

LES MODELES BICOMPARTIMENTAUX

Administration du principe actif par voie IV et sous la forme d'un bolus

Pierre-Louis Toutain

Alain Bousquet-Mélou

UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales INRA, ENVT

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Avril 2008

Les modèles bicompartimentaux

Le modèle mono-compartimental est rare et son utilisation relève du souci de simplification dans l'analyse des données ou encore de l'inaptitude de certaines modalités d'administration (comme la voie extravasculaire) à mettre en évidence l'existence d'une phase de distribution dans la cinétique plasmatique d'un médicament.

En général, après une administration par voie IV sous la forme d'un bolus (en moins de 20 secondes), la décroissance des concentrations plasmatiques se fait en au moins 2 phases : une phase initiale de décroissance rapide et ensuite une phase de décroissance plus lente (fig.1). La première phase s'explique par la distribution rapide du médicament dans l'organisme c'est-à-dire par son transfert du plasma vers le secteur extravasculaire. Ce transfert met en jeu des mécanismes physiologiques tels que les débits sanguins dans les différents organes. Parvenu dans les secteurs périphériques, le médicament va revenir vers le plasma, et ce retour est nommé "redistribution".

Distribution et redistribution sont des phénomènes d'échanges qui peuvent être décrits par des constantes de vitesse de transfert de premier ordre (constante de temps). Après un certain délai le système va atteindre un état d'équilibre (dynamique) c'est-à-dire que les quantités de médicament qui vont quitter le plasma pour se distribuer dans les secteurs périphériques seront équilibrées par les quantités de médicament qui reviennent des secteurs périphériques vers le plasma. On parle d'un pseudo-équilibre de distribution. A partir de l'atteinte de cet équilibre, le seul facteur qui va permettre une décroissance des concentrations plasmatiques du médicament est son élimination qui est gouvernée par les clairances des organes épurateurs. Cette seconde phase de décroissance met en jeu des mécanismes moins rapides que ceux qui sous-tendent les phénomènes de distribution (ce qui veut dire que les clairances de distribution sont plus grandes que les clairances d'élimination, voir plus loin).

Pour traduire, sous forme de modèle, ces différents événements physiologiques, on représente l'organisme avec deux compartiments (figure 2): un compartiment central de volume V_c et un compartiment périphérique (volume V_T). Ces deux

compartiments échangent le médicament selon des phénomènes gouvernés par des vitesses de premier ordre, décrits par des constantes de transfert notées K_{12} (du compartiment central ou compartiment 1 au compartiment périphérique ou compartiment 2) et K_{21} (du compartiment périphérique au compartiment central).

L'élimination se modélise par une constante de vitesse de premier ordre notée K_{10} et elle se fait exclusivement à partir du compartiment central. Cela se justifie par la vision anatomo-physiologique de l'organisme. Les deux principaux organes épurateurs sont le foie et le rein. Etant très irrigués (respectivement 30 et 20% du débit cardiaque), ils sont immédiatement en équilibre avec les concentrations sanguines et ils appartiennent physiologiquement au compartiment central (figure 3).

Ce modèle bi-compartimental n'est donc pas totalement "empirique" c'est-à-dire choisi uniquement parce qu'il a comme solution une équation bi-exponentielle mais aussi parce qu'il prend en compte les données anatomiques et physiologiques.

Il est à noter que deux autres modèles bi-compartimentaux sont possibles (fig.4). Le modèle 2 diffère du modèle précédent par le fait que l'élimination se fait à partir du compartiment périphérique qui ici est assimilé à un organe épurateur (ex. le foie). Les modèles 1 et 2 ne sont pas distinguables à partir des seules concentrations plasmatiques et leurs analyses conduisent à estimer des paramètres différents pour le volume de distribution et le temps moyen de résidence mais à une même clairance. Ce modèle ne sera pas étudié.

Le troisième modèle, plus compliqué, présente une élimination à partir des deux compartiments. Ici pour estimer les paramètres d'élimination (K_{20} , K_{10}), il convient d'avoir des informations extra-plasmatiques par exemple des concentrations urinaires si la modélisation postule que K_{10} correspond à la clairance rénale et que K_{20} correspond à la clairance hépatique.

Analyse des données (modèle 1)

Le modèle 1 peut être décrit par 2 équations différentielles exprimant les variations des quantités de médicament dans le compartiment central et le compartiment périphérique (équations 1 et 2) :

$$\frac{dX_c}{dt} = -(K_{10} + K_{12}) \times X_c + K_{21} \times X_p \quad \text{Eq. 1}$$

$$\frac{dX_p}{dt} = K_{12} \times X_c - K_{21} \times X_p \quad \text{Eq. 2}$$

avec

X_p : quantité de médicament dans le compartiment périphérique

X_c : quantité de médicament dans le compartiment central

K_{12} , K_{21} et K_{10} : les constantes de transfert de premier ordre.

La solution de ce système d'équations différentielles est (Equation 3):

$$X_c = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{\alpha - \beta} \exp(-\alpha t) + \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{\alpha - \beta} \exp(-\beta t) \quad \text{Eq. 3}$$

avec :

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{10}$$

$$\alpha\beta = K_{12} \times K_{10}$$

Les concentrations plasmatiques sont décrites par l'équation qui incorpore le volume de distribution V_c :

$$C(t) = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} \exp(-\alpha t) + \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} \exp(-\beta t) \quad \text{Eq. 4}$$

Avec V_c , le volume de distribution du compartiment central.

Pour simplifier l'écriture de l'équation 4, posons :

$$A = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)}$$

L'évolution des concentrations plasmatiques peut être décrite par l'équation 5:

$$C(t) = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t) \quad \text{Eq. 5}$$

ou encore en utilisant un autre jeu de symboles (Equation 6):

$$C(t) = Y_1 \exp(-\lambda_1 t) + Y_2 \exp(-\lambda_2 t) \quad \text{Eq. 6}$$

avec λ_i (lambda) les constantes de temps.

Les paramètres de l'équation intégrée (A , α , B , β) sont appelés macroconstantes et les paramètres du système d'équations différentielles (V_c , K_{10} , K_{12} , K_{21}) sont appelés microconstantes du modèle.

Par convention d'écriture, $\alpha > \beta$ et $\lambda_1 > \lambda_2$; il en découle que pour un temps suffisamment grand, les concentrations plasmatiques sont décrites par l'équation 7:

$$C(t) = B \exp(-\beta t) \quad \text{Eq. 7}$$

c'est-à-dire une simple mono-exponentielle. Après transformation logarithmique $C(t)$ évolue selon une droite. Cela veut dire qu'en représentation semi-logarithmique, l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps décroît selon une droite dont la pente est β (voir fig.1).

Sur un plan pratique, l'estimation des paramètres (A, α, B, β) décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques est réalisée par régression non-linéaire. Il est également possible d'estimer ce paramètre par régression linéaire à partir des logarithmes népériens des concentrations. Cette approche nécessite de calculer dans un premier temps B et β (à partir de la droite terminale) puis A et α avec le vecteur des concentrations des "résiduelles". Ensuite, les microconstantes du modèle bi-compartmental sont calculables à partir des équations suivantes :

$$V_c = Dose / (A+B)$$

$$K_{21} = (A\beta + B\alpha) / (A+B)$$

$$K_{10} = \alpha\beta / K_{21}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - (K_{10} + K_{21})$$

Une alternative à cette approche consiste à estimer directement les microconstantes ($V_c, K_{10}, K_{12}, K_{21}$). Cette méthode nécessite une étape d'intégration numérique du système d'équations différentielles.

Quantité de médicament dans le compartiment périphérique

La quantité de médicament dans le compartiment périphérique est décrite par l'équation 8:

$$X_p = \frac{K_{12} \times X_0}{\beta - \alpha} \exp(-\alpha t) + \frac{K_{12} \times X_0}{\alpha - \beta} \exp(-\beta t) \quad \text{Eq. 8}$$

ou encore l'équation 9

$$X_p = \frac{K_{12} \times X_0}{\alpha - \beta} [\exp(-\beta t) - \exp(-\alpha t)] \quad \text{Eq. 9}$$

lorsque t devient grand alors (Equation 10):

$$X_p = \frac{K_{12} \times X_0}{\alpha - \beta} [\exp(-\beta t)] \quad \text{Eq. 10}$$

Lorsque le temps devient grand (par rapport à α) la décroissance de la quantité de médicament dans le compartiment périphérique se fait de façon strictement parallèle à celle du plasma (même pente β).

Signification physiologique de β , α et K_{10}

Une distinction claire doit être faite entre K_{10} (la constante de vitesse d'élimination du médicament à partir du compartiment central) et β la constante globale d'élimination du médicament à partir de la totalité de l'organisme.

Les déterminants physiologiques de K_{10} sont la clairance plasmatique (Cl) et le volume du compartiment central :

$$K_{10} = \frac{\text{Clairance plasmatique}}{\text{Volume du compartiment central}}$$

K_{10} exprime la capacité des organes épurateurs à éliminer le médicament à partir du compartiment central.

A la différence de K_{10} , β reflète l'élimination du médicament pendant la phase terminale (lorsque le pseudo-équilibre de distribution est atteint) et β aura deux déterminants physiologiques : la clairance plasmatique (comme pour K_{10}) et le volume de distribution du médicament dans l'organisme (V_{area}) qui est plus grand que V_c .

En effet, quelles que soient les performances des organes épurateurs (c'est-à-dire la valeur de la clairance plasmatique), le médicament ne peut être éliminé que s'il est présent dans le compartiment central. S'il se trouve localisé à la périphérie, il n'est pas éliminable. On comprend donc que plus le volume du compartiment 2 (secteur périphérique) est grand, plus l'élimination globale du médicament sera lente, et cela quelle que soit la valeur de la clairance plasmatique (et de K_{10}).

En fait, β dépend de K_{10} , K_{12} et K_{21} . Il est trivial de démontrer que :

$$\beta = fc \times K_{10}$$

$$\text{avec } fc = \frac{X_c}{X_c + X_p}$$

Ce qui veut dire que β sera toujours inférieur à K_{10} et ce n'est que dans le cas d'un modèle monocompartimental que $K_{10} = \beta$

L'expression analytique de β reflète ses déterminants physiologiques (Equation 11) :

$$\beta = \frac{1}{2} \left[(K_{12} + K_{21} + K_{10}) - \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - 4K_{21} \times K_{10}} \right] \quad \text{Eq. 11}$$

L'équation 11 nous montre que β est une constante de temps "hybride" qui dépend de K_{10} (élimination à partir du compartiment central), K_{12} (distribution du compartiment 1 vers le compartiment 2) et K_{21} (redistribution du compartiment 2 vers le compartiment 1). A ce titre, β et le temps de demi-vie qui est égal à $0.693/\beta$, sont des paramètres "hybrides" dans le sens où ils dépendent de plusieurs facteurs physiologiques. L'équation 11 indique également que si K_{21} tend vers 0, alors β va tendre vers K_{21} . Cela veut dire que si le phénomène de redistribution est très lent, il deviendra le facteur limitant et K_{21} va "contrôler" β . Tout se passe comme si le compartiment périphérique perfusait lentement le compartiment central avec une réserve de médicament.

Exercice d'application pour le modèle 1

Soit un médicament administré par voie IV (bolus) à la dose de 10 mg/kg. Le tableau 1 précise les valeurs observées pour les concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/mL}$).

Tableau 1

Rang	Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)
1	0	160
2	0.1	152
3	0.2	144
4	0.3	137
5	0.5	124
6	1	98
7	1.5	79
8	2	66
9	3	49
10	4	40
11	6	31.5
12	9	25.7
13	12	22
14	16	18
15	20	14.7

Questions

- 1) Représenter graphiquement l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (coordonnées arithmétiques et semi-logarithmiques).
- 2) Ajuster les données avec une équation biexponentielle (prendre les 4 dernières valeurs pour calculer β)
- 3) Calculer le temps de demi-distribution et le temps de demi-élimination
- 4) Calculer K_{12} , K_{21} , K_{10}
- 5) Calculer V_c , V_{area} , V_{ss} , les 3 volumes de distribution
- 6) Calculer la clairance corporelle et la clairance de distribution.

Solution : (obtenue avec Excel)

1) **Q1** : La figure 5 montre en coordonnées semi-logarithmiques les données du tableau 1. L'inspection visuelle des données montre que les 4 derniers points sont sur la phase terminale. Ils seront utilisés pour calculer la pente de la phase terminale.

2) **Q2** : Pour calculer la pente de la phase terminale, calculer les logarithmes népériens des 4 dernières concentrations et avec l'outil de régression linéaire d'Excel, calculer des paramètres de la droite de régression (tableau 2). Par régression linéaire, on estime la pente à 0.0507 h^{-1} et l'ordonnée à l'origine à 3.7014 soit après exponentiation à $Y_2 = \exp^{3.7014} = 40.504 \text{ } \mu\text{g/mL}$ (voir le tableau 3 donnant les résultats d'Excel). L'équation de la phase terminale est donc : $Y_2 \exp(-\lambda_2 t) = 40.504 \exp(-0.0507 \times t)$

Cette équation doit être résolue pour tous les temps de la colonne 1 du tableau 2 pour donner les concentrations prédites de la colonne 4 du tableau 2. Par exemple pour le temps 0.2h la concentration prédite est :

$$C(0.2h) = 40.504 \exp(-0.2 \times 0.0507) = 40.09 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

Ensuite, le vecteur des résidus est calculé (ex. pour le temps 0.2h le résidu est $R = 144 - 40.09 = 103.91 \text{ } \mu\text{g/mL}$)

A partir du vecteur des résidus (colonne 5 du tableau 2) on va pouvoir calculer, après une transformation logarithmique, les paramètres de la droite initiale correspondants à la phase de distribution, soit :

$$\ln Y_1 = 4.790 \text{ et } \lambda_1 = 0.7114 \text{ h}^{-1} \text{ et après exponentiation } Y_1 = 120.32 \text{ } \mu\text{g/mL.}$$

L'équation finale décrivant les concentrations plasmatiques du tableau 1 est donc :

$$C(t) = 120.3 \exp(-0.711 \times t) + 40.5 \exp(-0.0507 \times t)$$

3) **Q3** : Calcul des temps de demi-distribution et de demi-vie

Le temps de demi-distribution : $t_{1/2} \lambda_1 = Ln_2 / 0.7114 = 0.968h$

Le temps de demi-vie de la phase terminale : $t_{1/2} \lambda_2 = Ln_2 / 0.0507 = 13.67h$

4) **Q4** : Calcul des microconstantes

$$K_{21} = \frac{Y_1 \lambda_2 + Y_2 \lambda_1}{Y_1 + Y_2} = 0.218 h^{-1}$$

$$K_{10} = \lambda_1 \lambda_2 / K_{21} = 0.167 h^{-1}$$

$$K_{12} = \lambda_1 + \lambda_2 - K_{21} - K_{10} = 0.382 h^{-1}$$

5) **Q5** : Calculs des différents volumes de distribution (voir le cours)

$$V_c = Dose / (Y_1 + Y_2) = 0.062 L / kg \text{ avec } Y_1 + Y_2 = 161 \mu g / mL$$

Remarque : $AUC = \frac{Y_1}{\lambda_1} + \frac{Y_2}{\lambda_2} = 968 \mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$

$$V_{area} = \frac{Dose}{AUC \times \lambda_2} = 0.170 L / kg$$

6) **Q6** : Calcul de la clairance corporelle et de la clairance de distribution

La clairance corporelle (voir le cours sur la clairance).

$$Cl = \frac{Dose}{AUC} = 0.0103 L / kg / h \text{ ou } 0.17 \text{ mL} / kg / \text{min}$$

La clairance de distribution (Cld)

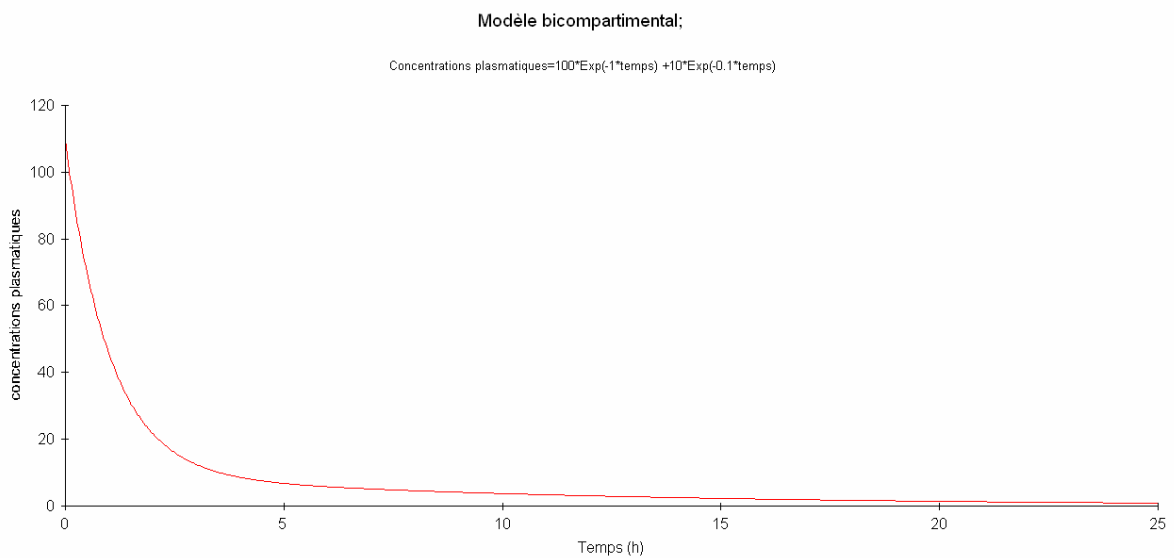
$$Cld = K_{12} V_c = K_{21} V_p = 0.065 L / kg / h$$

Figure 1 : Evolution des concentrations plasmatiques (axe Y) en fonction du temps (h) (axe X) pour un médicament hypothétique. Les données ont été simulées avec l'équation : $C(t) = 100 \exp(-1t) + 10 \exp(-0.1t)$

A: présentation en coordonnées arithmétiques

B: présentation en coordonnées semi-logarithmiques (échelle log de Y). On notera que cette dernière présentation permet de bien distinguer les 2 phases de la disposition de ce médicament avec une phase initiale de distribution (pente $\lambda_1 = 1 \text{ h}^{-1}$) et une seconde phase plus lente d'élimination (pente $\lambda_2 = 0.1 \text{ h}^{-1}$)

A



B

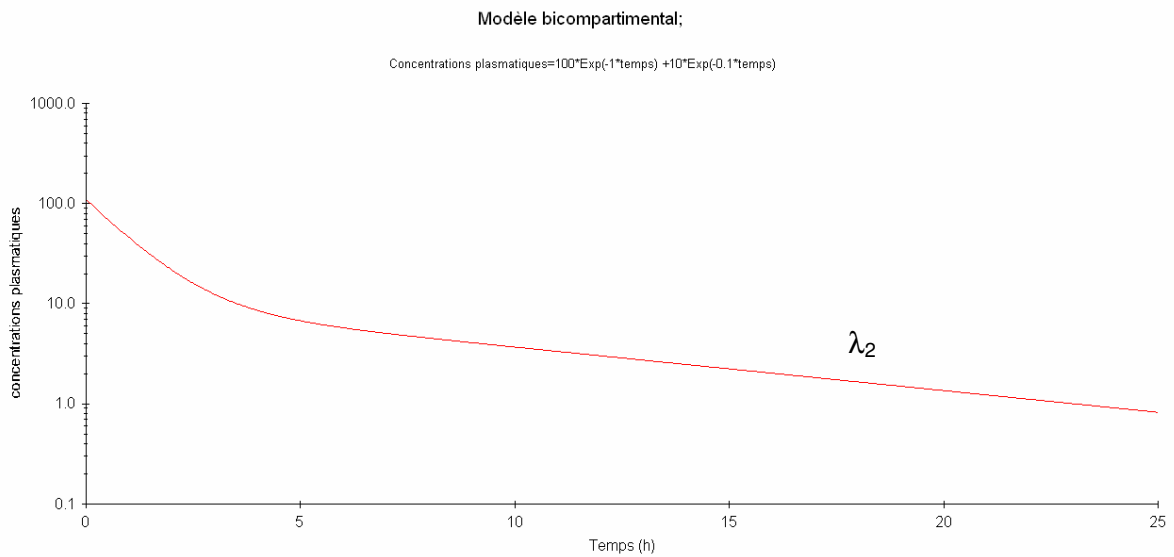


Figure 2:

Représentation d'un modèle bi-compartimental avec élimination à partir du compartiment central. K_{10} est la constante de vitesse d'élimination de premier ordre. K_{12} et K_{21} sont les constantes d'échange de premier ordre entre le compartiment 1 et le compartiment 2. La dimension des constantes de vitesse est T^{-1} .

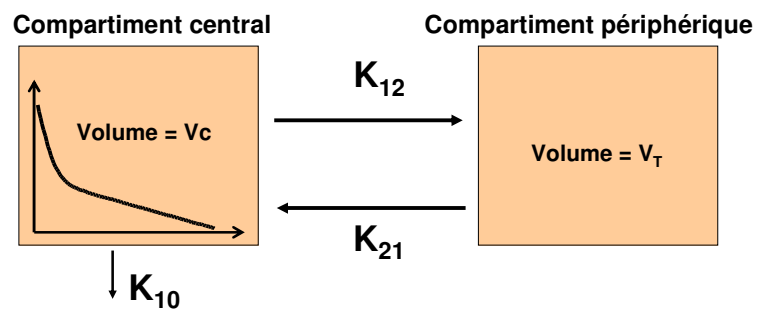


Figure 3

Modèle bi-compartmental. Interprétation physiologique du modèle bi-compartmental. L'élimination (K_{10}) se fait à partir du compartiment central car le foie et le rein appartiennent physiologiquement au compartiment central (temps d'équilibration des concentrations très rapide ou quasi instantané entre le sang, le foie et les reins). Le compartiment périphérique modélise l'ensemble des tissus qui n'appartiennent pas au compartiment central c'est-à-dire ceux dont l'irrigation est moindre et le temps d'équilibration avec le sang plus lent.

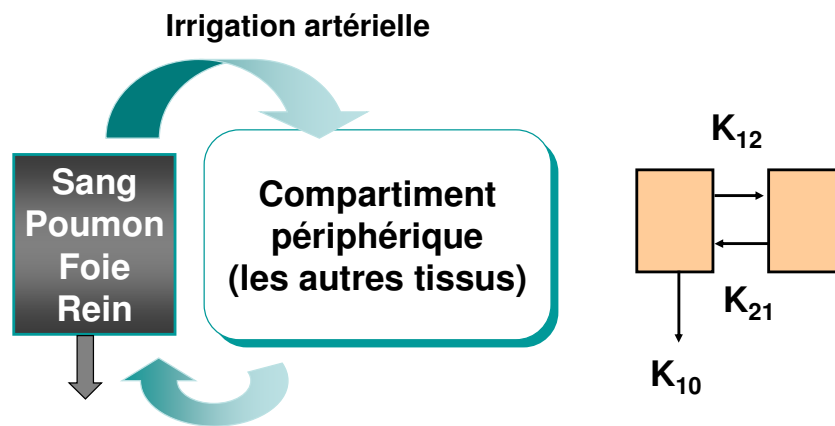


Figure 4 : Les trois modèles bi-compartimentaux.

$$C(t) = Y_1 \exp(-\lambda_1 t) + Y_2 \exp(-\lambda_2 t)$$

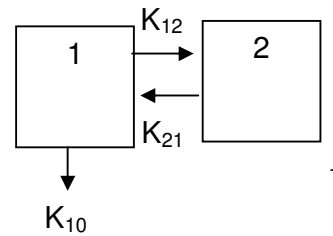
1- Elimination à partir du seul compartiment central

$$K_{21} = \frac{Y_1 \lambda_2 + Y_2 \lambda_1}{Y_1 + Y_2}$$

$$K_{10} = \lambda_1 \lambda_2 / K_{21}$$

$$K_{12} = \lambda_1 + \lambda_2 - K_{21} - K_{10}$$

Modèle 1



2- Elimination à partir du seul compartiment périphérique

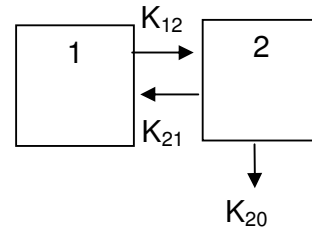
$$A = (Y_1 \lambda_2 + Y_2 \lambda_1) / (Y_1 + Y_2)$$

$$K_{12} = \lambda_1 + \lambda_2 - A$$

$$K_{20} = \lambda_1 \lambda_2 / K_{12}$$

$$K_{21} = A - K_{20}$$

Modèle 2



3- Elimination à partir des compartiments périphérique et central

Modèle 3

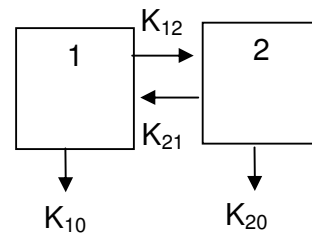


Figure 5: représentation graphique des données du tableau 1 par Excel selon une échelle semi-logarithmique.

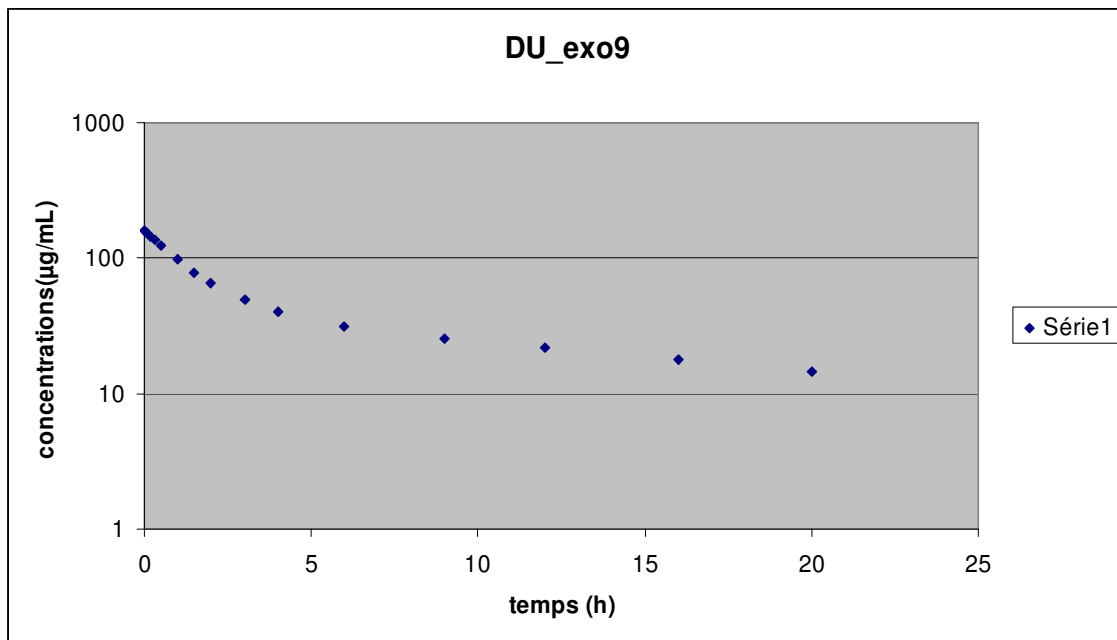


Tableau 2: Analyse avec Excel des données du tableau 1

Temps (1)	Concentrations (2)	LN (3)	concentrations prédites (4)	Résidus (5)	LN résidus (6)
0	160		40.5	119.5	4.78331637
0.1	152		40.29518465	111.704815	4.71585981
0.2	144		40.09140508	103.908595	4.64351162
0.3	137		39.88865606	97.1113439	4.5758582
0.5	124		39.48622884	84.5137712	4.43691449
1	98		38.49783377	59.5021662	4.08601272
1.5	79		37.53417961	41.4658204	3.72486948
2	66		36.59464705	29.405353	3.38117673
3	49		34.78554664	14.2144534	2.65425929
4	40		33.06588129	6.93411871	1.93645397
6	31.5		29.87738902	1.62261098	
9	25.7	3.24649099	25.66176072	0.03823928	
12	22	3.09104245	22.04094752	0.04094752	
16	18	2.89037176	17.99514455	0.00485545	
20	14.7	2.68784749	14.69198305	0.00801695	

Colonne 1: temps (h)

Colonne 2 : concentrations ($\mu\text{g/mL}$)

Colonne 3 : Ln des dernières concentrations servant au calcul des paramètres de la pente terminale (Y_2 et λ_2)

Colonne 4 : vecteurs des valeurs prédites par la droite de régression calculée avec les 4 derniers points de la colonne 3

Colonne 5 : résidus : concentrations obtenues en soustrayant les valeurs de la colonne 4 (concentration prédites) aux valeurs de la colonne 2 (concentrations observées)

Colonne 6 : vecteur du Ln des résidus servant au calcul de la phase initiale (Y_1 et λ_1)

Tableau 3 : calcul de régression effectué avec Excel sur les 4 derniers points du tableau 1 après une transformation logarithmique

RAPPORT DÉTAILLÉ

<i>Statistiques de la régression</i>	
Coefficient de détermination multiple	0.99998304
Coefficient de détermination R^2	0.99996607
Coefficient de détermination R^2	0.99994911
Erreur-type	0.00173146
Observations	4

ANALYSE DE VARIANCE

	<i>Degré de liberté</i>	<i>Somme des carrés</i>	<i>Moyenne des carrés</i>	<i>F</i>	<i>Valeur critique de F</i>
Régression	1	0.17672368	0.17672368	58948.2155	1.6964E-05
Résidus	2	5.9959E-06	2.9979E-06		
Total	3	0.17672967			

	<i>Coefficients</i>	<i>Erreur-type</i>	<i>Statistique t</i>	<i>Probabilité</i>	<i>Limite inférieure pour seuil de confiance = 95%</i>	<i>Limite supérieure pour seuil de confiance = 95%</i>	<i>Limite inférieure pour seuil de confiance = 95.0%</i>	<i>Limite supérieure pour seuil de confiance = 95.0%</i>
Constante	3.70141827	0.00309909	1194.35798	7.0102E-07	3.68808396	3.71475257	3.68808396	3.71475257
Variable X 1	-0.05070036	0.00020882	242.792536	1.6964E-05	-0.05159885	-0.04980187	-0.05159885	-0.04980187