

RESUME

CINETIQUE MONOCOMPARTMENTALE

- IV BOLUS

$$C_1 = C_0 \times e^{-kel \times t}$$

◦ C^{TE} D'ELIMINATION

$$kel = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

◦ VOLUME DE DISTRIBUTION

$$V_1 = V_d = \frac{q_0}{C_0} = \frac{DOSE}{C_0}$$

◦ CLAIRANCE TOTALE

$$Cl = \frac{DOSE}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_0}{kel}$$

$$Cl = V_1 \times kel$$

-ADMINISTRATION ORALE

$$C_1 = C_0 \times e^{-kel \times t} - C_0 \times e^{-ka \times t}$$

OU

$$C_1 = C_a \times e^{-kel \times t} - C_b \times e^{-ka \times t}$$

° BIODISPONIBILITE ABSOLUE

$$F = \frac{SSC_{ORALE\ 0 \rightarrow \infty}}{SSC_{IV\ 0 \rightarrow \infty}} \times \frac{DOSE_{IV}}{DOSE_{ORALE}}$$

° CLAIRANCE TOTALE

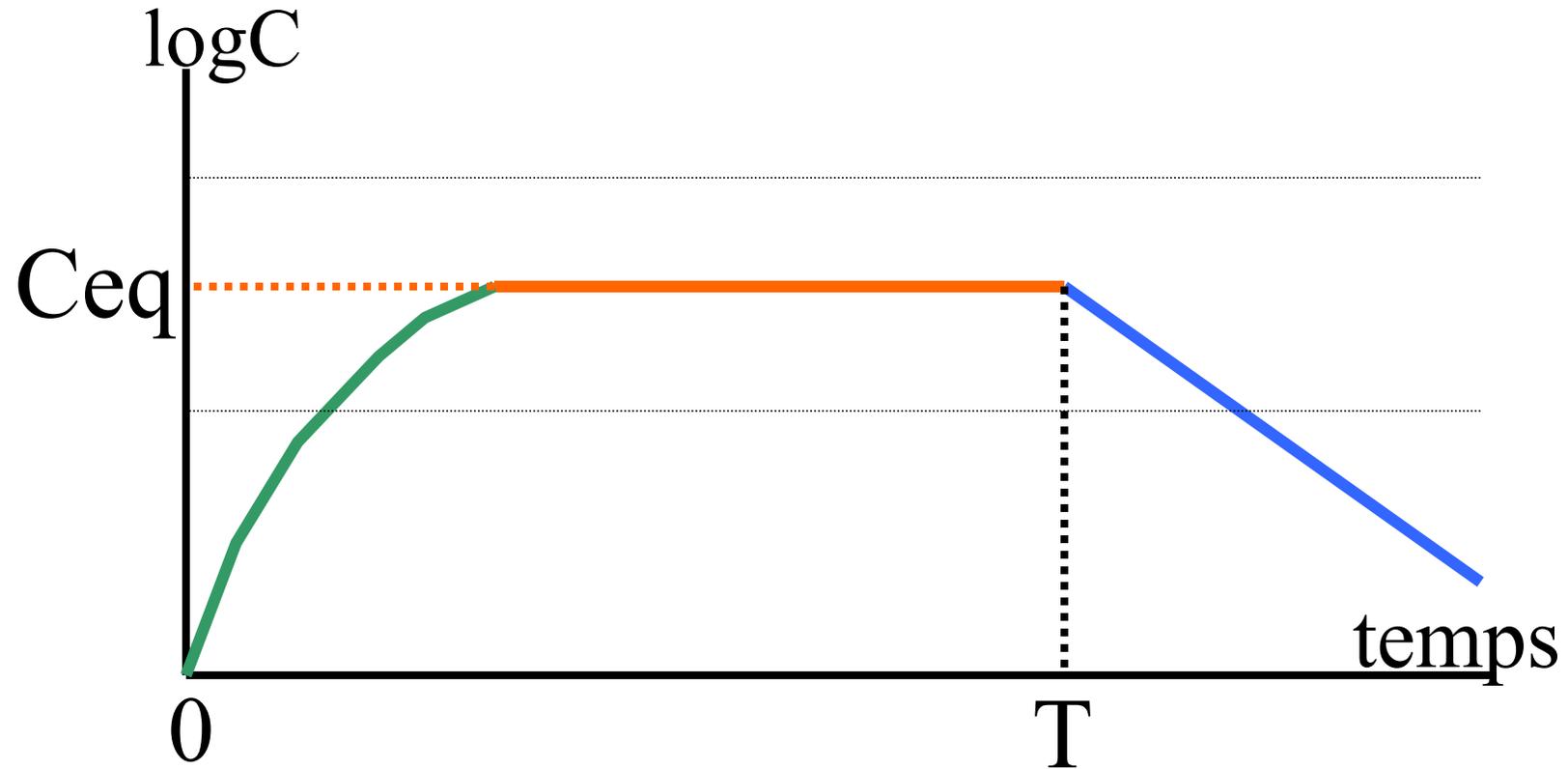
$$Cl = \frac{F \times DOSE}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_0}{kel} - \frac{C_0}{ka}$$

$$Cl = V_1 \times kel$$

- *PERFUSION.V.*

- COURBE :



-A L'EQUILIBRE :

$$C_{eq} = \frac{q_0}{V_1 \times k_{el} \times T}$$

- PERFUSION.V.

- CONCENTRATION A L'EQUILIBRE

$$C_{eq} = \frac{q^0}{T \times V_1 \times kel}$$

-DEBIT DE PERFUSION

$$C_{eq} \times V_1 \times kel = \frac{q^0}{T}$$

- CLAIRANCE TOTALE

$$Cl = V_1 \times kel$$

$$Cl = \frac{q}{T \times C_{eq}}$$

- DELAI POUR L'OBTENTION DE C_{eq}

5 fois la demi-vie \Rightarrow 97% de C_{eq}
7 " " " " \Rightarrow 99% " "

$$f_{eq} = 1 - e^{-0,693 \times n}$$

- DOSE DE CHARGE

A $t=0$

$$\text{DOSE DE CHARGE} = C_{eq} \times V_d$$

APRES RESOLUTION EN CONCENTRATION :

- POUR $0 < t < T$:

$$C_1 = \frac{q_0}{V_1 \times T \times k_{el}} (1 - e^{-k_{el} \times t}) \quad (1)$$

**SI DES PRELEVEMENTS SONT EFFECTUES
AVANT QUE LA C_{eq} SOIT ATTEINTE ON POURRA
ECRIRE A PARTIR DE L'EQUATION (1) :**

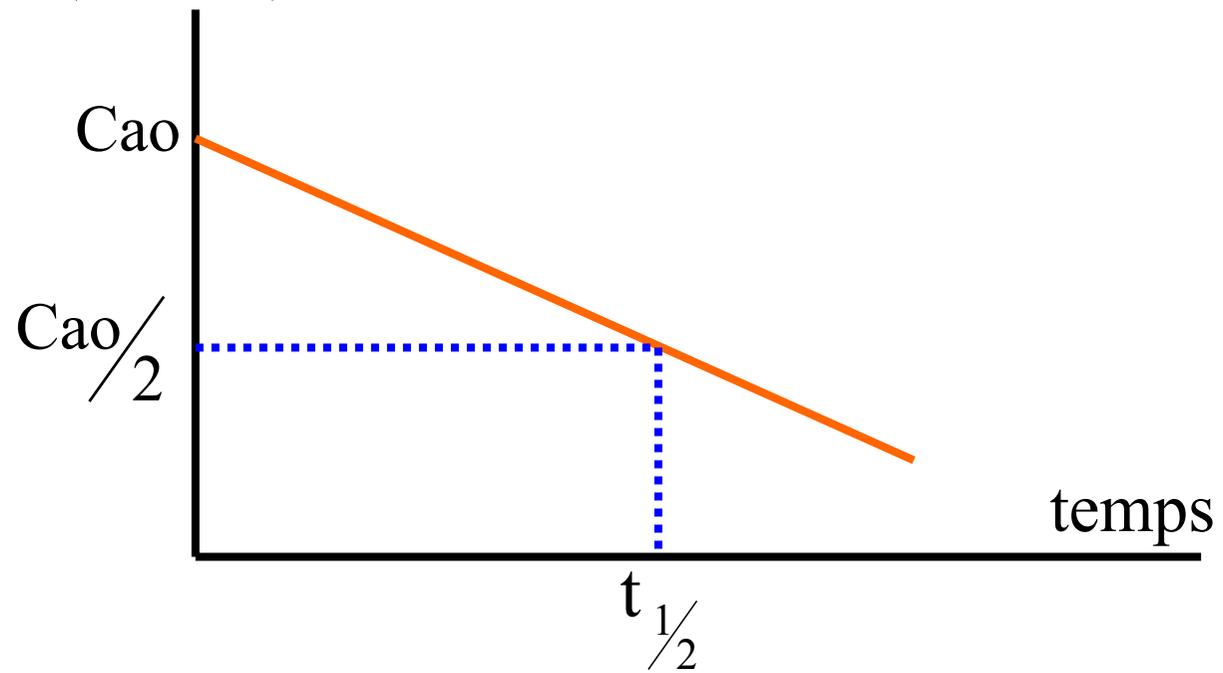
$$C_1 = C_{eq}(1 - e^{-k_{el} \times t}) \quad (2)$$

ET

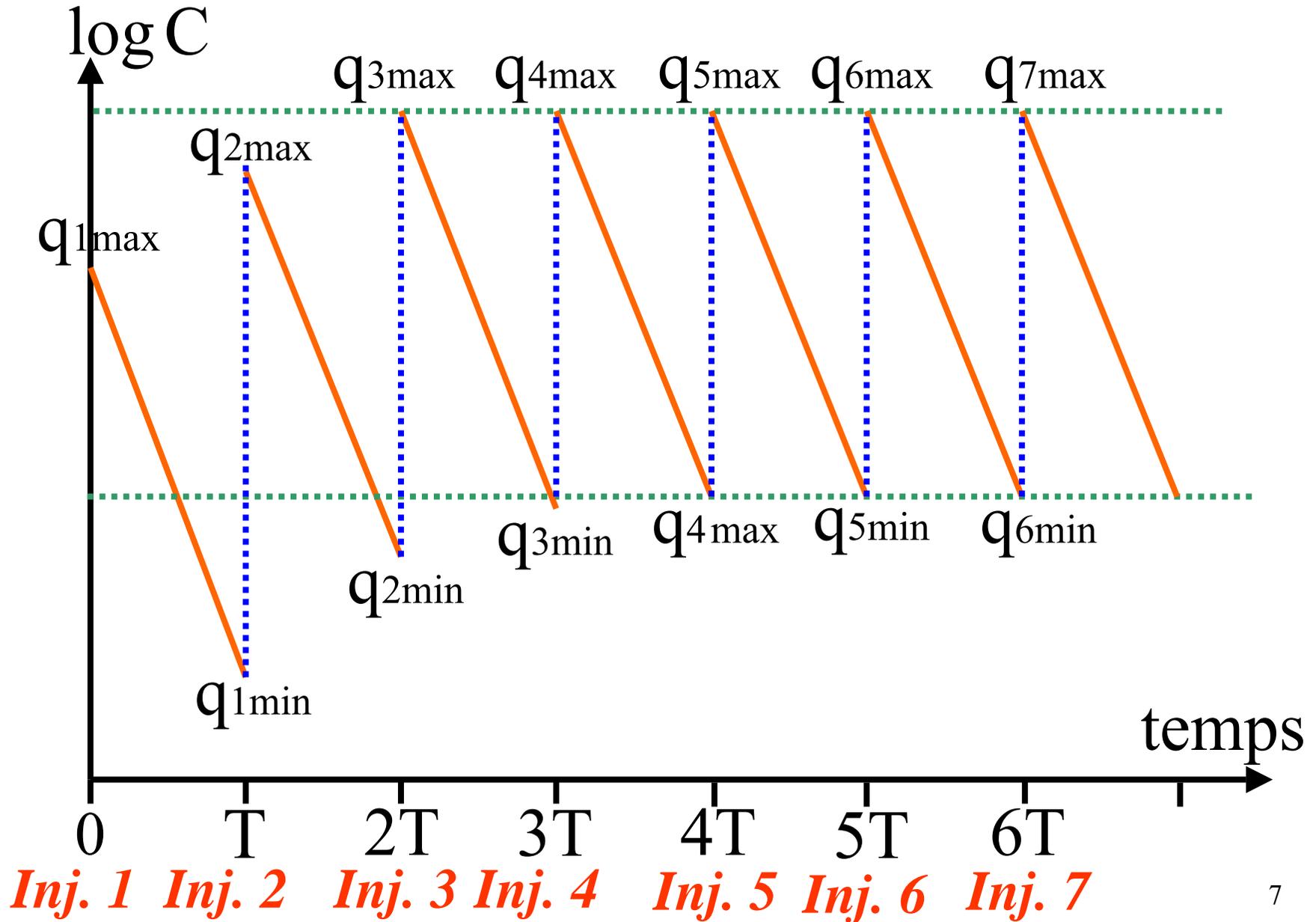
$$C_{eq} - C_1 = C_{eq} \times e^{-k_{el} \times t}$$

- COURBE :

$$\log(C_{\text{eq}} - C_1) = Ca$$



DOSE REPETEEES I.V. :



A $t = nT$ (c.a.d LORSQUE $t \rightarrow \infty$) A L'ETAT D'EQUILIBRE :

$$\frac{C_{\infty \text{MIN}}}{C_{\infty \text{MAX}}} = e^{-kel \times T}$$

LORSQUE L'ETAT D'EQUILIBRE EST ATTEINT LA CONCENTRATION VARIE PENDANT L'INTERVALLE DE TEMPS T (τ) ENTRE $C_{\infty \text{MAX}}$ ET $C_{\infty \text{MIN}}$ DONT LES VALEURS SONT DONNEES PAR LES EQUATIONS SUIVANTES :

$$C_{\infty \text{MIN}} = \frac{q_0}{V_1} \left[\frac{1}{1 - e^{-kel \times T}} \right] e^{-kel \times T}$$

$$C_{\infty \text{MAX}} = \frac{q_0}{V_1} \times \frac{1}{1 - e^{-kel \times T}}$$

EN PRATIQUE LE TEMPS NECESSAIRE POUR ATTEINDRE L'ETAT D'EQUILIBRE **NE DEPEND QUE DE $t_{1/2}$** D'ELIMINATION, IL FAUT ATTENDRE **5 A 7 FOIS $t_{1/2}$** .

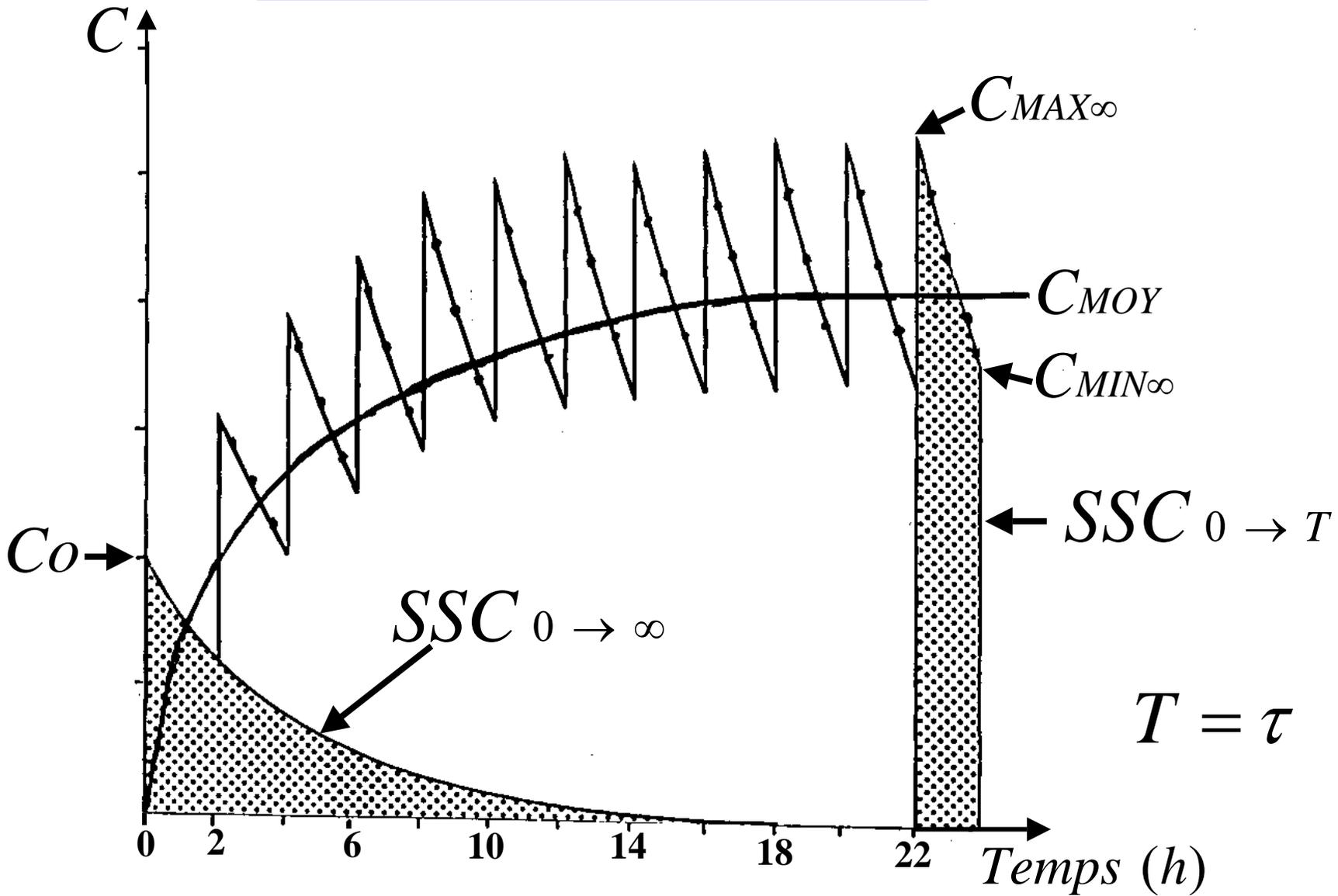
LES VALEURS DES C_{MAX} ET C_{MIN} A L'EQUILIBRE CORRESPONDENT A LA FLUCTUATION EN CONCENTRATION PENDANT L'INTERVALLE T (τ) ON DETERMINE ALORS UNE $C_{MOYENNE}$ A L'EQUILIBRE :

$$C_{MOY} = \frac{\int_0^T C_n \times dt}{T} \quad (1)$$

(1) → SSC A L'EQUILIBRE ENTRE 2 ADMINISTRATIONS ($SSC_{0 \rightarrow T}$) QUI EST ENCORE EGALE A LA $SSC_{0 \rightarrow \infty}$ OBTENUE APRES UNE DOSE UNIQUE:

$$C_{MOY} = \frac{SSC_{0 \rightarrow T}}{T} \quad (A)$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = SSC_{0 \rightarrow T}$$



COMME:

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{SSC} \quad \longrightarrow \quad SSC = \frac{\text{Dose}}{Cl} = \frac{\text{Dose}}{V_1 \times kel}$$

DOSE = q_0

DONC L'EQUATION (A) PEUT S'ECRIRE :

$$C_{MOY} = \frac{q_0}{T \times kel \times V_1}$$

- CLAIRANCE :

$$Cl = \frac{q_0}{T \times C_{MOY}}$$

$$Cl = V_1 \times kel$$

UN RAPPORT ENTRE $C_{\infty\text{MIN}}$ A L'EQUILIBRE ET LA CONCENTRATION $C_{1\text{MIN}}$ OBTENUE APRES UNE SEULE PRISE PERMET D'ESTIMER UN FACTEUR (R**) QUI REPRESENTE L'ACCUMULATION DU MEDICAMENT ETUDIE DANS L'ORGANISME:**

$$R = \frac{C_{\infty\text{MIN}}}{C_{1\text{MIN}}} = \frac{C_{\infty\text{MAX}}}{C_{1\text{MAX}}}$$

DOSE DE CHARGE (DC)

AFIN D'OBTENIR DES LA 1^{ère} ADMINISTRATION L'EQUIVALENCE ENTRE $C_{1\text{MIN}}$ ET $C_{\infty\text{MIN}}$, PAR EXEMPLE, **APRES LA DOSE DE CHARGE ON ADMINISTRE LA DOSE D'ENTRETIEN q_0**

$$C_{1\text{MIN}} = \frac{DC}{V_1} e^{-kel \times T}$$

$$C_{\infty\text{MIN}} = \frac{q_0}{V_1} \left[\frac{1}{1 - e^{-kel \times T}} \right] e^{-kel \times T}$$

DONC

$$\frac{DC}{V_1} \times e^{-kel \times T} = \frac{q_0}{V_1} \left[\frac{1}{1 - e^{-kel \times T}} \right] e^{-kel \times T}$$

$$DC = q_0 \left[\frac{1}{1 - e^{-kel \times T}} \right] = q_0 \times R$$

- DOSE REPETEE I.V.

$$\frac{C_{\text{MIN}\infty}}{C_{\text{MAX}\infty}} = e^{-k_{el} \times T}$$

◦ **CONCENTRATION MOYENNE**

$$C_{\text{MOY}} = \frac{q_0}{T \times V_1 \times k_{el}}$$

$$C_{\text{MOY}} = \frac{SSC_{0 \rightarrow T}}{T}$$

◦ **CLAIRANCE**

$$Cl = V_1 \times k_{el}$$

$$Cl = \frac{q_0}{T \times C_{\text{MOY}}}$$

$$Cl = \frac{q_0}{SSC_{0 \rightarrow T}}$$

° **AVEC UNE FORME ORALE**

° **CLAIRANCE**

$$Cl = \frac{F \times q_0}{SSC_{0 \rightarrow T}}$$

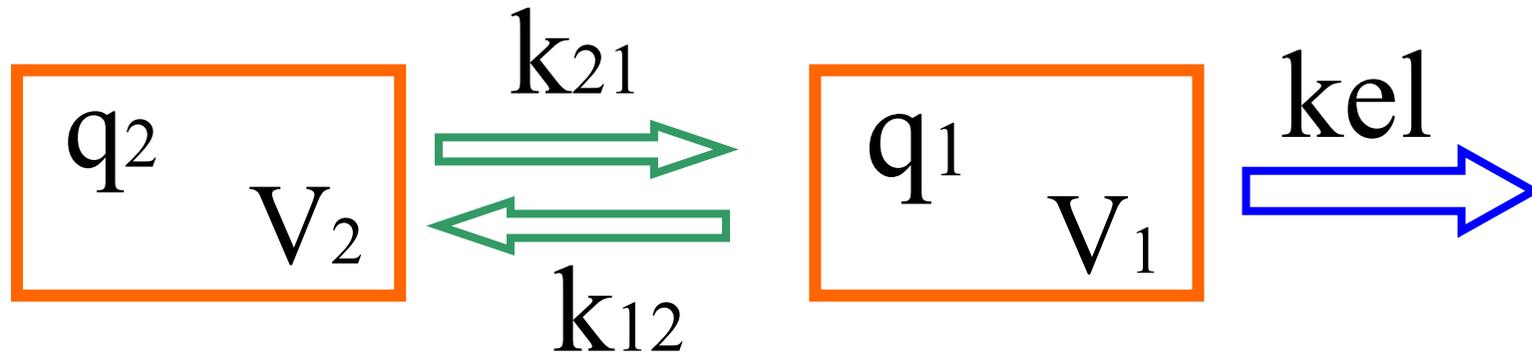
° **CONCENTRATION MOYENNE**

$$C_{MOY} = \frac{F \times q_0}{T \times V_1 \times k_{el}}$$

MODELE A DEUX COMPARTIMENTS

- ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE

A $t = 0$ ON INJECTE UNE QUANTITE q_0 DE MEDICAMENT.



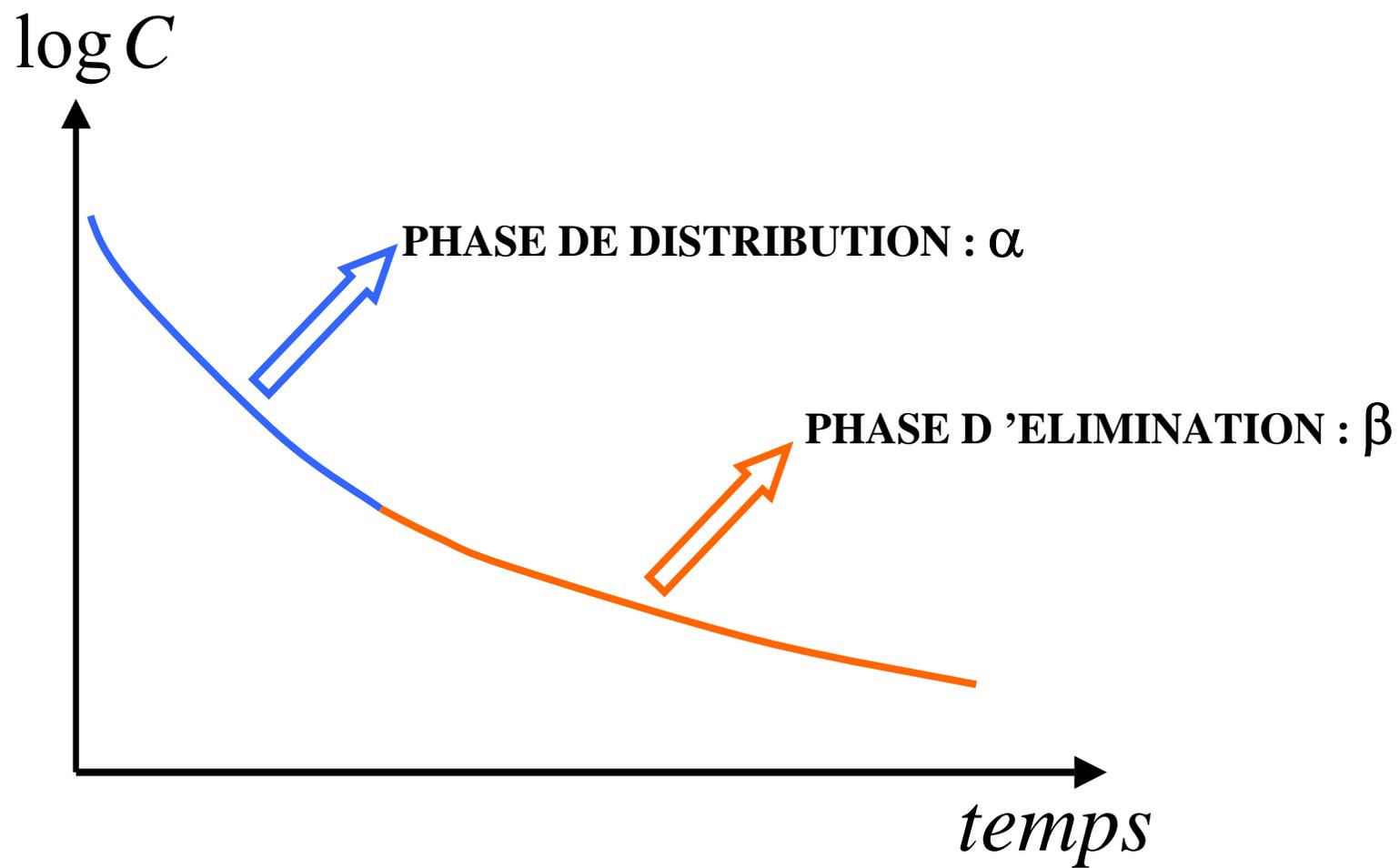
ON SUPPOSE 2 COMPARTIMENTS INTER-CONNECTES :

LE COMPARTIMENT **SANGUIN** ET UN COMPARTIMENT **TISSULAIRE**.

ECHANGES ENTRE LES COMPARTIMENTS REGIS

PAR DES Ctes : k_{12} ET k_{21}

- COURBE :



BILAN :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dq_1}{dt} = -(k_{e1} + k_{12}) \times q_1 + k_{21} \times q_2 \\ \frac{dq_2}{dt} = k_{12} \times q_1 - k_{21} \times q_2 \end{array} \right.$$

APRES RESOLUTION :

$$C_1 = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$$

CINETIQUE BICOMPARTIMENTALE

- I.V. BOLUS

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

α = Phase de distribution

β = Phase d'élimination

- C^{tes} DE LA PHASE D'ELIMINATION ET DE DISTRIBUTION

$$\beta = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(\beta)}$$

$$\alpha = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(\alpha)}$$

- VOLUME DE DISTRIBUTION DU COMPARTIMENT 1

$$V_1 = \frac{q_0}{A + B}$$

- CLAIRANCE

$$Cl = \frac{\text{DOSE}}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

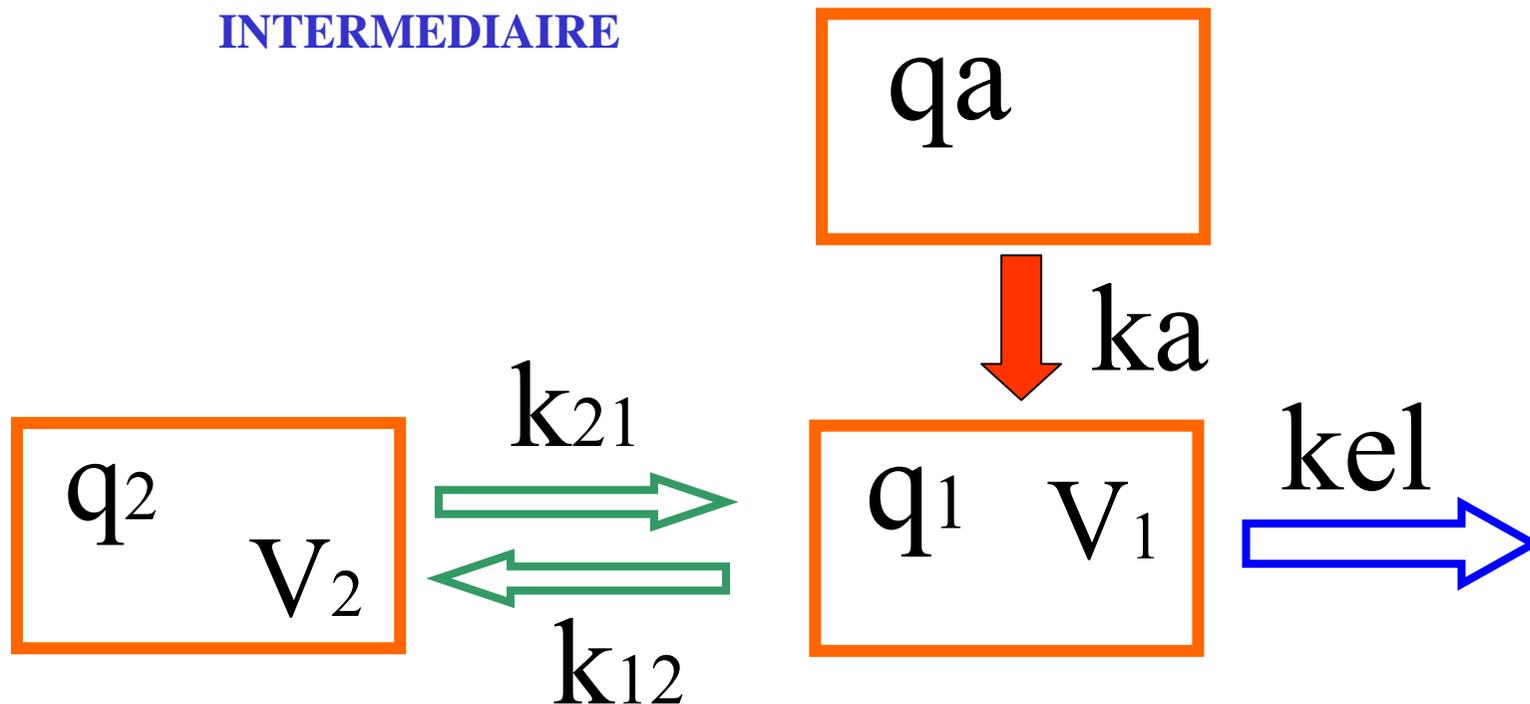
$$Cl = V_1 \times k_{el}$$

$$Cl = V_2 \times \beta$$

MODELE A DEUX COMPARTIMENTS

- ADMINISTRATION ORALE

LA DOSE q_0 EST PLACÉE DANS UN COMPARTIMENT INTERMEDIAIRE



ECHANGES ENTRE LE COMPARTIMENT SANGUIN ET UN COMPARTIMENT TISSULAIRE.

ECHANGES ENTRE LES COMPARTIMENTS REGIS
PAR DES Ctes : k_{12} ET k_{21}

- FORME ORALE

$$C = -D \times e^{-ka \times t} + A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$$

ka = Phase d'absorption

α = Phase de distribution

β = Phase d'élimination

- C^{tes} DE LA PHASE D'ELIMINATION, DE DISTRIBUTION, D'ABSORPTION

$$\beta = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(\beta)}$$

$$\alpha = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(\alpha)}$$

$$ka = \frac{\ln 2}{t_{1/2}(ka)}$$

- CLAIRANCE

$$Cl = \frac{F \times DOSE}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = -\frac{D}{ka} + \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

- PERFUSION I.V.

- CONCENTRATION A L'EQUILIBRE

$$C_{eq} = \frac{q_0}{T \times Cl}$$

- APRES ARRÊT DE LA PERFUSION

$$C = R \times e^{-\alpha \times (t-T)} + S \times e^{-\beta \times (t-T)}$$

°(t-T) = TEMPS APRES L'ARRÊT DE LA PERFUSION

CLAIRANCE RENALE

Fraction , % de la clairance totale

°MECANISMES MIS EN JEU:

1-En utilisant la clairance de filtration :

$$Cl_F = DFG \times f_e$$

- Si $Cl_R > Cl_F \Rightarrow$ Filtration ; Sécrétion > Réabsorption
- Si $Cl_R < Cl_F \Rightarrow$ Filtration ; Réabsorption > Sécrétion

2- Par comparaison avec le rapport d'excrétion (R_{ex}) :

$$R_{ex} = \frac{Cl_R}{Cl_F}$$

$R_{ex} = 1 \Rightarrow$ Filtration uniquement et/ou $S = R$

$R_{ex} < 1 \Rightarrow$ Filtration et $R > S$

$R_{ex} > 1 \Rightarrow$ Filtration et $S > R$

LA FRACTION EXCRETEE DANS LES URINES PEUT ÊTRE DONNEE PAR LA RELATION :

$$f_u = \frac{kr}{kel} = \frac{Qu^\infty}{D}$$

I- CINETIQUES NON LINEAIRES

LA VITESSE D'ELIMINATION VARIE EN FONCTION DE LA DOSE ADMINISTREE.

LA RELATION ENTRE LA **SSC** ET LA **DOSE** N'EST **PAS LINEAIRE**.

PAR EXEMPLE NON LINEARITE **SI SATURATION DES PROCESSUS ENZYMATIQUES DE BIOTRANSFORMATION**.

-SI CONCENTRATIONS **ELEVEES** LA VITESSE DE BIOTRANSFORMATION DEVIENT **STABLE** ET NE **VARIE PLUS** EN FONCTION DE LA CONCENTRATION.

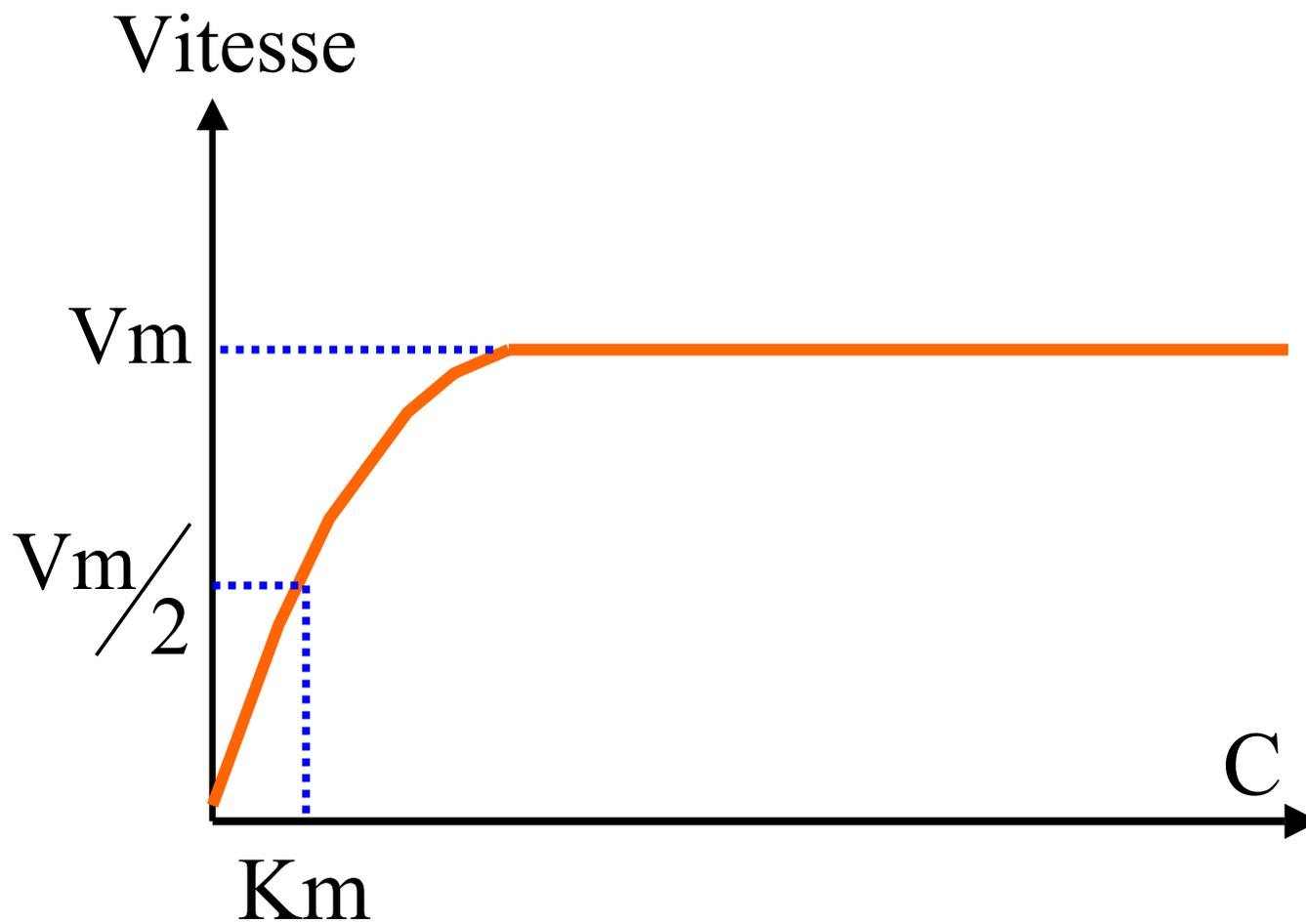
PEUT S'EXPRIMER A L'AIDE DE L'EQUATION DE MICHAELIS-MENTEN :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_m \times C}{K_m + C}$$

V_m = VITESSE D'ELIMINATION MAXIMALE (ENZYMES SATUREES)

K_m = Cte DE MICHAELIS-MENTEN (CORRESPOND A LA CONCENTRATION QUI DONNE UNE VITESSE = $V_m / 2$)

- GRAPHE :



POUR DES CONCENTRATIONS $< K_m$ ON PEUT NEGLIGER C AU DENOMINATEUR :

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m \times C}{K_m}$$

EN MULTIPLIANT PAR V (VOLUME DE DISTRIBUTION) :

$$-\frac{dC}{dt} \times V = \frac{V_m}{K_m} \times C \times V$$

$$-\frac{dC}{dt} \times V = \frac{dQ}{dt} = \text{Vitesse} \qquad \frac{V_m}{K_m} = \text{Cte} = k$$


$$-\frac{dQ}{dt} = C \times V \times k$$

CLAIRANCE:

$$Cl = \frac{\text{VITESSE}}{\text{CONCENTRATION}} = \frac{dQ/dt}{C} = V \times k$$

DONC SI $C < K_m$ LA CLAIRANCE EST Cte:

 **CINETIQUE LINEAIRE**

POUR DES CONCENTRATIONS $\gg K_m$ ON PEUT NEGLIGER K_m AU DENOMINATEUR :

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m \times C}{C} = V_m$$

EN MULTIPLIANT PAR V (VOLUME DE DISTRIBUTION) :

$$-\frac{dC}{dt} \times V = -\frac{dQ}{dt} = V_m \times V$$

CLAIRANCE:

$$Cl = \frac{\text{VITESSE}}{\text{CONCENTRATION}} = \frac{dQ/dt}{C} = \frac{V_m \times V}{C}$$

DONC SI $C \gg K_m$ LA CLAIRANCE VARIE EN FONCTION DE C:



CINETIQUE NON LINEAIRE

-EVOLUTION DE LA C_{lh} EN FONCTION DU Q_h

$E_h > 0,7$: C_{lh} DEBIT DEPENDANTE, $C_{lh} \approx Q_h$

$E_h \leq 0,3$: C_{lh} DEBIT INDEPENDANTE

-EVOLUTION DU E_h EN FONCTION DU Q_h

LORSQUE $Q_h \uparrow$ $E_h \downarrow$

$E_h > 0,7$: E_h DEBIT INDEPENDANT

$E_h \leq 0,3$: E_h DEBIT DEPENDANT



CLAIRANCE INTRINSEQUE

= REFLET DE LA CAPACITE DES HEPATOCYTES A ELIMINER UNE SUBSTANCE EN DEHORS DE TOUTE INFLUENCE DU DEBIT SANGUIN HEPATIQUE.

ELLE DEPEND :

- DU COEFFICIENT DE PARTAGE DE LA SUBSTANCE ENTRE LES HEPATOCYTES ET LE SANG.
- DE LA TAILLE DU FOIE .
- DE LA SOMME DES ACTIVITES ENZYMATIQUES .



$$Cl_{INT} = \frac{Q_H \times E_H}{(1 - E_H)}$$

OU

$$Cl_{INT} = \frac{Cl_H \times Q_H}{(Q_H - Cl_H)}$$

POUR UN MEDICAMENT **ELIMINE PRINCIPALEMENT PAR BIOTRANSFORMATION** LORSQUE LA Cl_{INT} EST FAIBLE ET TRES $< A Q_H$, LA Cl_H EST **PEU MODIFIEE** PAR DES **VARIATIONS DE Q_H** .

ON PEUT ECRIRE :

$$Cl_H = Cl_{INT}$$

SI UN MEDICAMENT **EST LIE** AUX **PROTEINES PLASMATIQUES** Cl_H **VARIE EN FONCTION DE f_e** (FRACTION LIBRE) CAR C 'EST LA **FORME LIBRE** QUI PEUT **DIFFUSER** VERS LES HEPATOCYTES.

ON PEUT ECRIRE :

$$Cl_{INT} = f_e \times Cl'_{INT}$$

Cl'_{INT} = CL INTRESEQUE DE LA FORME LIBRE

PLUS f_e EST ELEVEE, PLUS Cl_H EST GRANDE ET Cl_{INT} VARIE PEU OU PAS.

SI Cl_{INT} TRES $> A Q_H$ (E_H ELEVE) ON PEUT ECRIRE :

$$Cl_H \cong Q_H$$

DANS CE CAS LE TAUX DE FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES N 'AFFECTE PAS LA CLAIRANCE HEPATIQUE.