

## **Les modèles compartimentaux**

# 1. Les modèles compartimentaux : généralités

---

Les modèles compartimentaux sont très largement employés en pharmacocinétique pour les raisons suivantes :

- (i) ils sont simples
- (ii) ils sont définissables à partir des données plasmatiques, le plasma étant le seul liquide biologique (avec l'urine) facilement accessible en expérimentation humaine.
- (iii) ils répondent à l'un des besoins majeurs de la pharmacologie clinique, à savoir, la définition et l'adaptation des schéma posologiques (exemple : étude de biodisponibilité)
- (iv) les concentrations plasmatiques sont généralement en équilibre avec les concentrations du site d'action. On pourra donc passer des profils de concentrations plasmatiques au profil des effets en fonction du temps par les approches relativement simples de type PK/PD.

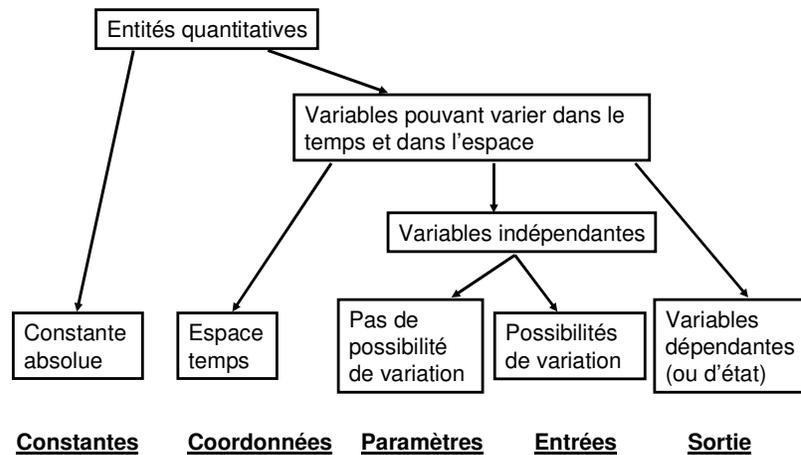
## 2 – Définitions

---

### ***2.1 Compartiment (pool)***

Un compartiment est un **ensemble homogène** de molécules sur le plan cinétique. C'est l'unité fonctionnelle du modèle et il peut avoir ou non une réalité biologique (exemple : toutes les molécules de glucose de l'organisme, la synovie) ; le plus souvent il s'agit d'un **espace virtuel défini par les données**. Lorsque les données sont exprimées en concentrations, le compartiment aura un **volume** noté V.

**Figure 1:** Nature des grandeurs utilisées en pharmacocinétique



## **2.2 - Variables, constantes et paramètres**

La construction d'un modèle compartimental va faire appel à différentes grandeurs ; nous aurons à manipuler (fig. 1):

- (i) des constantes absolues
- (ii) des paramètres
- (iii) des variables indépendantes
- (iv) des variables dépendantes

- Une **constante absolue** a toujours la même valeur numérique (exemple : **e**, la base des logarithmes népériens)

- Un **paramètre ou constante arbitraire**, est une grandeur dont la valeur est fixée dans un système particulier. Les constantes de transferts, les volumes de distribution, les clairances sont des paramètres de structure des modèles compartimentaux. Ces paramètres sont maintenus constants lorsque l'on calcule les variables du système qui changent avec le temps, c'est à dire les **variables d'état** (exemple : la masse des métabolites pour chaque compartiment). Si un

paramètre varie avec le temps, on parle de paramètre temps-dépendant. Les cinétiques décrites par des modèles incluant de tels paramètres sont dites **non-linéaires ou non-stationnaires** (exemple : une induction enzymatique va modifier la clairance hépatique d'un analyte).

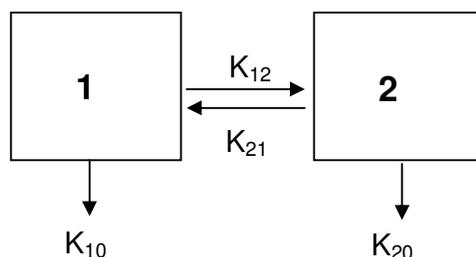
- Les **variables indépendantes** les plus rencontrées sont la **dose** et le **temps**. De ces deux variables va dépendre l'état du système.
- Les **variables dépendantes** sont celles qui résultent des paramètres du système et des variables indépendantes (exemple : les concentrations plasmatiques).

### ***2.3 - Notion d'échange et de transfert entre compartiments.***

Dans les modèles compartimentaux il y a des échanges ou **transferts** entre les compartiments. Ces transferts peuvent être réversibles ou irréversibles. Ils peuvent se faire soit par des transports physiques d'une localisation à l'autre (via le débit sanguin), soit par des réactions chimiques (transformation d'un principe actif en un métabolite). Les échanges entre compartiments sont symbolisées par des constantes de transfert notées **K<sub>ij</sub>**. Ils sont appelées **microconstantes** du modèle par opposition aux **macroconstantes** qui sont les termes pré-exponentiels et les exposants des exponentielles.

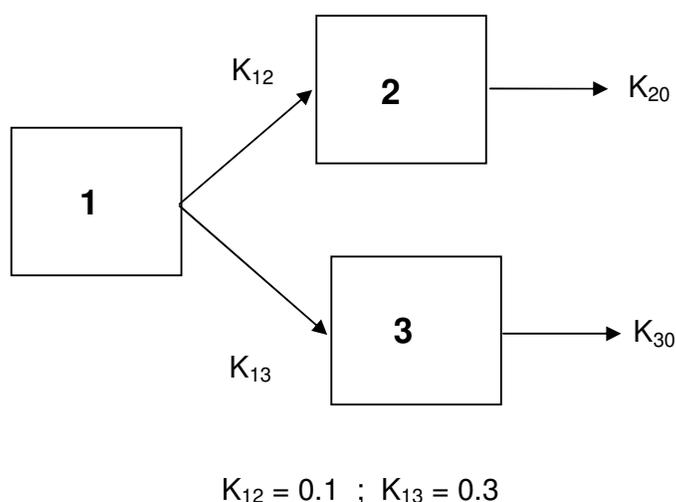
La figure 2 montre l'exemple d'un modèle à deux compartiments avec leurs constantes de transfert.

**Figure 2** : modèle bi-compartimental montrant les différents transferts entre compartiments ( $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ) et vers l'extérieur ( $K_{10}$ ,  $K_{20}$ )



En pharmacocinétique, on note  $K_{12}$  la constante de transfert entre le compartiment 1 et le compartiment 2 et  $K_{21}$ , la constante de transfert entre le compartiment 2 et le compartiment 1. Il est à noter que la notation internationale en mathématique est inversée ( $K_{12}$  est la constante de transfert de 2 vers 1) et que certains logiciels (ex.: SAAM) utilisent cette dernière notation ; Lorsqu'une constante part d'un compartiment et va vers l'extérieur, on l'écrit avec un zéro ( $K_{10}$ , pour le compartiment 1,  $K_{20}$  pour le compartiment 2 etc.).

**Figure 3** : modèle représentant la transformation d'un principe actif (1) en ses deux métabolites M2(2) et M3(3)



### 3 - Signification biologique des constantes de transfert.

---

Dans les modèles linéaires, les constantes de transfert sont des constantes de temps (dimension  $T^{-1}$ ) et elles expriment des réactions d'ordre 1. Nous reviendrons plus en détails sur la notion d'ordre de réaction. Dés maintenant, il importe de bien comprendre la signification des ces constantes de transfert. Leur interprétation biologique sera donnée dans le paragraphe suivant.

Les constantes de transfert sont des **constantes de proportionnalité** qui permettent de calculer des **débits massiques** encore appelés **vitesse de transfert**.

Rappel : la notion de vitesse en pharmacocinétique, comme en biochimie, correspond à des débits ( $MT^{-1}$ ) et non comme en physique, à des longueurs par unité de temps ( $LT^{-1}$ ).

Considérons le modèle représenté sur la figure 3 ; Il représente la transformation d'un principe actif (compartiment 1) en deux métabolites avec le compartiment 2 pour le métabolite 2 (M2) et le compartiment 3 pour le métabolite 3 (M3).

La transformation du principe actif en M2 se fait avec une constante  $K_{12} = 0.1 \text{ h}^{-1}$ , la transformation du principe actif en M3 se fait avec une constante  $K_{13} = 0.3 \text{ h}^{-1}$ . Cela veut dire que la transformation du principe actif est 3 fois plus importante en M3 qu'en M2. Nous allons décrire ce modèle simple avec des équations différentielles.

Soit  $Q_1 = 100$  la quantité initiale de principe actif à  $t = 0$ , la quantité de principe actif transformé en M2, entre le temps 0 et  $dt$  est (Equation 1)

$$dQ_2/dt = K_{12} \times Q_1 \quad \text{Eq. 1}$$

$K_{12} \times Q_1$  est un débit massique avec la diminution d'une masse par unité de temps; l'équation 1 peut se réécrire :

$$dQ_2 = K_{12} \times Q_1 \times dt \quad \text{Eq. 2}$$

Si  $dt$  est petit par rapport à  $K_{12}$  (exemple :  $dt = 0.001$ ), on peut alors estimer la quantité  $dQ_2$  par :

$$dQ_2 = 0.1 \times 100 \times 0.001 = 0.01$$

de façon similaire pour M3 (Equation 3) :

$$\begin{aligned} dQ_3 &= K_{13} \times Q_1 \times dt \\ dQ_3 &= 0.3 \times 100 \times 0.001 = 0.03 \end{aligned} \quad \text{Eq. 3}$$

Il y a bien eu 3 fois plus de M3 que de M1 formé pendant  $dt$ . La quantité totale de principe actif métabolisé pendant  $dt$  est (Eq. 4) :

$$\begin{aligned} dQ_1 &= dQ_2 + dQ_3 \\ dQ_1 &= -(K_{12} + K_{13}) \cdot Q_1 \times dt \end{aligned} \quad \text{Eq. 4}$$

On place un signe moins pour indiquer la disparition de l'analyte et  $dQ_1 = 0.04$  sur l'intervalle  $dt$ .

Pour un temps infini, on peut calculer les quantités respectives de principe actif transformées de M2 et M3 en intégrant les équations 2 et 3 après avoir explicité  $Q_1$  par son expression analytique soit :  $Q_1 = Q_{(0)} \exp(-K_{12} + K_{13})t$

on obtient :

$$M2 = \frac{K_{12}}{K_{12} + K_{13}} Q_1 = 25$$

$$M3 = \frac{K_{13}}{K_{12} + K_{13}} Q_1 = 75$$

il apparaît donc que les 3/4 des principes actifs ont été transformés en M3 et un quart en M2.

Un modèle identique à celui qui vient d'être présenté peut être utilisé pour calculer la biodisponibilité d'un principe actif avec le compartiment 1 pour le site d'administration du principe actif, le compartiment 2 représentant le compartiment central de l'organisme et le compartiment 3 représentant le processus de dégradation (ou de perte) du principe actif. Avec ce modèle, la biodisponibilité (F) de l'analyte est:

$$F = K_{12} / (K_{12} + K_{13})$$

et la fraction perdue  $f$  est :

$$f = K_{13} / (K_{12} + K_{13})$$

Un problème pratique fréquent est celui de **l'appréciation de l'importance de la constante de temps**. La disparition d'un principe actif en M2 et en M3 avec une constante de temps global égal à  $0.4 \text{ h}^{-1}$  est-il un processus rapide ou non ?

Une façon simple d'y répondre consiste à calculer l'inverse de la constante de temps (soit 2.5 h). Ce temps est plus facilement appréhendé qu'un paramètre ayant des unités inverses du temps. La signification de ces 2.5 h est la suivante : elle correspond au **temps moyen de résidence** du principe actif, c'est à dire qu'en moyenne, chaque molécule de principe actif attendra 2.5 h pour être transformée soit

en M2 soit en M3. Nous reviendrons sur ces notions dans le chapitre sur les moments statistiques.

Une seconde façon d'appréhender l'importance d'une constante est de l'exprimer sous la forme d'un pourcentage (**Fractional Turnover Rate**). Cela implique que la valeur numérique de la constante de transfert soit petite (exemple : 0.01) c'est à dire exprimée dans des unités appropriées. Reprenons notre exemple de la figure 3. La constante globale de disparition des principes actifs est de  $0.4 \text{ h}^{-1}$  ou encore de  $0.006667 \text{ min}^{-1}$ . Cela veut dire qu'en 1 minute environ 0.6667% de la quantité des principes actifs présente a été métabolisée en M2 ou M3. Nous allons vérifier cela entre les temps 21 et 22 min.

A 21 minutes, la quantité de principe actif est de :

$$Q_1 \text{ à } 21 \text{ min} = 100 \exp(-21 \times 0.006667) \text{ soit } 86.9358$$

A 22 minutes, la quantité de principe actif est de :

$$Q_1 \text{ à } 22 \text{ min} = 100 \exp(-22 \times 0.006667) \text{ soit } 86.358$$

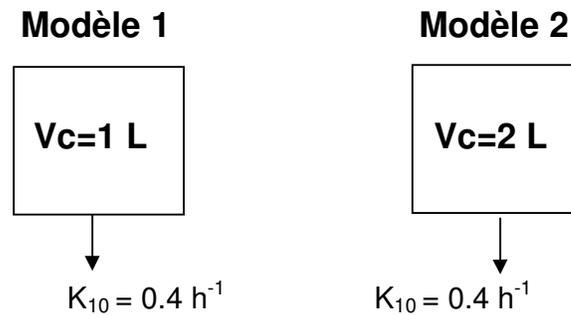
La différence est de 0.5776 soit une perte de 0.664% de la quantité entre 21 et 22 min. Cette valeur est proche de 0.666. L'approximation n'aurait pas pu se faire avec une constante exprimée en heure c'est à dire 0.4. En effet, la quantité perdue en 1 heure n'est pas de 40% mais de 32.96% car le processus est exponentiel.

## 4 Interprétation biologique des microconstantes

---

Les microconstantes qui sont calculées dans les modèles compartimentaux sont rarement utilisées pour réaliser des interprétations biologiques car elles ne sont pas des paramètres indépendants mais des **paramètres hybrides** c'est à dire dépendants de plusieurs processus physiologiques sous-jacents.

**Figure 4** : Modèles monocompartimentaux ayant la même constante d'élimination ( $K_{10}$ ) mais deux volumes de distribution ( $V_c$ ) différents (1 et 2 L)



Nous allons comparer deux modèles monocompartimentaux décrits par leur deux paramètres : un volume de distribution ( $V_c = 1$  L pour le modèle 1,  $V_c = 2$  L pour le modèle 2) et une constante d'élimination ( $K_{10}$ ) qui est identique ( $K_{10} = 0.4 \text{ h}^{-1}$ ) (fig. 4) ; on injecte la même dose de médicament dans les deux compartiments (dose = 100 mg). La question posée est de savoir si les processus physiologiques responsables de l'élimination du médicament sont les mêmes (sont aussi efficaces) pour ces deux molécules ?

Une première réponse intuitive (mais fausse) consisterait à répondre que oui. En effet, les  $K_{10}$  sont identiques pour les deux modèles. Cela implique que les temps de demi-vie sont égaux. Les temps de demi-vie sont de  $0.693/K_{10} = 1.73$  h et ils correspondent, dans le cas précis d'un modèle monocompartimental, aux temps nécessaires pour éliminer la moitié de la substance. En d'autres termes, après un délai de 1.73 h, la quantité éliminée est strictement la même pour les deux modèles soit 50 mg. Malgré cela, il serait totalement erroné de conclure que les processus physiologiques représentés par ces deux modèles sont également performants pour éliminer l'analyte. En effet, pour ce type de modèle, il n'y a que **deux paramètres qui soient réellement indépendants** : le **volume de distribution** et la **clairance**. La notion de clairance sera largement développée ultérieurement. Disons simplement que c'est le paramètre qui exprime l'aptitude intrinsèque d'un système à éliminer un analyte. Nous montrerons que la clairance, dans un modèle monocompartimental, est numériquement égal au produit :  $K_{10} \times V_c$  soit  $0.4 \text{ L} \times \text{h}^{-1}$  pour le modèle 1 et  $0.8 \text{ L} \times \text{h}^{-1}$  pour le modèle 2. Cela veut dire que les mécanismes physiologiques

responsables de l'élimination de l'analyte sont intrinsèquement deux fois plus "performants" dans le modèle 2 que le modèle 1.

Cela nous conduit à considérer que  **$K_{10}$  est en fait une constante hybride qui dépend, à la fois de la clairance et du volume de distribution, c'est à dire des deux paramètres physiologiques indépendants** et qui seuls peuvent faire l'objet d'une interprétation mécanistique (physiologique). La relation fondamentale est donc:

$$K_{10} = \frac{Cl}{Vc}$$

Cela veut dire que  $K_{10}$  peut augmenter (et donc que le temps de demi-vie peut diminuer) soit parce que la clairance est augmentée soit parce que le volume de distribution a été diminué.

Il est à noter que l'une des erreurs les plus fréquentes en pharmacocinétique consiste à reprendre l'expression de calcul de la clairance :

$$Cl = K_{10} \times Vc$$

et à interpréter la clairance en termes de  $K_{10}$  et  $Vc$ . Pour notre exemple, cela consisterait à dire que la clairance du modèle 1 est deux fois plus importante que celle du modèle 2 car le volume du modèle 2 est deux fois plus important que celui du modèle 1 ! Une telle interprétation est tout à fait fautive, **les seules variables explicatives (et mutuellement indépendantes) étant  $Vc$  et la clairance, la variable expliquée étant  $K_{10}$**  .

## 5 - Topologie des modèles compartimentaux

---

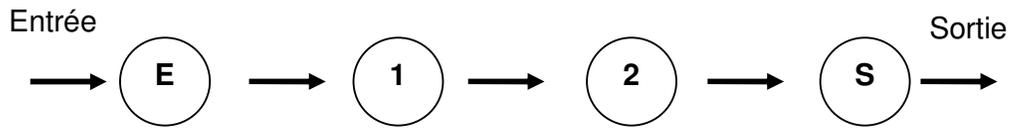
### 5.1 - Topologie générale

Selon l'agencement des compartiments, on reconnaît deux grandes familles de modèles compartimentaux : les modèles **caténaux** et les modèles **mamillaires**.

Un système est dit caténaire lorsqu'il présente un compartiment d'entrée (E) et un compartiment de sortie (S), et un ou plusieurs compartiments intermédiaires, tel que

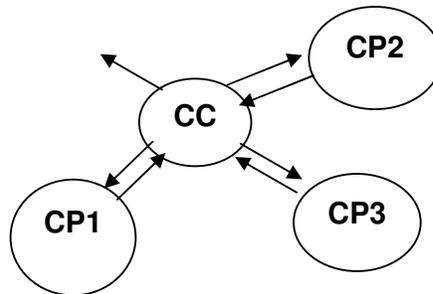
chacun d'eux est simultanément le successeur unique du précédent et le précurseur unique du suivant (figure 5).

**Figure 5** : exemple de modèle caténaire



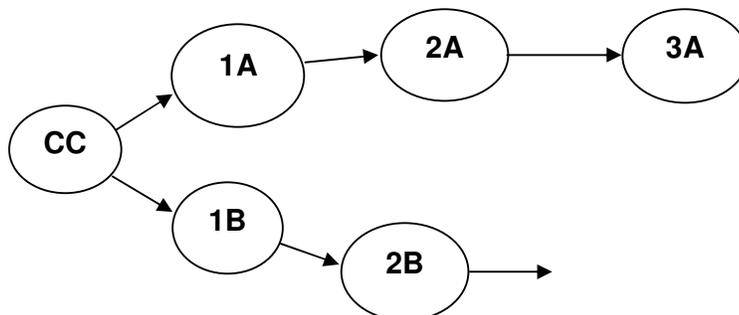
Un système est dit mamillaire s'il est constitué d'un compartiment central (CC) précurseur de tous les périphériques (CPi), eux même indépendants entre eux. (fig. 6)

**Figure 6** : exemple de modèle mamillaire



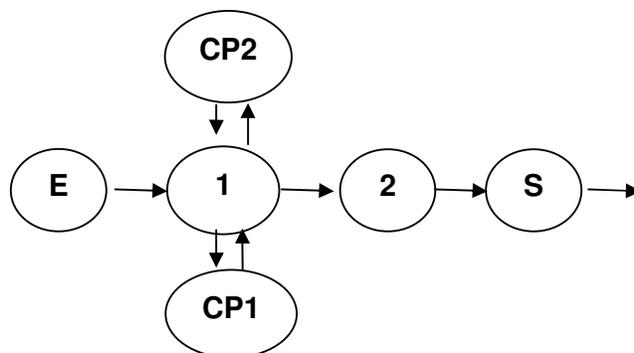
Ces deux principes d'organisation peuvent s'imbriquer et donner des modèles mamillocaténaires (un compartiment central et des chaînes indépendantes (fig. 7) :

**Figure 7** : exemple de modèle mamillocaténaire où un compartiment central (CC) donne naissance à deux chaînes (A et B) ayant respectivement 3 et 2 compartiments



et des modèles catenomamillaires (un compartiment intermédiaire d'une chaîne joue le rôle d'un compartiment central) (fig. 8):

**Figure 8** : exemple de modèle catenomamillaire. Le compartiment intermédiaire 1 de la chaîne (E,1,2,S) joue le rôle de compartiment central vis-à-vis de 2 compartiments périphériques (CP1 et CP2)

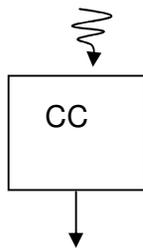


## ***5.2 - Topologie des modèles compartimentaux utilisés en pharmacocinétique et leur interprétation physiologique.***

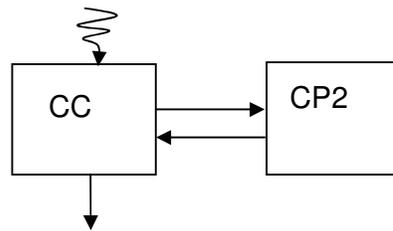
En pharmacocinétique, on utilise le plus souvent des modèles mamillaires simples (fig. 9). Dans ces modèles, un compartiment central est en relation bilatérale avec un ou deux compartiments périphériques ; un modèle alternatif au modèle mamillaire tricompartimental (modèle 3A) est le modèle de type mamillocatenaire tricompartimental c'est à dire un enchaînement de 3 compartiments (modèle 3B). Ces deux types de topologie correspondent aux deux interprétations physiologiques minimalistes que l'on peut avoir des modèles compartimentaux.

**Figure 9** : Modèles compartimentaux utilisés en pharmacocinétique.

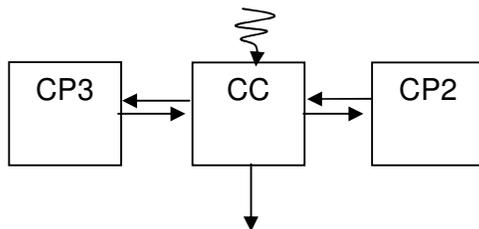
Les modèles 1 et 2 (mono et bicompartimentaux peuvent être aussi bien qualifiés de mamillaire que de caténaire ; en revanche, les 2 modèles tricompartimentaux représentés sont soit de type mamillaire (modèle 3A) soit de type mamillocatenaire (modèle 3B). Tous ces compartiments ont un compartiment central (CC) à partir duquel se fait l'entrée (  ) et la sortie du médicament. CP : compartiment périphérique.



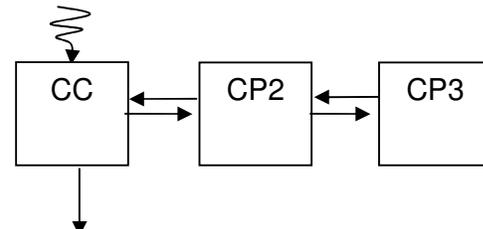
Modèle 1



Modèle 2



Modèle 3A



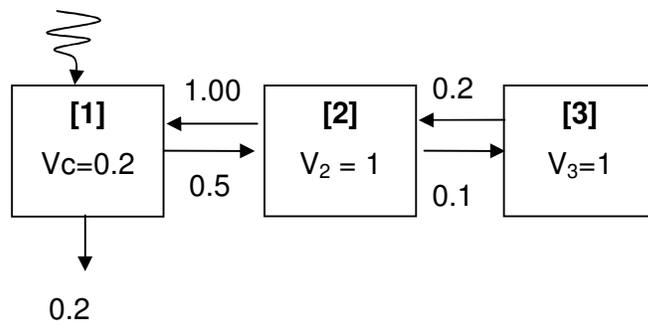
Modèle 3B

**Figure 10** : Modèles tricompartimentaux concurrents. L'interprétation du modèle 1 fait appel aux secteurs hydriques intravasculaires (compartiment central), interstitiel (compartiment 2) et intracellulaire (compartiment 3).

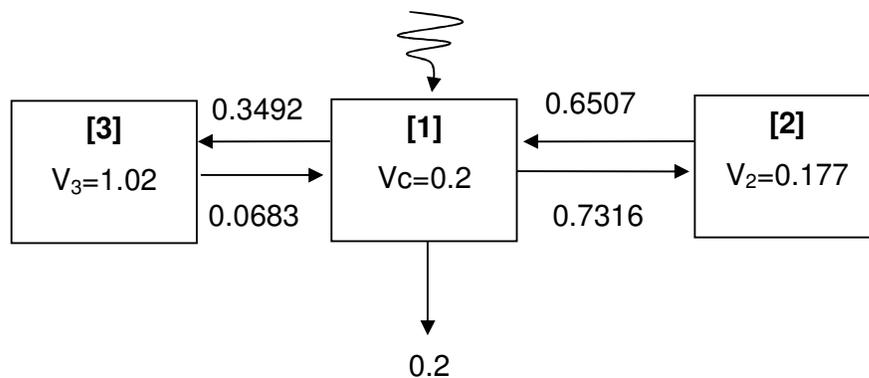
Le modèle 2 est le modèle mamillaire classique avec les deux compartiments périphériques branchés sur le compartiment central. L'interprétation des 2 compartiments périphériques fait appel à l'existence de deux groupes d'organes dont l'équilibration des concentrations tissulaires avec celle du sang est rapide (compartiment périphérique 2) et lente (compartiment périphérique 3).

Ces deux modèles sont instingables à partir des seules données de concentration plasmatiques. A titre d'exemple, le tableau 1 donne des concentrations plasmatiques obtenues en injectant une dose de 100 sous la forme d'un bolus dans le compartiment 1 du modèle 1. Ces données ont été ajustées de façon parfaite au modèle 2 ; les microconstantes et les volumes de distribution calculés sont donnés sur la figure. Le tableau 2 donne les valeurs obtenues en ajustant les données du tableau 1 au modèle 2.

### Modèle 1 (mamillocatenaire)



### Modèle 2 (mamillaire)



**Tableau 1** : jeu de données obtenues en simulant le modèle 1 de la figure 10 avec une dose de 100 administrée sous la forme d'un bolus dans le compartiment 1

<b>Rang</b>	<b>Valeurs de X</b>	<b>Valeurs de Y</b>
1	0.0000	500.0000
2	0.4000	322.7310
3	0.8000	227.6267
4	1.2000	174.6301
5	1.6000	143.4241
6	2.0000	123.6818
7	2.8000	100.0750
8	4.0000	79.7582
9	5.2000	66.3415
10	6.0000	59.5512
11	8.0000	47.4978
12	10.0000	39.9933
13	12.0000	35.1332
14	14.0000	31.8223
15	18.0000	27.5816
16	20.0000	26.0724
17	29.9999	20.6534
18	42.0000	15.9539
19	52.0000	12.8818
20	62.0000	10.4019

**Tableau 2 : Résultats de l'ajustement des données du tableau 1 obtenues avec le modèle 2 de la figure 10.**

```

du fichier 1 : toto
méthode utilisée : tricomp. iv
mode de pondération : MOINDRES CARRÉS PONDERES
facteur de pondération : PAS DE PONDERATION
algorithme d'optimisation : MARQUARDT Lyon
nombre d'itérations : 5000
    
```

TABLEAU DES RESULTATS

NOM	TYPE	VALEUR INITIALE	VALEUR FINALE	ECART TYPE	% CV
P	V	100.0000000	330.6130579	0.00010	0.00000
$\pi$	V	2.0000000	1.7041463	0.00000	0.00000
A	V	20.0000000	39.1596181	0.00000	0.00000
$\alpha$	V	0.2000000	0.0213815	0.00000	0.00010
B	V	10.0000000	130.2273167	0.00010	0.00010
$\beta$	V	0.0500000	0.2744388	0.00000	0.00010
DOSE	C	100.0000000	100.0000000	--	--

```

inale = 0.0000001796
rgence en 13 itérations
C = -2783.86356
    
```

```

C0 ..... > 499.9999927084
 $\pi$  ..... > 1.7041462501
 $t_{\frac{1}{2}} \pi$  ..... > 0.4066552386
 $\alpha$  ..... > 0.0213815342
 $t_{\frac{1}{2}} \alpha$  ..... > 32.4111446934
 $\beta$  ..... > 0.2744388284
 $t_{\frac{1}{2}} \beta$  ..... > 2.5251528876

K12 ..... > 0.6507371103
K21 ..... > 0.7316499156
K10 ..... > 0.2000002898
K13 ..... > 0.3492420731
K31 ..... > 0.0683372240

AUC trapèze (0 - Clast) ..... > 2111.7215912850
AUC trapèze (0 - Inf) ..... > 2142.5907654807
AUC tail ..... > 30.8691741957
AUC tail ..... > 1.4407405601 %

AUC math ..... > 2499.9963409580

Vc comp. .... > 0.2000000029
Vss non comp. (0 - Clast) ..... > 0.9102905795
Vss non comp. (0 - Inf) ..... > 0.9348458069
Vss comp. .... > 1.3999958436
Varea non comp. (0 - Clast) ..... > 0.1725511202
Varea non comp. (0 - Inf) ..... > 0.1700651062
Varea comp. .... > 0.1457521837

ClB trapèze (0 - Clast) ..... > 0.0473547273
ClB trapèze (0 - Inf) ..... > 0.0466724685
ClB math ..... > 0.0400000585

MRT trapèze (0 - Clast) ..... > 19.2228027104
MRT trapèze (0 - Inf) ..... > 20.0299199298
MRT math ..... > 34.9998448646

MRT cp. central trapèze (0 - Clast) .. > 4.2234432442
MRT cp. central trapèze (0 - Inf) .... > 4.2851815935
MRT cp. périph. trapèze (0 - Clast) .. > 14.9993594662
MRT cp. périph. trapèze (0 - Inf) .... > 15.7447383364

VRT trapèze (0 - Clast) ..... > 391.3754296730
VRT trapèze (0 - Inf) ..... > 430.4920889358
    
```

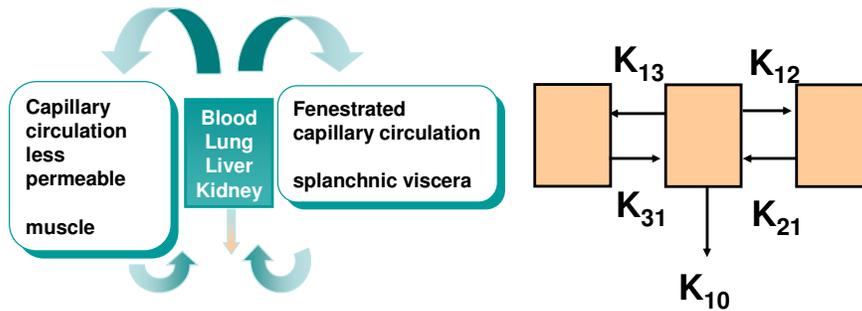
**Le compartiment central** (pour les modèles mamillaires ou mamillocatenaire) est assimilé au secteur intravasculaire (**sang**) ; on y ajoute, dans les modèles mamillaires trois organes très irrigués (le **foie** avec 30% de la volémie, les **reins** avec 20% de la volémie et les **poumons** avec 100% de la volémie) car ils se mettent très rapidement en équilibre avec le sang. **Le foie et le rein étant les principaux organes d'élimination, on fait partir du compartiment central la constante d'élimination.**

L'identité des **compartiments périphériques** est plus difficile à établir. Si on assimile le compartiment central à l'espace intravasculaire, la logique voudrait que les deux autres compartiments correspondent respectivement à **l'eau interstitielle** et à **l'eau intracellulaire** le tout formant un enchaînement de 3 compartiments (modèle 1 de la figure 10). Cette conception physiologique est rarement adoptée bien que la qualité de l'ajustement des données soit strictement identique à celle que l'on peut avoir avec un modèle mamillaire concurrent (modèle 2 de la figure 10). Les données du tableau 1 ont été simulées avec le modèle 1 de la figure 10. Elles ont été analysées selon un modèle mamillaire (modèle 2) dont les microconstantes de temps sont données sur la figure 10 et les autres paramètres dans le tableau 2. Dans une majorité de cas, le modèle mamillaire est retenu. Les différentes phases de décroissance de la courbe des concentrations plasmatiques étant expliquées par **l'équilibration dans différents organes plutôt que dans différents secteurs hydriques** de l'organisme. Etant donné l'organisation de la circulation sanguine chez les mammifères, avec **une irrigation des organes se faisant en parallèle** et non en série (sauf pour le foie), on a adopté le système mamillaire qui est un analogue du schéma de la circulation sanguine (fig. 11 ).

**Figure 11** : Interprétation physiologique du modèle tri-compartimental mammaire (A) et caténaire (B) (voir figure 10 pour explications)

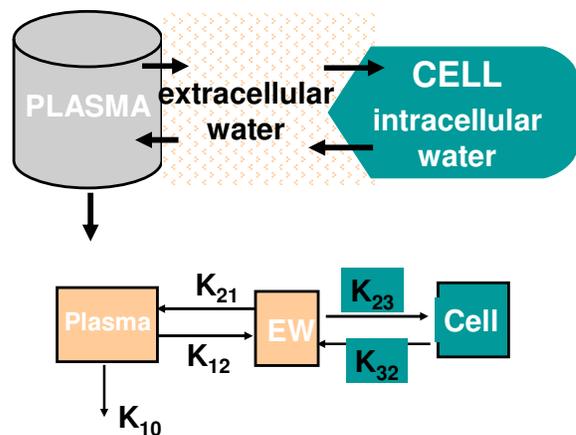
**A**

### Tricompartimental model vs physiological and anatomical reality



**B**

### Tricompartimental model: water spaces



Il est exclu de représenter tous les organes (et tissus) par un compartiment; ils seront donc **agrégés** (regroupés, lumped) selon leur vitesse d'équilibration avec le compartiment central. Si la totalité des organes autres que ceux du compartiment central s'équilibrent à la même vitesse, on n'aura qu'un seul compartiment périphérique (modèle bicompartimental). En général, on sélectionne un modèle tricompartmental c'est à dire, que l'on agrège tous les organes périphériques selon leur vitesse d'équilibration, en deux groupes : un premier groupe à **l'équilibration rapide** (on parle aussi d'un compartiment périphérique superficiel ou "shallow compartment") et un groupe d'organes à **l'équilibration plus lente** (on parle d'un compartiment périphérique profond ou "deep compartment").

L'étude de la cinétique des différentes molécules (insuline...) et marqueurs (inuline, urée...) a permis d'avoir une idée sur les organes formant les compartiments périphériques superficiels et profonds. **Le compartiment périphérique superficiel serait constitué des organes ayant une circulation capillaire fenestrée (masse splanchnique). Le compartiment périphérique profond serait constitué des tissus ayant une circulation capillaire moins perméable (masse musculaire...).** C'est ainsi que pour l'inuline, le fait de réaliser une gastro-entérectomie et une splénectomie enlève environ la moitié du compartiment à l'équilibration rapide.

Il est à noter **que le nombre de compartiments est identifié à partir des données.** Cela explique que l'abaissement du seuil de quantification des techniques analytiques permet de proposer des modèles ayant davantage de compartiments c'est à dire d'identifier un ou plusieurs groupes d'organes à l'équilibration encore plus lente. Nous reviendrons sur ce point dans l'analyse des données.

Avec les modèles compartimentaux mamillaires, les constantes de transfert ( $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $K_{13}$ ,  $K_{31}$ ), expriment les vitesses de transfert de l'analyte du compartiment central vers les compartiments périphériques et vice versa. Nous allons nous intéresser à la signification physiologique de  $K_{12}$  et  $K_{13}$  avec quelques considérations sur les mécanismes d'échange transcapillaire. Lorsque le compartiment central est assimilé au secteur intravasculaire, les échanges transcapillaires peuvent être évalués par ce que l'on nomme des **clairances intercompartimentales ou encore clairances de distribution.**

Ce terme exprime le débit ou la propriété de perméabilité de l'analyte entre le plasma (sang) et les tissus. A partir de l'étude de petites molécules on a défini la clairance de distribution par l'expression :

$$Cl_d = \dot{Q} \left( 1 - \exp \left[ - \frac{P \times S}{\dot{Q}} \right] \right)$$

avec  $\dot{Q}$  le débit sanguin (plasma), P un coefficient de perméabilité, et S la surface d'échange.

Il apparaît donc que la clairance de distribution sera "débit-limitée" si  $\dot{Q}$  est petit par rapport à P x S ; en revanche, si  $\dot{Q}$  est grand, le facteur limitant sera P x S.

De nombreuses molécules utilisées comme médicament sont de faible poids moléculaire (<400) et elles passent dans les tissus par simple diffusion, soit par des pores (molécules polaires), soit par voie transcellulaire (molécules lipophiles). Il en résulte que le facteur limitant sera généralement le débit sanguin. Dans ces conditions, la **somme des clairances de distribution doit être égale au débit cardiaque** (sang ou plasma) selon que l'on mesure des concentrations sanguines totales ou plasmatiques. Pour un modèle tricompartimental cela veut dire que le produit :  $V_c \times (K_{12} + K_{13})$  avec  $V_c$  en mL/kg, doit être de l'ordre de grandeur du débit cardiaque. Ce dernier, pour une espèce de poids P est donné par l'équation allométrique :

$$\dot{Q} = 181 \times P^{-0.19}$$

avec P en kg, et  $\dot{Q}$  en mL/min/kg.

Lorsqu'une telle égalité est vérifiée, on peut en conclure que les échanges transcapillaires se sont effectués par simple diffusion.

Pour terminer, remarquons à nouveau que  **$K_{12}$  et  $K_{13}$  sont bien des constantes hybrides car fonction de deux facteurs physiologiques indépendants : la clairance de distribution et le volume du compartiment central.**

Dans le chapitre sur le volume de distribution, nous envisagerons la signification des **rapports  $K_{12}/K_{21}$  , et  $K_{13}/K_{31}$** . Disons simplement que ces rapports peuvent être interprétés comme des **coefficients de partage tissu/plasma** et qu'ils expriment l'accumulation de l'analyte dans les compartiments périphériques.

## 6 - Formulation déterministe et stochastique des modèles compartimentaux

---

Les modèles compartimentaux peuvent être formulés de façon **déterministe** ou **stochastique**.

Avec la formulation **déterministe** (celle qui est habituellement retenue) la modification d'un paramètre du modèle entraîne une modification de la réponse qui peut être prévue avec exactitude. Le seul élément stochastique des modèles déterministes est le bruit (erreur) sur la mesure des concentrations.

Avec la formulation **stochastique**, seule la valeur moyenne attendue de la réponse (concentration) est observée. Cette formulation des modèles compartimentaux conduit à calculer des **temps moyens de résidence, des nombres de visite dans chaque compartiment** etc. Nous envisagerons cette formulation avec plus de détails lors de l'étude des **moments statistiques**.

## 7 - Modèles agrégés vs modèles distribués

---

Dans un système distribué les éléments sont si étendus dans l'espace que les variables qu'ils impliquent doivent être traitées non seulement **en fonction du temps** mais aussi **en fonction de l'espace**. Par conséquent, la valeur d'une variable dans un système distribué dépendra non seulement du temps mais aussi de l'espace.

Par opposition, un système est dit **agrège (lumped)** lorsque l'on peut fondre en un seul compartiment différentes entités anatomiques, physiologiques... Comme nous l'avons vu au chapitre 5.2 les modèles compartimentaux classiques sont de type

agrégés. On les préfère aux modèles distribués car on peut les décrire avec des systèmes d'équation différentielles ordinaires.

Les modèles distribués sont parfois nécessaires : (exemple : certains modèles physiologiques). Ils sont plus difficiles à traiter car on doit les écrire avec des équations aux dérivées partielles.

## **Bibliographie :**

Atkinson A.J. Jr, Ruo T.I., Frederiksen M.C. ; Physiological basis of multicompartmental models of drug distribution. Trends in Pharmacological Sciences; 1991, 12 : 96-101

Balant L.P. , Gex-Fabry M. ; Physiological pharmacokinetic modelling. Xenobiotica ; 1990, 20 (11) 1241-1257

Bowsher D.J., Avram M.J., Frederiksen M.C., Asada A., Atkinson A.J. ; Urea distribution kinetics analyzed by simultaneous injection of urea and inulin : démonstration that transcapillary exchange is rate limiting ; J. Pharmacol. exp. Therap., 1984, 230 (2) : 269-274

Boxenbaum H.; Pharmacokinetics : phylosophy of modeling. Drug Metab Rev. ; 1992, 24(1) : 89-120

Colburn W.A. ; Controversy III : To model or not to model. J. Clin. Pharmacol. ; 1985, 28 : 879-888

DiStefano J. J. III ; A rétrospective on thé modeling methodology forum. Thé review process for modeling papers : a revisionist's expériences and perspectives. Am. J. Physiol. ; 1994 , 267 : E485-E488

DiStefano J.J. III Landaw E.M. ; Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. I. Methodological limitations and physiological interprétations. Am. J. Physiol. ; 1984 , 246 : R651-R664

Fleishaker J.C., Smith R. B. ; Compartmental Model Analysis in Pharmacokinetics ; J. Clin. Pharmacol. ; 1987, 27 : 922-926

Henthorn T.K., Avram M.J., Frederiksen M.C., Atkinson A.J. ; Heterogeneity of Interstitial Fluid Space Demonstrated by Simultaneous Kinetic Analysis of thé Distribution and Elimination of Inulin and Gallamine. J. Pharmacol. exp. Therap., 1982, 222 (2) : 389-394

Landaw E. M., DiStefano J.J. III ; Multiexponential, multicompartmental, and noncompartmental modeling. II Data analysis and statistical considérations. Am. J. Physiol. ; 1984, 246 : R665-R677

Rescigno A. ; On Absorption Rate and Fraction Absorbed. J. of Pharmacokinet. Biopharm. ; 1994, 22 (3) : 255-257

Sedek O.S., Ruo T.L, Frederiksen M.C., Frederiksen J. W., Shih SR, and Atkinson A.J. ; Splanchnic Tissues are a Major Part of thé Rapid Distribution Spaces of Inulin, Urea and Theophylline. J. Pharmacol. exp. Therap. 1989, 251 (3) 1026-1031

Tucker G.T. ; Emprirical vs compartmental vs physiological models. 1981, in : Top/es in Pharmaceutical Sciences - (DD Breimer and P. Speiser, editors) Elsevier/North-Holland Biomédical Press , pp. 33-48