Chapitre 3

Apport instantané et unique à l’extérieur d’un compartiment

- Souvent, l'apport dans le compartiment peut être difficile ou non approprié.

- On utilise d’autres voies :
  - orale
  - rectale
  - intra-musculaire
  - sublinguale
  - transcutanée ...

dose apportée à l'extérieur → dose reçue dans le compartiment

La dose reçue par le compartiment
est ≤ à la dose apportée à l'extérieur du compartiment.

1°) Absorption totale ou partielle

Coefficient d’absorption ρ :

$$\rho = \frac{\text{dose reçue dans le compartiment}}{\text{dose apportée à l'extérieur}} \leq 1$$

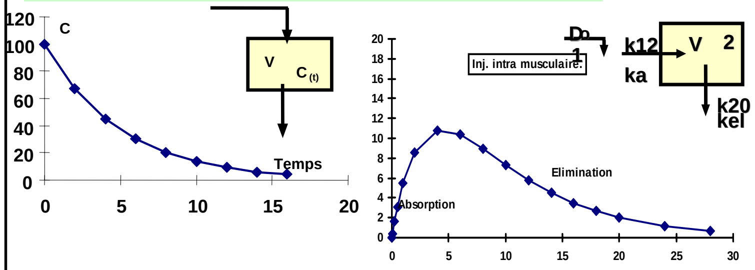
ρ =1 Si apport dans le compartiment (pas de pertes à l'extérieur)

Il y a absorption totale

Biodisponibilité :

fraction réellement utilisable par l’organisme

2°) Equation de la courbe (ρ = 1)

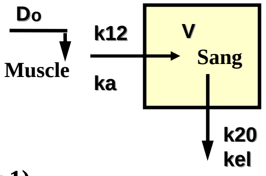


- Le temps mis pour parvenir dans le compartiment central n’est pas négligeable.

- Il varie en fonction de la vitesse d’entrée.

Soit M la conc. dans le milieu 1 (Muscle)

Soit C la conc. dans le milieu 2 (Sang)



D_{abs} = Dose absorbée

= Dose apportée à l'extérieur ($\rho = 1$)

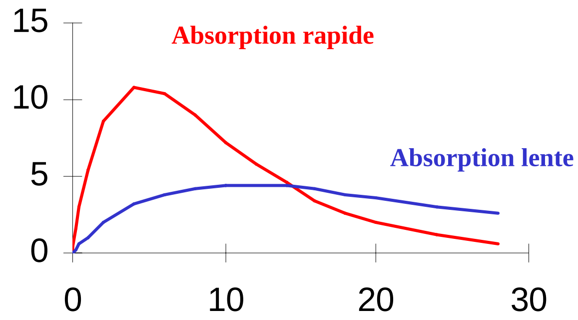
dans M $\quad \dfrac{dM}{dt} = -k_{12}.M \rightarrow M = M_0.e^{-k12.t}$

dans S $\quad \dfrac{dC}{dt} = +k_{12}.M - k_{20}.C$

....

5

$$C = \frac{D_{abs}}{V} \cdot \frac{k_{12}}{k_{12} - k_{20}} \cdot (e^{-k_{20}t} - e^{-k_{12}t})$$



6

3°) Calcul du t_{max}

t_{max} pour $\dfrac{dC}{dt} = 0$

$$A = \frac{Dabs}{V} \cdot \frac{k12}{k_{12} - k_{20}} \qquad C = A \cdot (e^{-k_{20}t} - e^{-k_{12}t})$$

$$\frac{dC}{dt} = A.(-k_{20}.e^{-k_{20}t} + k_{12}e^{-k_{12}t})$$

$\dfrac{dC}{dt} = 0$ pour ( ) = 0 $\qquad k_{20}e^{-k_{20}tm} = k_{12}e^{-k_{12}tm}$

$$\frac{e^{-k_{20}tm}}{e^{-k_{12}tm}} = \frac{k_{12}}{k_{20}} = e^{(k_{12}-k_{20})tm}$$

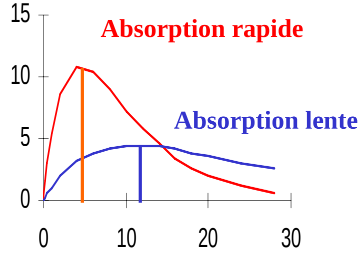
7

$$\frac{k_{12}}{k_{20}} = e^{(k_{12}-k_{20})tm}$$

$$Ln\frac{k_{12}}{k_{20}} = (k_{12}-k_{20})tm$$

$$\boxed{t_{max} = \frac{1}{k12 - k20}.Ln\frac{k12}{k20}}$$

Tmax ne dépend que des constantes de vitesses
Tmax est indépendant de D_0 et de C



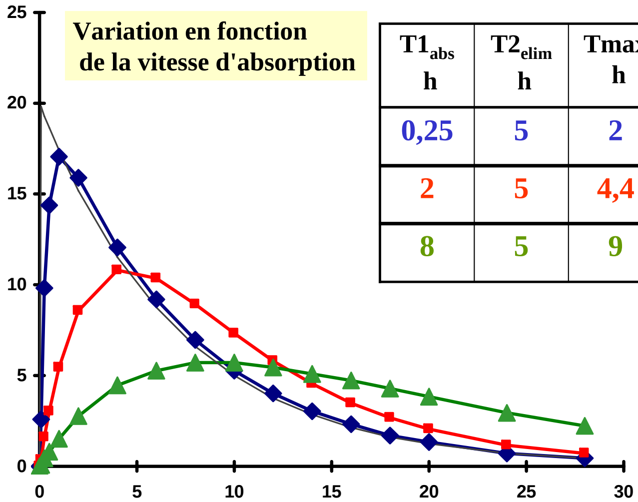
•Tmax permet de calculer Cmax

- + tmax est faible,
- + l'absorption est rapide
- + Cmax sera grande
- mais la durée du pic sera courte

8

Variation en fonction de la vitesse d'absorption

$T1_{abs}$ h	$T2_{elim}$ h	Tmax h
0,25	5	2
2	5	4,4
8	5	9

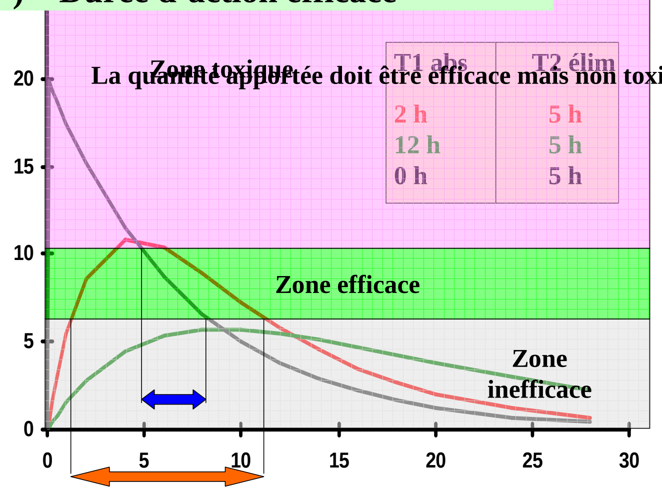


9

4°) Durée d'action efficace

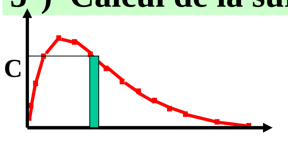
La quantité apportée doit être efficace mais non toxique.

T1 abs	T2 élim
2 h	5 h
12 h	5 h
0 h	5 h



10

5°) Calcul de la surface sous la courbe



$$S = \int_0^\infty c_t\,dt = \int_0^\infty A.(e^{-k_{20}t} - e^{-k_{12}t}).dt$$

$$A = \frac{D_{abs}}{V}\,\frac{k_{12}}{k_{12}-k_{20}}$$

$$S = A.(\int_0^\infty e^{-k_{20}t}\,dt - \int_0^\infty e^{-k_{12}t}\,dt)$$

$$S = A(-\frac{1}{k_{20}}e^{-k_{20}t} + \frac{1}{k_{12}}e^{-k_{12}t})\Big|_0^\infty$$

$$S = A(0+0-(-\frac{1}{k_{20}}+\frac{1}{k_{12}})) \qquad S = A(\frac{1}{k_{20}}-\frac{1}{k_{12}})$$

11

$$S = A(\frac{1}{k_{20}}-\frac{1}{k_{12}}) \qquad S = \frac{D_{abs}}{V}\cdot\frac{\cancel{k_{12}}}{\cancel{k_{12}-k_{20}}}\cdot\frac{\cancel{k_{12}-k_{20}}}{k_{20}\cdot\cancel{k_{12}}}$$

$$S = \frac{D_{abs}}{V}\cdot\frac{1}{k_{20}}$$

La surface sous la courbe ne dépend que de l'élimination k_{20} et non de l'absorption k_{12}

V. k_{20} = Clairance

$$Cl = \frac{D\,abs}{\int_0^\infty Ct.dt}$$

$$S = \frac{D\,abs}{Clairance}$$

12

Pour un sujet donné, dans des conditions déterminées,
(pour les cinétiques linéaires)

La Clairance ne dépend que de la nature de la substance et non de la manière dont elle est apportée.

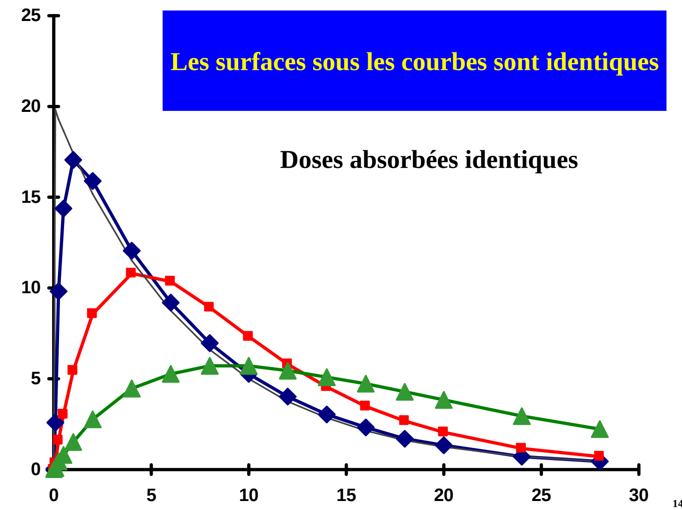
Si absorption totale : La SSC est toujours la même, indépendante de la forme de la courbe.

$$S_{iv} = S_{im} = S_{orale} = \dots$$

Quel que soit : Le mode d'absorption ou le modèle

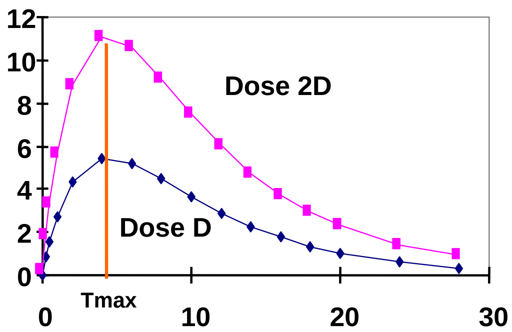
La mesure de SSC → Clairance = D_{abs} /SSC

13



14

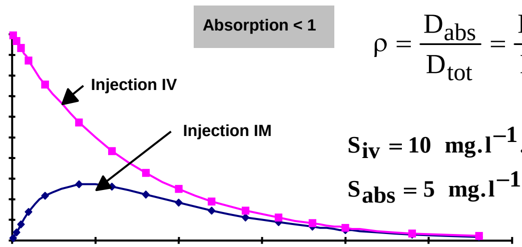
6°) Influence de la dose absorbée



C_{max} dépend de la dose.
Le temps pour atteindre le maximum est toujours le même

15

7°) Mesure du coefficient d'absorption



$$\rho = \frac{D_{abs}}{D_{tot}} = \frac{D_{abs}\,/\,Cl}{D_{tot}\,/\,Cl} = \frac{S_{abs}}{S_{iv}}$$

$S_{iv} = 10 \ \ mg.l^{-1}.h$

$S_{abs} = 5 \ \ mg.l^{-1}.h \qquad \Rightarrow \qquad \rho = 0.5$

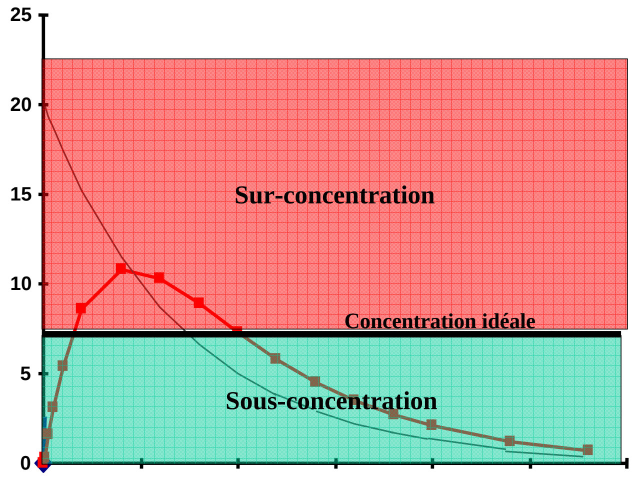
Pour une absorption donnée (cinétique linéaire)

La surface sous la courbe est indépendante :

- **de la vitesse d'administration**
- **du modèle pharmacocinétique**
- **du mode d'administration**

Chapitre 4

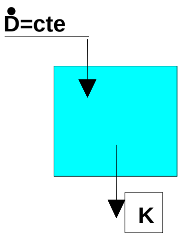
Apport continu dans un compartiment



18

1°) Condition d'équilibre

Apport constant en fonction du temps :
perfusion à débit constant



t = 0 c = 0 ensuite c augmente,
mais la vitesse d'élimination augmente aussi
(si cinétique linéaire)

Le système tend vers un équilibre :

Quantité apportée = Quantité éliminée dans le même temps.

La concentration ne varie plus

Il y a équilibre : C_{eq} (Steady State SS) .

19

q = quantité présente à l'instant t

dq est éliminée pendant dt : $dq = k\ .q.dt$ $\quad \frac{dq}{dt} = k\ .q$

A l'équilibre :

Quantité apportée pendant dt : $\dot{D}\,dt$

= quantité éliminée pendant le même temps : $k\ q_{eq}\ dt$

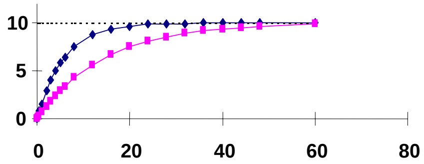
débit de dose $\dot{D} = k\ .q_{eq} = k\ .C_{eq}.V$

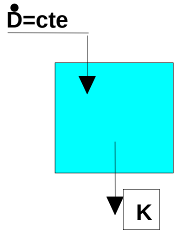
$$\boxed{C_{eq} = \frac{\dot{D}}{\text{clairance}}}$$

clairance = k.V $\qquad \dot{D} = C_{eq}.Cl$

20

2°) Équation de la courbe :





pendant dt : il sort dq_s il entre dq_e

$$dq_e = \dot{D}.dt \qquad dq_s = k.q_{(t)}.dt \quad \text{(cinétique linéaire)}$$

$$q_{(t)} = C_{(t)}.V \qquad dq_{(t)} = dC_{(t)}.V$$

$$\Rightarrow \quad dq_{(t)} = dq_e - dq_s = \dot{D}.dt - k.C_{(t)}.V.dt = dC_{(t)}.V$$

→ dC(t)

21

$$dC_{(t)} = \left(\frac{\dot{D}}{V} - k.C_{(t)}\right).dt$$

$$\dot{D} = C_{eq}.k.V \quad \rightarrow \quad dC = k(C_{eq} - C_{(t)}).dt$$

$$\frac{dc}{C_{eq} - C} = k.dt \qquad \int_0^{\infty} \frac{dc}{C_{eq} - C} = k.\int_0^{\infty} dt$$

. . . . .

$$\boxed{C = C_{eq}.(1 - e^{-kt})}$$

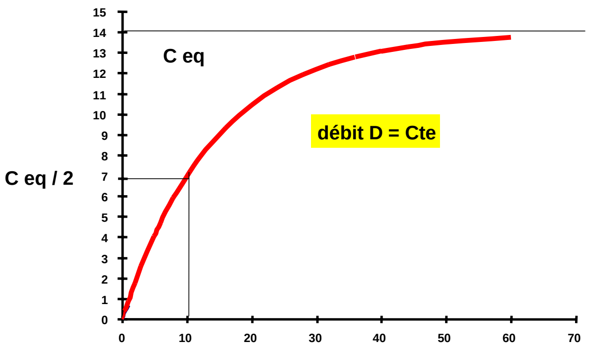
k = constante d'élimination :
indépendante du mode d'administration et de la quantité apportée

k identique à la valeur trouvée avec injection IV (0,693 / $T_{1/2}$)

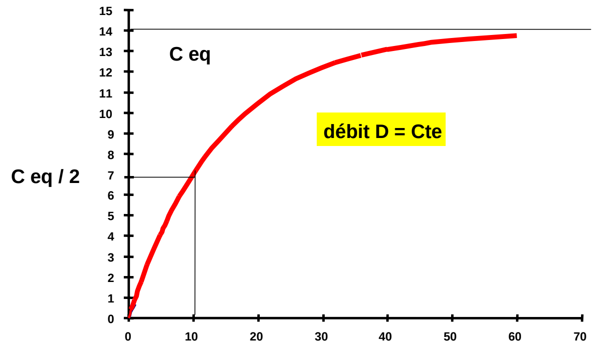
22

si $t = T_{1/2}$

$$C = C_{eq}.\left(1 - e^{-\frac{0,693}{T_{1/2}}.T_{1/2}}\right) = C_{eq}.(1 - 0.5) = \frac{C_{eq}}{2}$$



23

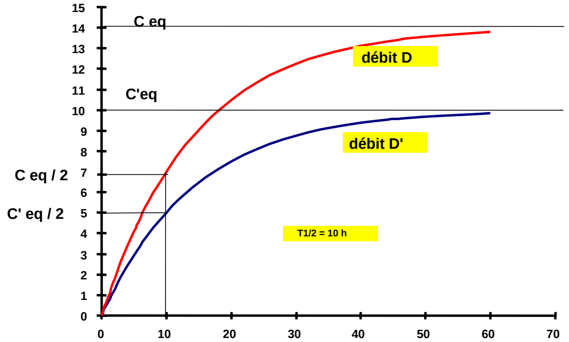


1 $T_{1/2}$	50 % de Ceq
2 $T_{1/2}$	75 %
3 $T_{1/2}$	87,5 %
4 $T_{1/2}$	94 %

Pour l'équilibre : 4,5 ou 5 $T_{1/2}$

24

3°) Influence du débit de perfusion :



Le temps mis pour atteindre une fraction de Ceq est toujours le même

4°) Notion de dose de charge nécessaire :

(Modèle monocompartimental)

Au temps t = 0 on donne :

Une dose de charge D_0 (Bolus) $C_1 = C_0 . e^{-kt}$ $C_0 = D_0 / V$

Une perfusion à débit constant : $C_2 = C_{eq}.(1 - e^{-kt})$

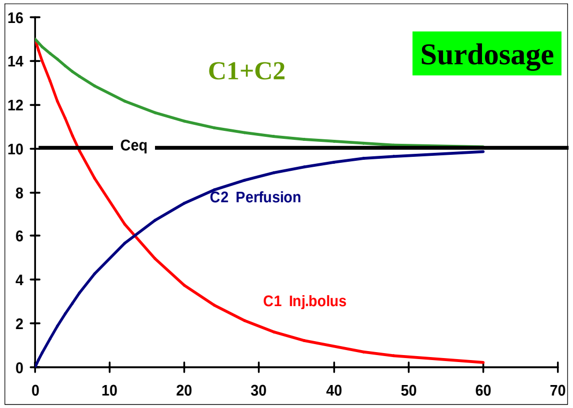
à chaque instant : $C = C_1 + C_2$

$$C = C_0 . e^{-kt} + C_{eq}.(1 - e^{-kt})$$

$$\boxed{C = C_{eq} + (C_0 - C_{eq})\, e^{-kt}}$$

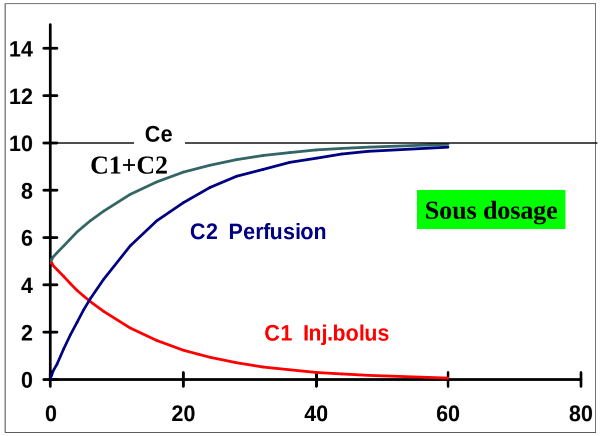
26

Si bolus est tel que $C_0 > C_{eq}$



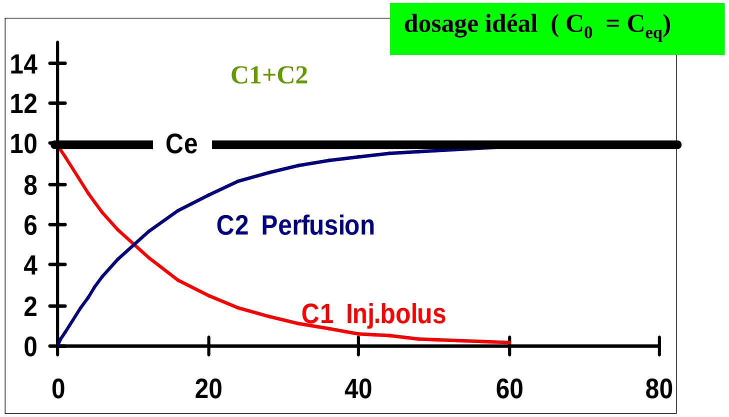
27

Si bolus est tel que $C_0 < C_{eq}$



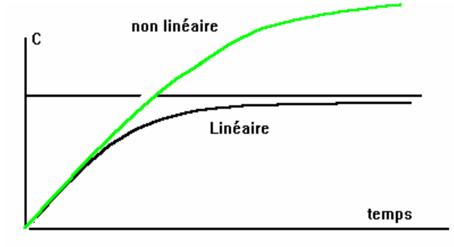
28

Si bolus est tel que $C_0 = C_{eq}$ **On donne $D_0 = C_{eq}.V$**



29

5°) Cas des cinétiques non linéaires :

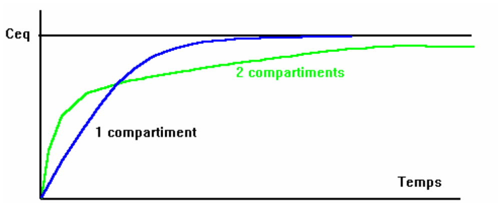


La cinétique ne tend pas vers un plateau de concentration, il y a risque d'accumulation de la substance.

30

6°) Cas de plusieurs compartiments :

(Apport continu dans le compartiment central)



La C_{eq} a la même valeur, mais la vitesse de croissance n'est pas la même.
Lorsque l'équilibre est atteint dans un compartiment, il est atteint dans tous les compartiments.

31

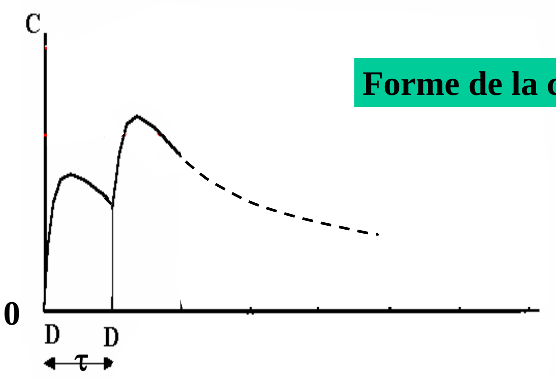
Chapitre 5

Apports répétés et instantanés à l'extérieur d'un compartiment

On apporte une quantité de substance D à t = 0

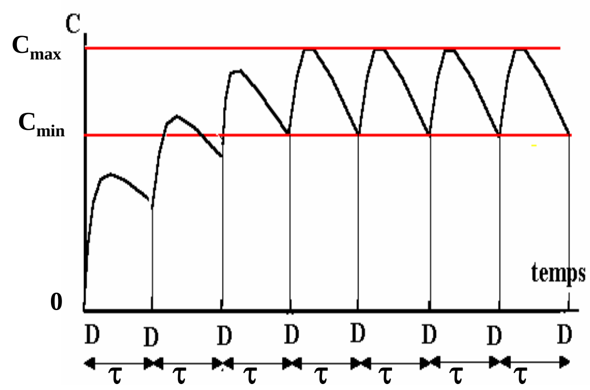
Au temps t = τ on apporte la même quantité

Forme de la courbe

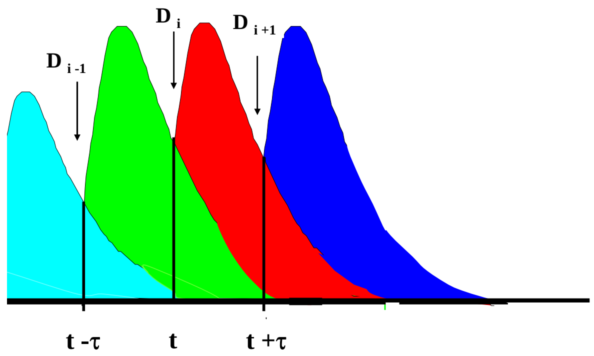


33

On apporte la même quantité de substance D à intervalles de temps identiques .

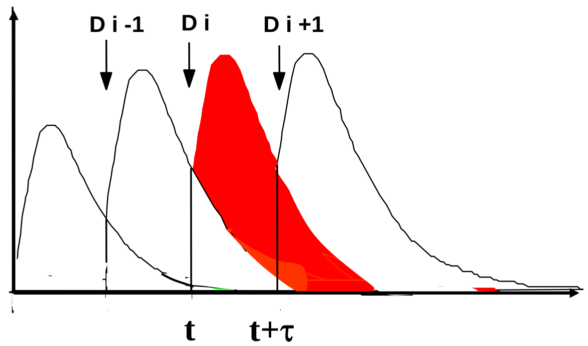


34



35

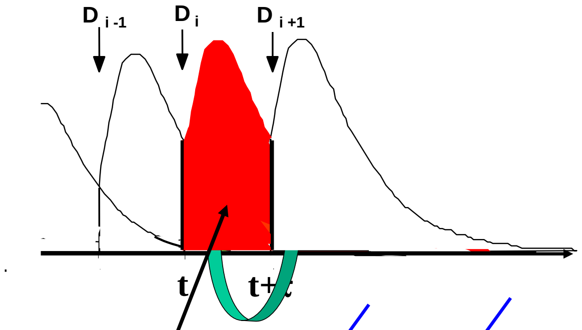
Surface sous la courbe due à D_i



$$S_{Di} = \int_t^\infty C_{D_i}.dt - \int_t^\infty C_{D_{i-1}}.dt$$

36

Surface sous la courbe due à D_i



$$S_{Di} = \int_t^{t+\tau} C_{D_i}.dt + \cancel{\int_{t+\tau}^{\infty} C_{D_i}.dt} - \cancel{\int_t^{\infty} C_{D_{i-1}}.dt}$$

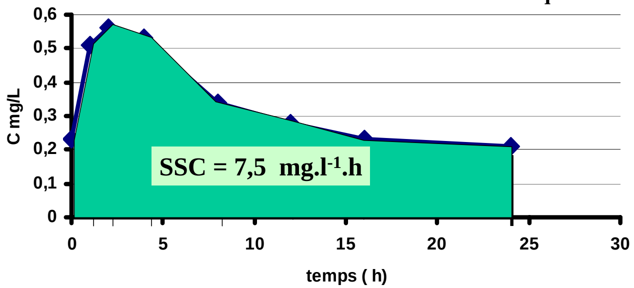
37

$$S_{Di} = \int_t^{t+\tau} C_{D_i}.dt \qquad \text{Clairance} = \frac{D_i}{\int_t^{t+\tau} C_{D_i}.dt}$$

38

Méthadone plasmatique

D_0 = 85 mg
Chaque matin



8 h | 13 h | 18 h | 23 h | 4 h | 8 h

Cl = D_0 / SSC = 11 l/h = 11 / 60 l/mn = 0,183 l/mn

39