

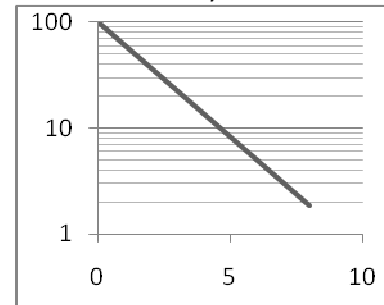
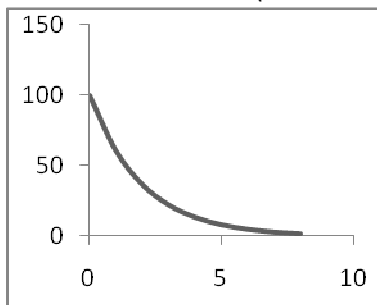
TUTORAT PHYSIQUE : Fiche Daudé n°2 - Analyse compartimentale

1) Apport instantané et unique dans un compartiment :

Equation de Michaelis-Menten : $v = \frac{(V_m \times C)}{(K_m + C)}$

❖ Si $C \ll K_m$: $v = K_{el} \times C$: La cinétique est d'ordre 1 \Leftrightarrow la cinétique est linéaire :

Cinétique linéaire \Leftrightarrow la **vitesse est proportionnelle à la concentration**
(au cours de l'élimination : C diminue donc v diminue).



En coordonnées linéaires, la concentration dans le compartiment suit une décroissance exponentielle.

En coordonnées semi-logarithmiques, la courbe représentant l'évolution de la concentration est une droite décroissante (de pente K_{el}).

On a :

$$C = C_0 \times e^{-kt}$$

avec : $C_0 = D_0 / V$

- Au temps $t = T_{1/2}$, on a $C = C_0 / 2$ et **pour $t = n \times T_{1/2}$, on a $C = C_0 / 2^n$**
 - $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}}$ (avec K_{el} la constante d'élimination)
 - Si $t > 4,5 \cdot T_{1/2}$: $C < 5\% \cdot C_0 \Rightarrow$ on considère que la substance est totalement éliminée du compartiment.

- Dans un système monocompartimental :

$$V_D \text{ (volume de distribution)} = V \text{ (volume du compartiment)}$$

- La **clairance** est le volume épuré de substance par unité de temps :

$$Cl = K_{el} \cdot V \text{ (en L.h}^{-1}\text{)}$$

- La **surface sous la courbe** :

$$SSC = \frac{D_0}{Cl} = \frac{C_0}{K_{el}} \text{ (en g.h.L}^{-1}\text{)}$$

➤ Attention, si la cinétique est linéaire:

- La vitesse dépend de la substance, de l'individu et de la concentration.
- **Cl, K_{el} , $T_{1/2}$: - ne dépendent que de l'individu et de la substance !**
- indépendants du modèle, du mode d'administration, de la dose...
- **SSC dépend de l'individu, de la substance et de la quantité absorbée (dose) !**

❖ **Si $C \gg K_m : v = V_m = \text{constante} : \text{La cinétique est d'ordre 0} \Leftrightarrow \text{la cinétique est non linéaire} :$**

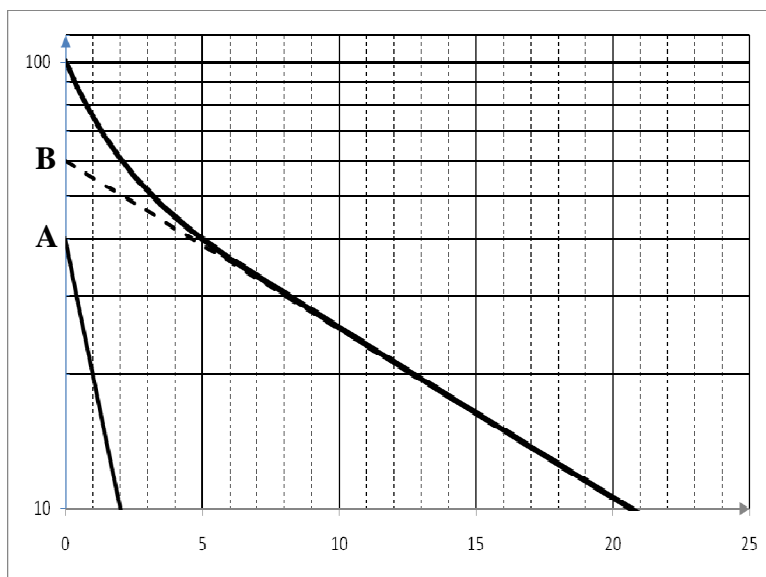
(On ne parle plus de $T_{1/2}$)

On a : $C = C_0 - t \times v$ avec $v = \text{constante}$

✓ **Cas particulier : La cinétique de l'éthanol :**

- Pour C grand ($C > 0,1 \text{ g.L}^{-1}$) : La cinétique est non linéaire (avec $v = 0,15 \text{ g.L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)
- Pour C faible ($C < 0,1 \text{ g.L}^{-1}$) : La cinétique est linéaire (avec $T_{1/2} = 2\text{h}$)

2) Apport instantané et unique dans un modèle à plusieurs compartiments :



En coordonnées semi-logarithmiques, la courbe présente deux parties ; pour un t élevé, C(t) tend vers une droite de pente β , d'ordonnée à l'origine B et d'équation $B \cdot e^{-\beta t}$

On a :

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

$$K_{el} = \frac{A + B}{A/\alpha + B/\beta} \quad SSC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad T_{\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} \quad T_{\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

constante d'élimination

constante de la phase d'absorption

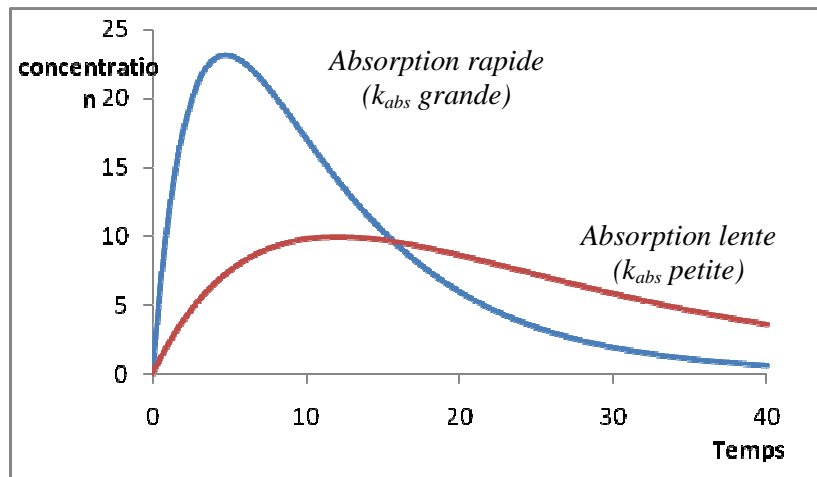
constante de la phase d'élimination

- À $t = 0$ on a : $C_0 = D_0 / V_{\text{central}} = A + B$
- À t élevé, seul intervient $B \cdot e^{-\beta t}$ on a : $C(t) = B \cdot e^{-\beta t}$ car $A \cdot e^{-\alpha t}$ tend vers 0.
- **$Cl = K_{el} \cdot V_1 = \beta \cdot V_D$**
- **Le volume de distribution V_D** = le volume théorique qu'aurait le compartiment central si la concentration avait *partout la même valeur que celle du compartiment central*.

$$V_D \times C_1 = C_1 \times V_1 + C_2 \times V_2$$

3) Apport instantané et unique à l'extérieur d'un compartiment

❖ Courbe de concentration en fonction du temps :



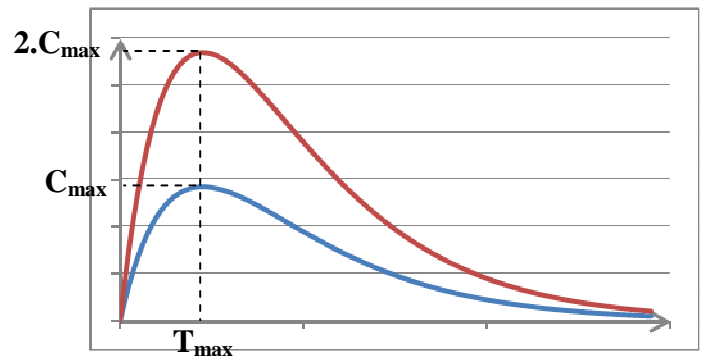
- La concentration maximum (C_{max}) dépend de la dose absorbée, du volume du compartiment central et des constantes d'absorption et d'élimination.

C_{max} **dépend de la dose :**

Si dose $\times 2 \rightarrow C_{max} \times 2$ mais T_{max} constant :

- T_{max} ne dépend que des constantes d'absorption et d'élimination. (cf formule)

+ T_{max} est faible \rightarrow + l'absorption est rapide
 \rightarrow + C_{max} sera grande



- Pour un individu et une substance donnée, la constante d'élimination k_{el} **est la même** (donc Cl aussi), mais la constante d'absorption k_{abs} **peut varier** selon la voie d'apport (rectale, intramusculaire, orale).

❖ Coefficient d'absorption ρ :

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

$0 \leq \rho \leq 1$: Si $\rho = 1$: absorption totale Si $\rho = 0$: absorption nulle

- $\rho = \frac{D_{abs}}{D_{tot}} = \frac{SSC_{abs}}{SSC_{iv}}$
- Pour une absorption donnée, la SSC est **indépendante** :
de la vitesse d'administration - du modèle pharmacocinétique - du mode d'administration

❖ Surface sous la courbe :

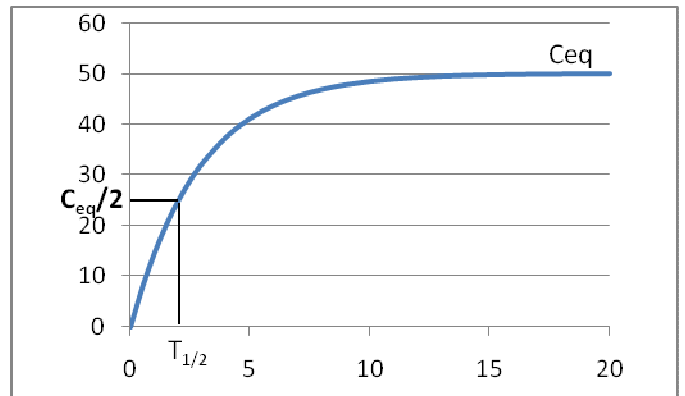
- $SSC = \frac{D_{abs}}{Cl} = \frac{D_0 \cdot \rho}{K_{el} \cdot V}$
- La SSC ne dépend que de la constante d'élimination k_{el} et **non de la constante d'absorption** k_{abs} .
Si l'absorption est totale, la SSC restera la même et sera indépendante du mode d'apport :
 $SSC_{iv} = SSC_{im} = SSC_{orale} \dots$

4) Apport continu dans un compartiment

- Equation de la courbe : $C = C_{eq} \cdot (1 - e^{-kt})$

avec k identique à la valeur trouvée pour une injection IV

(k est indépendant du mode d'administration et de la quantité apportée)



- Perfusion à débit constant : Le système tend vers un **équilibre** C_{eq} : quantité apportée = quantité éliminée

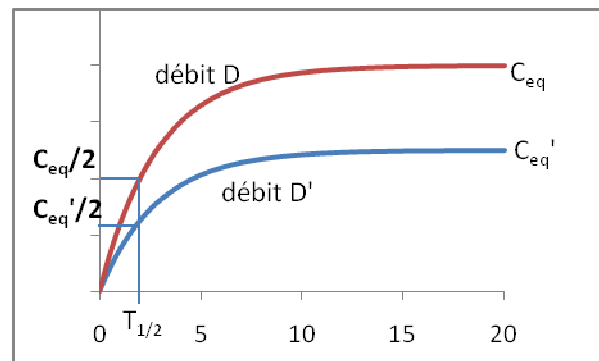
- Concentration à l'équilibre : $C_{eq} = \frac{\text{Débit}}{cl}$

- Demi-vie : Attention à ne pas confondre avec l'apport IV, **ici la concentration augmente** :

1. $T_{1/2} \rightarrow 50\%$ de C_{eq} ; 2. $T_{1/2} \rightarrow 75\%$ de C_{eq} ; 3. $T_{1/2} \rightarrow 87,5\%$ de C_{eq} ; 4. $T_{1/2} \rightarrow 94\%$ de C_{eq}

L'équilibre est considéré atteint au bout de **$4,5 \cdot T_{1/2}$**

Si le débit augmente, C_{eq} augmente mais la demi-vie reste la même. On atteint donc l'équilibre au même moment.

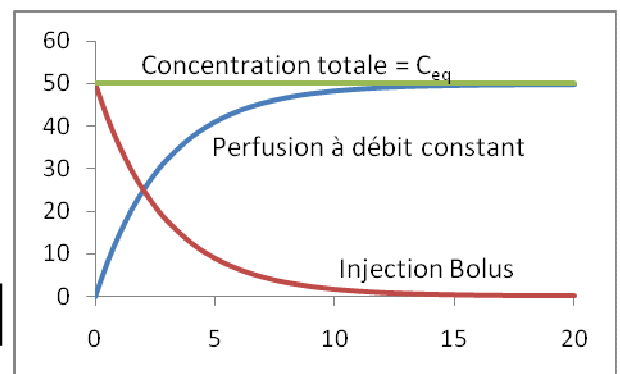


❖ DOSE DE CHARGE NECESSAIRE :

Pour atteindre l'équilibre plus rapidement, on donne :

- Une dose de charge D_0 (bolus IV) : $C_1 = C_0 \cdot e^{-kt}$
- Une perfusion à débit constant : $C_2 = C_{eq} \cdot (1 - e^{-kt})$

⇒ Donc à chaque instant $C = C_1 + C_2 \rightarrow C = C_{eq} + (C_0 - C_{eq}) \cdot e^{-kt}$

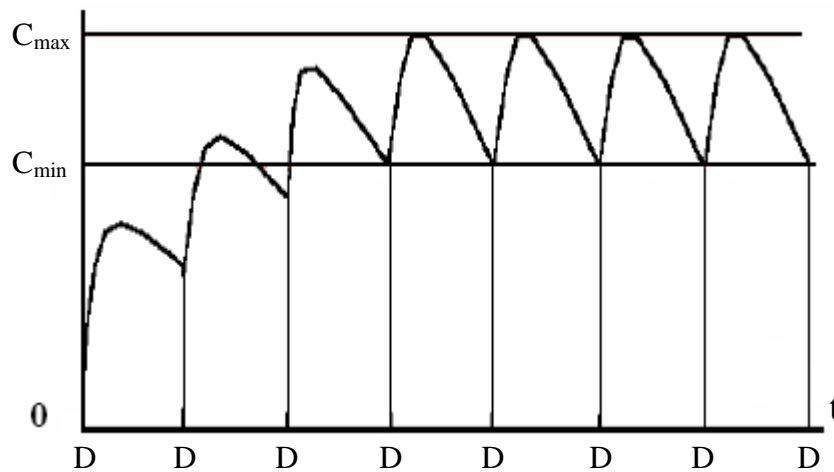


Pour atteindre C_{eq} à $t = 0$, il faut injecter en plus de la perfusion un bolus de charge D_0 tel que $D_0 = C_{eq} \cdot V$

- Dans le cas d'une cinétique non linéaire, la concentration dépasse C_{eq} et il y a risque d'accumulation de la substance.
- Dans le cas d'un modèle à plusieurs compartiments, la C_{eq} reste la même mais la vitesse de croissance varie. Lorsque l'équilibre est atteint dans un compartiment, il est **atteint dans tous les compartiments**.

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

- ❖ Au bout de 4-5 apports, on atteint un **PSEUDO-EQUILIBRE** : la concentration à chaque prise oscille entre C_{\min} et C_{\max} .



❖ Clairance :

- Elle est **constante** et sera toujours la même dès $t = 0$
- En revanche, elle n'est calculable qu'à partir du moment où l'on a atteint le pseudo-équilibre : $Cl = D_0 / SSC$
 - D_0 : dose absorbée à chaque apport
 - SSC : La SSC entre 2 prises consécutives après avoir atteint le pseudo-équilibre.

ATTENTION : la SSC entre deux prises n'est pas la même avant et après le pseudo-équilibre.