

$$\downarrow$$

$$dq$$

$dc = -\frac{dq}{V}$       si  $dq > 0$      $dc < 0$

$c = \frac{q}{V} \Rightarrow \frac{dc}{c} = -\frac{dq}{q}$

$dc = -Kcdt \Rightarrow \frac{dc}{c} = -Kdt \Rightarrow \frac{dq}{q} = Kdt \quad (1)$

dans  $dV$  il y a :  $dq = c dV = \frac{q}{V} \cdot dV \Rightarrow \frac{dq}{q} = \frac{dV}{V} \quad (2)$

31

(1) et (2)  $\rightarrow Kdt = \frac{dV}{V} \Rightarrow KV = \frac{dV}{dt} = \text{Clairance}$

**Clairance = KV**

**l/h    ml/h    ml/mn    L<sup>3</sup> T<sup>-1</sup>**

32

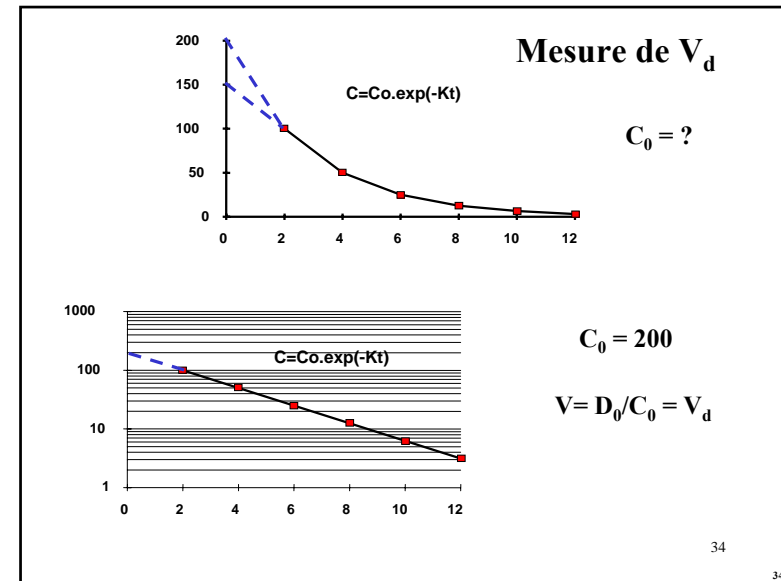


### 6°) Le volume de distribution $V_d$

- Le volume de distribution est le volume qu'aurait un compartiment unique dans lequel la concentration serait la même que celle du compartiment central.
- Si monocompartmental :  $V_d = \text{Volume du compartiment}$

33

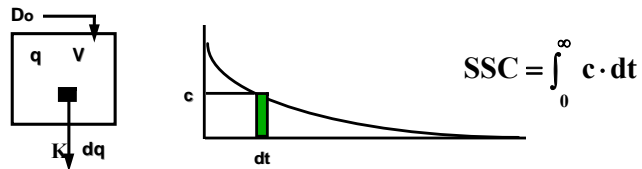
33



34

34

### 7°) La surface sous la courbe SSC



Cas particulier :  $C = C_0 e^{-kt}$

$$SSC = \int_0^{\infty} C_0 e^{-kt} dt = -\frac{C_0}{k} [e^{-kt}]_0^{\infty} = -\frac{C_0}{k} [0 - 1] = \frac{C_0}{k}$$

$$C_0 = \frac{D_0}{V}$$

$$SSC = \frac{D_0}{V \cdot k} = \frac{D_0}{Cl}$$

$$Cl = \frac{D_0}{SSC}$$

35

35

Cas général :  $dc = -\frac{dq}{V}$   
 $dc = -kc \cdot dt \Rightarrow dq = kV \cdot c \cdot dt$   
 Qté totale éliminée =  $\int_0^{\infty} dq = \text{Qté apportée au temps } t = 0 = D_0$

$$D_0 = \int_0^{\infty} dq = kV \int_0^{\infty} c dt = Cl \int_0^{\infty} c dt$$

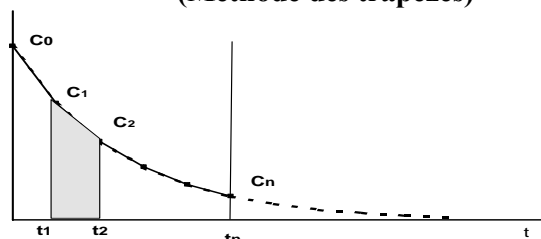
$$Cl = \frac{D_0}{\int_0^{\infty} c(t) dt} = \frac{D_0}{SSC}$$

Clairance indépendante du modèle, donc de la forme de la courbe.

36



**Calcul de la clairance : Méthode expérimentale (Méthode des trapèzes)**



$$S = (t_1 - 0) \cdot \left(\frac{C_0 + C_1}{2}\right) + (t_2 - t_1) \cdot \left(\frac{C_1 + C_2}{2}\right) + \dots + \int_{t_n}^{\infty} C_0 \cdot e^{-kt} \cdot dt$$

$$\int_{t_n}^{\infty} C_0 \cdot e^{-kt} \cdot dt = \int_{t_n}^{\infty} C_n \cdot e^{-kt} \cdot dt = -\frac{C_n}{k} \cdot [e^{-kt}]_0^{\infty} = -\frac{C_n}{k} [0 - 1] = \frac{C_n}{k}$$

37

$$Cl = \frac{D_0}{\int_0^{\infty} C_t \cdot dt} = \frac{D_0}{SSC}$$

$D_0$  = Quantité éliminée du compartiment entre 0 et  $\infty$

**FIN**

38

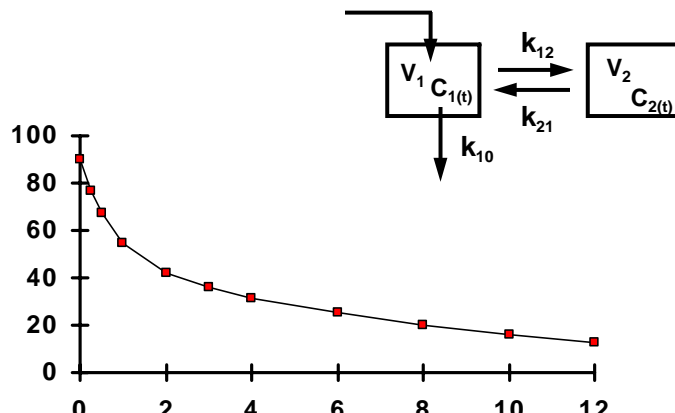
**Chapitre 2**

**Apport instantané et unique dans un compartiment**

**Modèle à plusieurs compartiments**

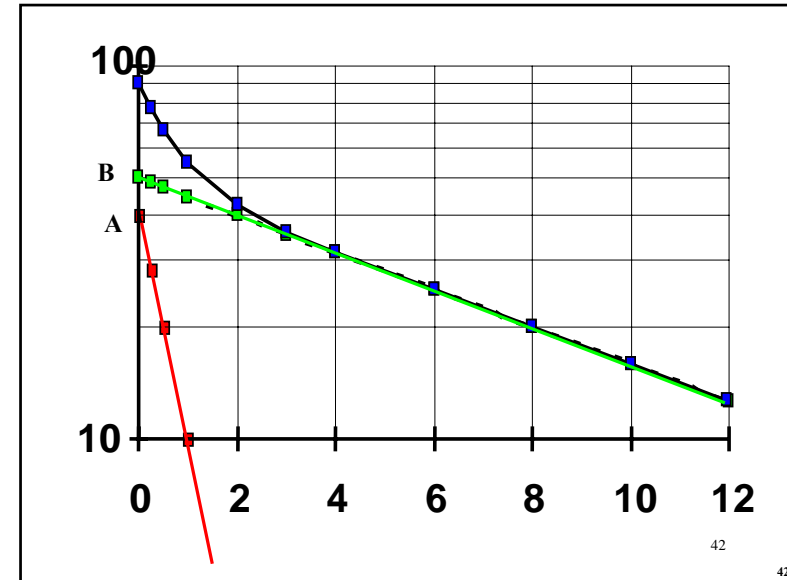
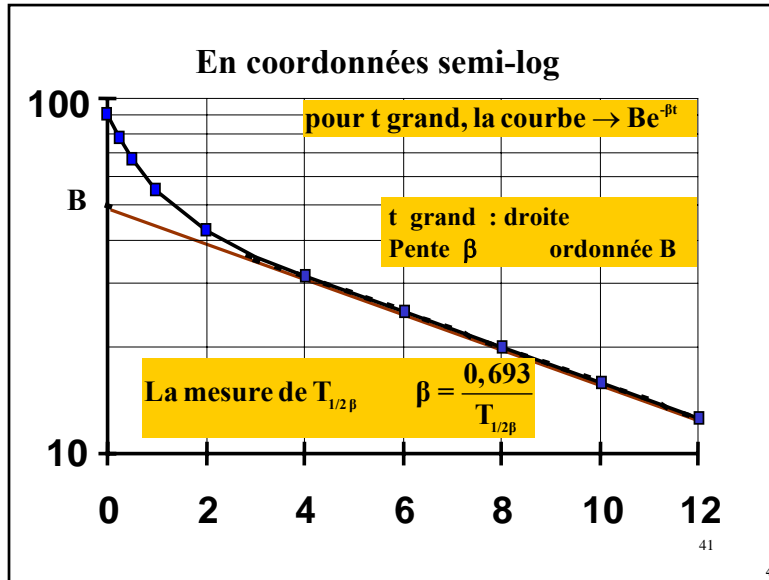
39

**1°) Equation de la courbe de décroissance.**



40





**Méthode des résidus :**

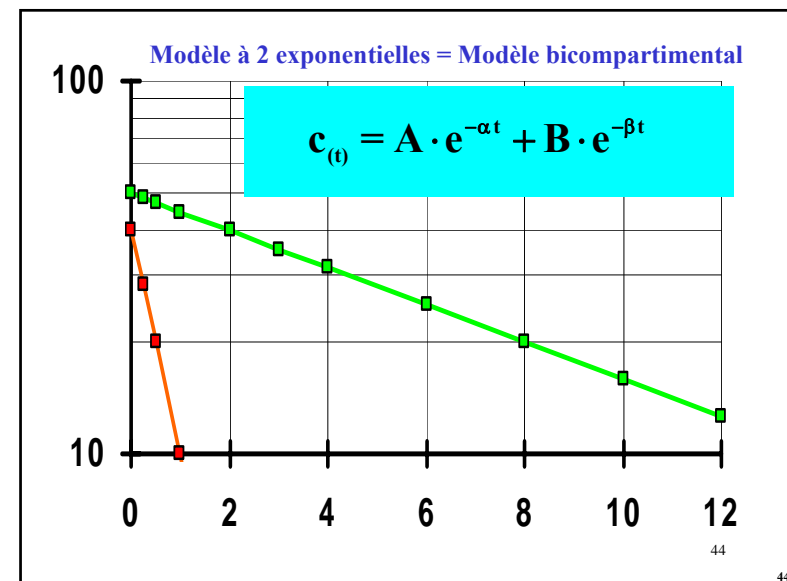
$c_{(t)}$  moins la valeur de y lue sur la droite  $B \cdot e^{-\beta t}$

$c_{(t)} - B \cdot e^{-\beta t} = A \cdot e^{-\alpha t} =$  droite de pente  $\alpha$ , d'ordonnée A

la mesure de  $T_{1/2\alpha} \rightarrow \alpha = \frac{0,693}{T_{1/2\alpha}}$

**$c_{(t)} = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$**

43



**Remarques:**

- En coordonnées semilog :

1<sup>ère</sup> partie non linéaire est la **Phase de Distribution**  
( Distribution + Elimination)

Dernière partie linéaire est la **Phase d'Elimination**  
( Elimination +Redistribution )

- $\alpha$  et  $\beta$  ne sont pas égaux à la constante d'élimination  $K_{el}$  ni aux constantes de transfert  $k_{12}$  et  $k_{21}$

### 2°) Calcul de la constante d'élimination

$D_0 = \text{Dose apportée}$

Clairance  $Cl = K_{el} \cdot V_1$

$$Cl = \frac{D_0}{\int_0^{\infty} C_{1(t)} \cdot dt} = \frac{D_0}{SSC_0^{\infty}}$$

$C_{1(t)} = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$        $t = 0 \quad C_0 = A + B = \frac{D_0}{V_1}$

$$Cl = \frac{D_0}{\int_0^{\infty} (A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}) dt} = \frac{D_0}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} = K_{el} \cdot V_1$$

$$K_{el} = \frac{D_0 / V_1}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}} = \frac{C_0}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

$$K_{el} = \frac{A + B}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

- Les déterminations de : A, B,  $\alpha$  et  $\beta$  →  $K_{el}$ .
- Pour la Clairance : 2 méthodes :
  - Calcul de SSC       $Cl = D_0 / SSC$
  - Calcul de  $K_{el} = A+B / (A/\alpha + B/\beta)$
  - Calcul de  $V_1 = D_0/C_0$        $Cl = K_{el} \cdot V_1$

### 3°) Volume de distribution $V_d$

**Le volume de distribution est le volume théorique qu'aurait le compartiment central, si la concentration avait partout la même valeur que celle existant dans le compartiment central.**

Les Volumes  $V_1$  et  $V_2$  sont différents du Volume de Distribution.  
( Sauf si un seul compartiment  $V_d = V_1$  )

### Calcul de Vd

Approximation : Si  $T_{1/2\alpha} \ll T_{1/2\beta} \Rightarrow \alpha \gg \beta$

Pour t grand :  $e^{-\alpha t} \ll e^{-\beta t} \Rightarrow C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t} \rightarrow B \cdot e^{-\beta t}$

La substance est éliminée avec la constante d'élimination  $\beta$

$Cl = K_{el} \cdot V_1 = V_d \cdot \beta$        $V_d = Cl / \beta$        $V_d = \frac{K_{el} \cdot V_1}{\beta}$

49

*Vd peut être beaucoup plus grand que V1*

**Exemple 1:**

$Cl = 0,5 \text{ l/min}$        $T_{1/2\alpha} = 0,2\text{h}$        $T_{1/2\beta} = 4\text{h}$

$\beta = 0,693/4$

$V_d = Cl / \beta$   
 $= 0,5 \cdot 60 / (0,693/4)$   
 $= 173 \text{ litres.}$

50

**Exemple 2**

$Q^{té} \text{ de substance dans } V_d = Q^{té} \text{ dans } V_1 + Q^{té} \text{ dans } V_2$

$V_d \cdot 1 = V_1 \cdot C_1 + V_2 \cdot C_2$

$= 5 \cdot 1 + 15 \cdot 10$

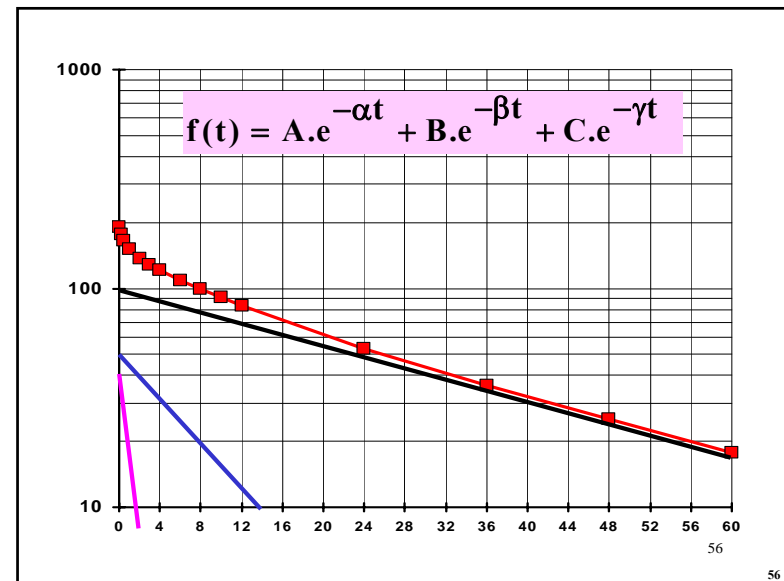
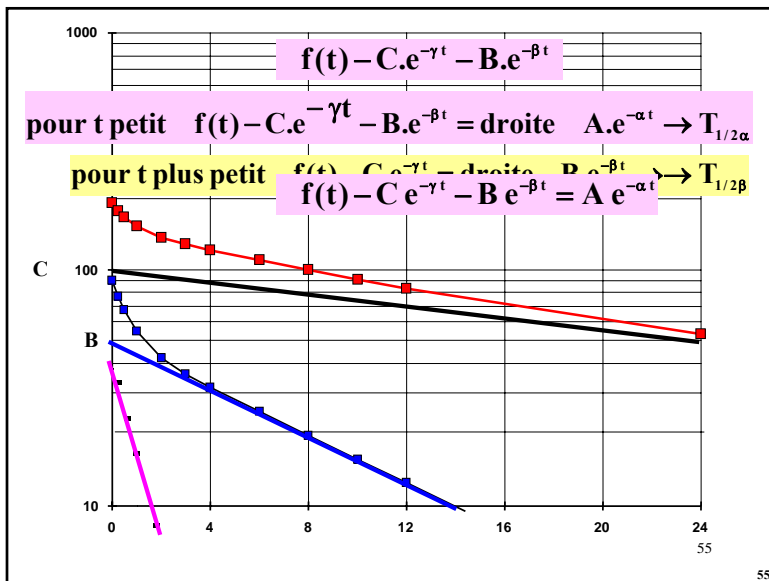
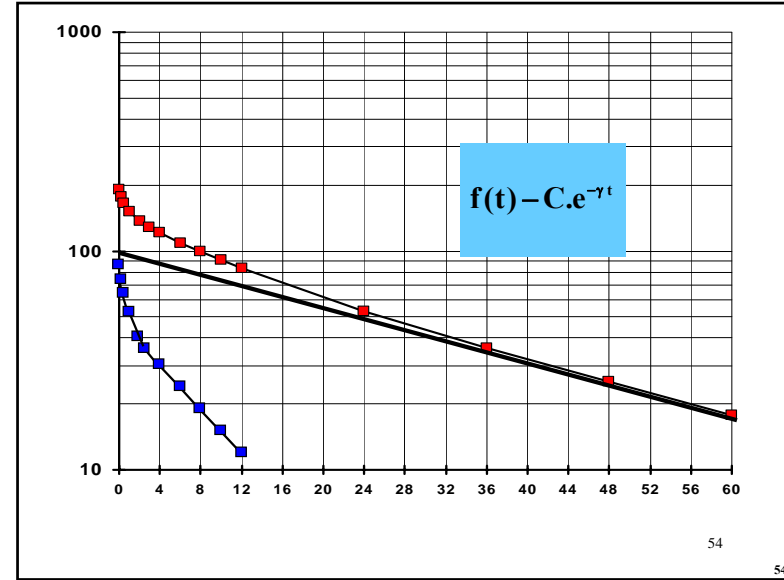
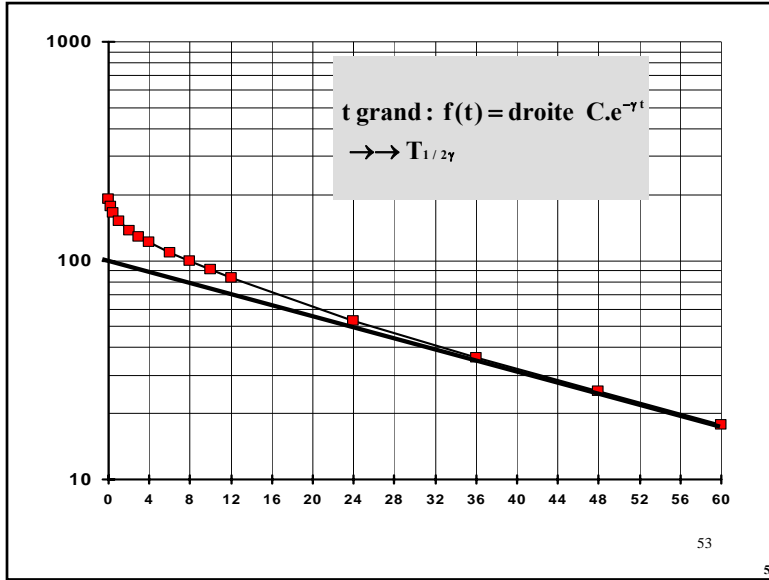
$V_d = 155 \text{ litres}$

51

**4°) Cas de 3 compartiments :**

52





$$f(t) = A.e^{-\alpha t} + B.e^{-\beta t} + C.e^{-\gamma t}$$

$$C_0 = A + B + C$$

Surface sous la courbe → Clairance =  $D_0/SSC$

$$V_1 = D_0 / C_0 = D_0 / A+B+C$$



57

