

# **LES MODELES BI-COMPARTIMENTAUX :**

## **Administration par perfusion intraveineuse**

**Pierre-Louis Toutain**

**Alain Bousquet-Mélou**

UMR181 Physiopathologie et Toxicologie Expérimentales INRA, ENVT

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Avril 2008

L'administration sous la forme d'une perfusion continue d'ordre zéro, conduit à décrire l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps avec l'équation 1 :

$$C(t) = \frac{K_0(K_{21} - \alpha)(1 - e^{-\alpha T_{perf}})}{V_c \times \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{K_0(\beta - K_{21})(1 - e^{-\beta T_{perf}})}{V_c \times \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad \text{Eq. 1}$$

avec  $T_{perf}$ , le temps de perfusion,  $V_c$ , le volume du compartiment central,  $\alpha$  et  $\beta$  les constantes de temps décrivant la décroissance des concentrations plasmatiques pendant les phases de distribution et d'élimination et  $K_{21}$ , la constante de transfert du compartiment périphérique (2) vers le compartiment central (1).  $K_0$  est la constante d'ordre zéro donnant le débit de perfusion.

Pendant la perfusion,  $t = T_{perf}$  et on peut démontrer que (Equation 2):

$$C(t) = \frac{K_0}{V_c \times K_{10}} \left[ 1 + \frac{(\beta - K_{10})}{\alpha - \beta} e^{-\alpha t} + \frac{(K_{10} - \alpha)}{\alpha - \beta} e^{-\beta t} \right] \quad \text{Eq.2}$$

Pour  $t$  qui tend vers l'infini, les concentrations plasmatiques tendent vers (Eq. 3) :

$$C(t) \approx \frac{K_0}{V_c \times K_{10}} = \frac{K_0}{Cl} = \frac{K_0}{V_{area} \times \beta} \quad \text{Eq. 3}$$

$C(t)$  est à une concentration constante (à l'équilibre) notée  $C_{ss}$  qui ne dépend que du taux de perfusion ( $K_{10}$ ) et de la clairance.

Inversement, une clairance peut se déterminer aisément à l'équilibre en divisant le taux de perfusion par la concentration à l'équilibre ( $C_{ss}$ ) (Eq.4)

$$Cl = \frac{K_0}{C_{ss}} \quad \text{Eq. 4}$$

### **Evolution des concentrations après l'arrêt de la perfusion**

A partir de l'arrêt de la perfusion  $T_{perf}$  de l'équation 1 devient une constante et on peut ré-écrire l'équation 1 en terme de temps de post-perfusion noté  $T_{postperf}$ .

On peut démontrer :

$$C(t) = \frac{K_0(K_{21} - \alpha)(e^{-\alpha T_{perf}} - 1)}{V_c \times \alpha(\alpha - \beta)} e^{-\alpha T_{postperf}} + \frac{K_0(\beta - K_{21})(e^{-\beta T_{perf}} - 1)}{V_c \times \beta(\alpha - \beta)} e^{-\beta T_{postperf}} \quad \text{Eq.5}$$

En posant :

$$R = \frac{K_0(K_{21} - \alpha)(e^{-\alpha \times T_{perf}} - 1)}{Vc \times \alpha(\alpha - \beta)} \quad \text{et} \quad S = \frac{K_0(\beta - 21)(e^{-\beta \times T_{perf}})}{Vc \times \beta(\alpha - \beta)}$$

On peut réécrire l'équation 5 par l'équation 6

$$C(t) = R \times e^{-\alpha \times T_{postperf}} + S \times e^{-\beta \times T_{postperf}} \quad \text{Eq. 6}$$

C'est-à-dire qu'à l'arrêt de la perfusion les concentrations plasmatiques diminuent en montrant, comme pour le bolus IV, deux phases de pentes  $\alpha$  et  $\beta$ .

Il existe des relations entre R et S (les termes pré-exponentiels de la post-perfusion) et A et B, les intercepts des phases de distribution et d'élimination qui sont observées après un bolus IV.

En se rappelant que (Eq.7)

$$A = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{Vc(\alpha - \beta)} \quad \text{Eq.7}$$

et que

$$B = \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{Vc(\alpha - \beta)} \quad \text{Eq.8}$$

on peut démontrer que

$$A = \frac{RX_0\alpha}{K_0(1 - e^{-\alpha \times T_{perf}})}$$

$$B = \frac{SX_0\beta}{K_0(1 - e^{-\beta \times T_{perf}})}$$

Si on perfuse jusqu'à l'équilibre,  $e^{-\alpha \times T_{perf}}$  et  $e^{-\beta \times T_{perf}}$  tendent vers 0 et

$$A = \frac{RX_0\alpha}{K_0} \quad \text{et} \quad B = \frac{SX_0\beta}{K_0} \quad \text{Eq.9 et 10}$$

Si on s'intéresse au rapport A/B (Eq. 11) :

$$\frac{A}{B} = \frac{RX_0\alpha/K_0}{SX_0\beta/K_0} = \frac{R}{S} \times \frac{\alpha}{\beta} \quad \text{Eq. 11}$$

d'où

$$\frac{R}{S} = \frac{A\beta}{A\alpha} = \frac{A}{B} \times \frac{\beta}{\alpha} \quad \text{Eq. 12}$$

Etant donné que  $\beta < \alpha$  on aura toujours :

$$\frac{R}{S} < \frac{A}{B} \quad \text{Eq. 13}$$

L'intérêt d'avoir démontré cela est la plus grande facilité ou la plus grande difficulté à identifier un modèle bicompartimental avec une IV bolus ou avec une IV perfusion. Si B est petit par rapport à A, il sera plus facile de mettre en évidence le caractère bicompartimental de la cinétique avec une perfusion qu'avec un bolus IV. C'est ainsi que si A=100, B=1,  $\alpha = 1$  et  $\beta = 0.1$ , le rapport A/B = 100 alors que le rapport R/S n'est que de 10. La figure 1 illustre cette différence. Cela est un avantage si le niveau de quantification de la technique analytique n'est pas approprié pour détecter la phase d'élimination par voie IV bolus.

En revanche, si A et B sont proches, il sera plus difficile de bien séparer les phases de distribution et d'élimination avec une perfusion IV.

L'exercice suivant illustre ce concept.

Soit un médicament administré à la dose de 30 mg/kg. Sa cinétique plasmatique est décrite par une équation bi-exponentielle avec :

$$C(t) = 100e^{-0.693t} + 3e^{-0.0693t}$$

Le niveau de sensibilité de la technique analytique est de 2 µg/mL (LOQ). Si on trace la cinétique de ce médicament on va manquer la phase d'élimination car elle ne débute que pour une concentration de 3 µg/mL. Nous allons perfuser ce médicament de façon à obtenir une concentration à l'état d'équilibre de l'ordre de 50 µg/mL.

Pour réaliser cette simulation dans WinNonlin, prendre  $V_c = 0.4854$  mL/kg ;  $K_{21} = 0.0875$  h<sup>-1</sup> et  $K_{10} = 0.5489$  h<sup>-1</sup>. La dose totale à perfuser sera de 532 mg en 40 heures.

Les résultats sont montrés sur la figure 1.

**Figure 1 : mise en évidence du caractère bi-exponentiel d'une cinétique grâce à une perfusion.**

Le médicament a été administré sous la forme d'un bolus IV et la cinétique de quantification était de 2 µg/mL. Il est impossible de voir la phase terminale. Ce même médicament administré par voie IV sous la forme d'une perfusion continue de 40h permet d'atteindre une concentration à l'équilibre de 50 µg/mL. A l'arrêt de la perfusion, on observera facilement le caractère bi-exponentiel de la cinétique.

Ce résultat était attendu car :

$$\frac{R}{S} = \frac{A}{B} \times \frac{0.0693}{0.693} = \frac{100}{3} \times \frac{1}{10} = \frac{10}{3} = 3.37$$

or  $R + S = 50 \mu\text{g/mL}$  d'où :

$$R = 38.37 \mu\text{g/mL} \text{ et } S = 11.62$$

**Figure 1** : Mise en évidence du caractère bi-exponentiel d'une cinétique grâce à une perfusion. Le médicament a été administré sous la forme d'un bolus IV et la limite de quantification étant de  $2 \mu\text{g/mL}$ , il est impossible de voir la phase terminale. Ce même médicament administré par voie IV sous la forme d'une perfusion continue de 40 heures permet d'atteindre une concentration à l'équilibre de  $50 \mu\text{g/mL}$ . A l'arrêt de la perfusion, on observera facilement le caractère bi-exponentiel de la cinétique.

