

Le modèle monocompartimental :

Administration du principe actif par voie extravasculaire

Le modèle

Etude de l'équation de Bateman

Evaluation de K_{10} et K_a : la méthode des résiduelles

Exercice d'application pour illustrer le calcul de K_{10} et de K_a avec la méthode des résiduelles

Notion de flip-flop lorsque $K_a \ll K_{10}$

L'équation de Bateman lorsque $K_a = K_{10}$

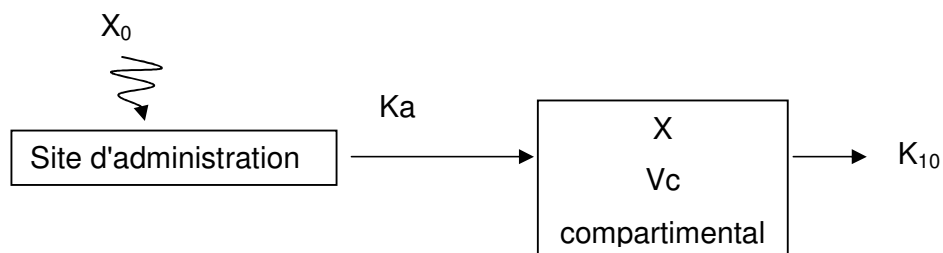
Le délai d'absorption (t_{lag})

Interprétation de K_a lorsque la biodisponibilité est inférieure à 1

1. le modèle

La plupart des médicaments sont administrés par voie extravasculaire (EV). Ils atteignent le compartiment central grâce à un processus d'absorption qui est généralement de premier ordre. La figure 1 montre le modèle.

Figure 1 : modèle monocompartimental avec administration extravasculaire :



La dose X_0 est placée sous la forme d'un bolus dans le site d'administration (muscle, tube digestif...). Elle subit un processus d'absorption gouverné par une constante de premier ordre notée K_a . Arrivé dans le compartiment central de volume V_c , le médicament est éliminé par un processus de premier ordre représenté K_{10} .

Le modèle est décrit par les équations différentielles suivantes :

$$dX/dt = KaX_0 - K_{10}X \quad \text{Eq. 1}$$

$$dX_0/dt = -KaX_0 \quad \text{Eq. 2}$$

Généralement, il n'y a qu'une fraction du produit qui est absorbé. Elle est notée F . En intégrant le système d'équations 1 et 2 on obtient :

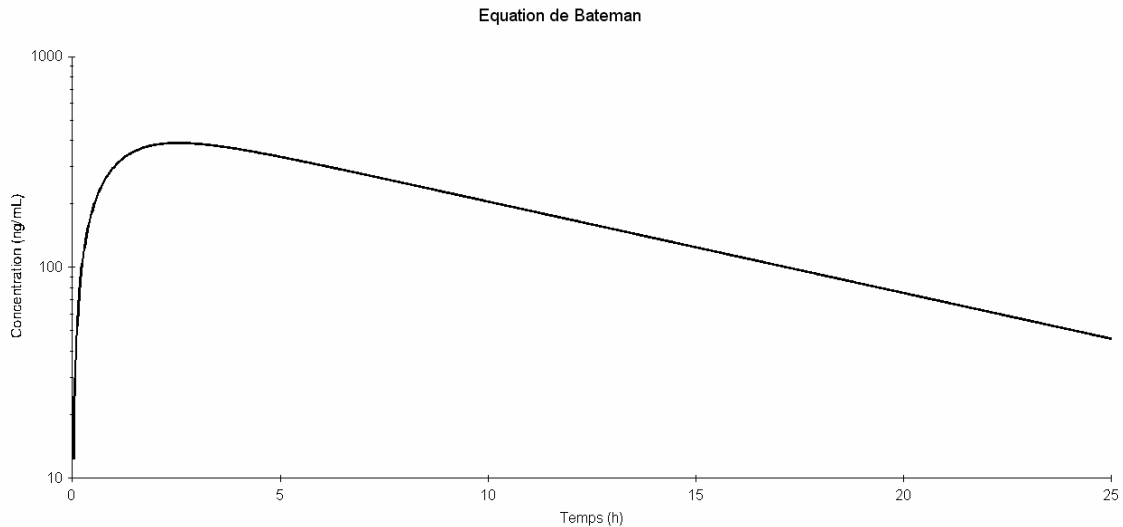
$$X(t) = \frac{KaFX_0}{Ka - K_{10}} [\exp(-K_{10}t) - \exp(-Kat)] \quad \text{Eq. 3}$$

Si on connaît V_c , on aura l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (t) :

$$C(t) = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} [\exp(-K_{10}t) - \exp(-Kat)] \quad \text{Eq. 4}$$

Cette dernière équation est connue sous le nom d'équation de Bateman (fig. 2)

Figure 2 : Représentation en coordonnées semi-logarithmiques d'une équation de Bateman avec $K_{10}=0.1 \text{ h}^{-1}$ $ka= 1\text{h}^{-1}$, $Vc=0.2 \text{ L/kg}$ et une dose de $100 \mu\text{g/kg}$. $C_{\text{max}} = 387 \text{ ng/mL}$, $T_{\text{max}} = 2.55 \text{ h}$, $AUC = 5000 \text{ ng.h.mL}^{-1}$.



2. Etude de l'équation de Bateman :

2.1 Signification de la pente de la phase terminale lorsque $Ka \gg K_{10}$

L'inspection de la figure 2 montre une pente ascendante, l'obtention d'une valeur maximale notée C_{max} au temps noté T_{max} ; Au delà, la courbe décroît.

Reprenons l'équation 4 ; lorsque t devient grand, le terme $\exp(-Kat)$ devient négligeable devant $\exp(-K_{10}t)$. Dans ces conditions, l'équation 4 peut se réécrire :

$$C(t) = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} [\exp(-K_{10}t)] \quad \text{Eq. 5}$$

L'équation 5 décrit l'évolution des concentrations plasmatiques lorsque le processus d'absorption est terminé. Il s'agit donc d'une équation monoexponentielle dont la

représentation sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques se fera sous la forme d'une droite de pente K_{10} .

2.2 Calcul de Tmax

L'un des éléments descriptifs pertinents de la cinétique extravasculaire est le temps d'occurrence du pic des concentrations plasmatiques (Tmax). Tmax peut se calculer de façon analytique ; pour ce faire, il convient de calculer la dérivée de l'équation de Bateman et de chercher la valeur de t pour laquelle elle s'annule.

Nous allons réécrire l'équation 4 avec :

$$C(t) = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_{10}t} - \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-Kat} \quad \text{Eq. 6}$$

La dérivée de l'équation 6 est :

$$dC/dt = \left[\frac{-K_{10}KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_{10}t} \right] - \left[\frac{-KaKaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-Kat} \right] \quad \text{Eq. 7}$$

L'équation 7 peut se réécrire en remplaçant t par Tmax et en simplifiant :

$$dC/dt = \frac{Ka^2FX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-KaT \max} - \frac{K_{10}KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_{10}T \max} = 0 \quad \text{Eq. 8}$$

ou encore :

$$\frac{Ka^2FX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-KaT \max} = \frac{K_{10}KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_{10}T \max} \quad \text{Eq. 9}$$

soit :

$$Kae^{-KaT \max} = K_{10}e^{-T \max} \quad \text{Eq. 10}$$

Développons :

$$Ka/K_{10} = e^{-K_{10}T \max} / e^{-KaT \max} \quad \text{Eq. 11}$$

$$\ln[Ka/K_{10}] = \ln[e^{-K_{10}T_{\max}} / e^{-KaT_{\max}}]$$

$$\ln Ka - \ln K_{10} = -K_{10}T_{\max} \ln e - KaT_{\max} \ln e \text{ avec } \ln e = 1$$

$$\ln Ka - \ln K_{10} = -K_{10}T_{\max} - KaT_{\max}$$

$$\ln Ka - \ln K_{10} = T_{\max}(Ka - K_{10})$$

$$T_{\max} = \frac{\ln Ka - \ln K_{10}}{Ka - K_{10}} \quad \text{Eq. 12}$$

Le point important à remarquer dans l'équation 12 est que Tmax dépend à la fois de Ka et de K₁₀ . Une faute très fréquente en pharmacocinétique consiste à considérer Tmax comme un indice de la vitesse d'absorption (c'est à dire de Ka) et d'affirmer qu'un Tmax précoce indique une absorption rapide. Cela peut être faux. Le tableau 1 donne quelques valeurs de Tmax pour des médicaments ayant différentes valeurs de K₁₀ et de Ka. Pour juger de la vraie "vitesse d'absorption" (ou plus exactement comme nous le verrons plus loin, de la vitesse de disparition du site d'administration).

Tableau 1 : Influences respectives de Ka et de K₁₀ sur la valeur de Tmax. On notera que pour une valeur donnée de Ka, Tmax peut varier considérablement selon la valeur de K₁₀.

K ₁₀ (h ⁻¹)	Ka (h ⁻¹)	Tmax (h)	T _{1/2} Ka (h)
0.1	0.01	25.58	69.3
0.1	0.05	13.86	13.86
0.1*	0.1*	10.0	6.93
0.1	0.5	4.02	1.386
0.1	1.0	2.56	0.693
0.5	0.01	7.98	69.3
0.5	0.05	1.85	13.86
0.5	0.1	4.02	6.93
0.5	0.5	2.00	1.386
0.5	1.0	1.39	0.693
1.0	0.01	4.65	69.3
1.0	0.05	3.15	13.86
1.0	0.1	2.56	6.93
1.0	0.5	1.39	1.386
1.0	1.0	1.00	0.693

*Lorsque Ka = K₁₀, Tmax = 1/Ka = 1/K₁₀

L'inspection du tableau 1 nous montre que les mêmes valeurs de Tmax sont obtenues avec $K_{10} = 0.5$ et $Ka = 1$, et avec $K_{10} = 1$ et $Ka = 0.5$ etc.

2.3 Calcul de la fraction qui est absorbée au temps Tmax

Compte tenu des considérations précédentes montrant que Tmax est un paramètre dépendant de Ka et K_{10} , on va chercher à calculer la quantité de médicament qui reste à absorber lorsque l'on atteint Tmax.

La dose qui restera à absorber à Tmax est notée *FRA* (la dose initiale = 100 et on postule $F= 1$)

$$FRA = Dose \times \exp(-KaT_{max}) \quad \text{Eq.13}$$

$$FRA = Dose \times \exp\left(-Ka \left[\frac{\ln Ka - \ln K_{10}}{Ka - K_{10}} \right]\right) \quad \text{Eq.14}$$

Posons $Ka = nK_{10}$ où $K_{10} = Ka/n$

$$FRA = Dose \times \exp\left(-Ka \left[\frac{\ln Ka - \ln nka/n}{Ka - Ka/n} \right]\right)$$

$$FRA = Dose \times \exp\left(-Ka \left[\frac{\ln Ka - \ln ka + \ln n}{\frac{nKa - ka}{n}} \right]\right)$$

$$FRA = Dose \times \exp\left(-Ka \left[\frac{n(\ln n)}{ka(n-1)} \right]\right)$$

$$FRA = Dose \times \exp\left(-\left[\frac{Kan(\ln n)}{ka(n-1)} \right]\right)$$

$$FRA = Dose \times \exp\left(-\left[\frac{n(\ln n)}{(n-1)} \right]\right) \quad \text{Eq. 15}$$

L'équation 5 nous dit que la fraction qui reste à absorber à Tmax va uniquement dépendre du rapport de Ka et de K_{10} . *FRA* étant d'autant plus petit que n est grand, c'est à dire $Ka > K_{10}$.

Reprenons les exemples du tableau 1 pour $K_{10} = 0.1$ et $Ka = 0.01$, c'est à dire $n = 10$, la fraction qui reste à absorber à T_{max} est de :

$$FRA = Dose \times \exp\left(-\left[\frac{10(\ln 10)}{(10-1)}\right]\right) = 7.743$$

on peut vérifier cette valeur avec : $FRA = Dose \times \exp(-KaT_{max}) = 7.743$

soit pour $T_{max} = 25.58$ heures, $FRA = 7.743$

Le tableau 2 donne les FRA pour différentes valeurs de n .

Tableau 2 : quantités restant à absorber (FRA) au temps T_{max} pour différentes valeurs du rapport $n = Ka/K_{10}$

n	FRA
0.1	77.426
0.5	50.000
1.0	36.788
2.0	25.000
3.0	19.245
4.0	15.749
5.0	13.375
10.0	7.743

2.4 Calcul de la concentration maximale (C_{max})

Pour calculer C_{max} , il suffit de remplacer t par T_{max} dans l'équation de Bateman soit:

$$C_{max} = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} \left[e^{-K_{10}T_{max}} - e^{-KaT_{max}} \right] \quad \text{Eq. 16}$$

nous avons démontré (voir Eq.11) que :

$$Ka / K_{10} = e^{-K_{10}T_{max}} / e^{-KaT_{max}}$$

d'où:

$$Kae^{-KaT_{max}} = K_{10}e^{-K_{10}T_{max}}$$

$$e^{-KaT \max} = \frac{K_{10}}{Ka} e^{-K_{10}T \max}$$

on peut réécrire l'équation de Bateman en remplaçant $e^{-KaT \max}$

par $\frac{K_{10}}{Ka} e^{-K_{10}T \max}$ soit :

$$C \max = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} \left[e^{-K_{10}T \max} - \frac{K_{10}}{Ka} e^{-K_{10}T \max} \right] \quad \text{Eq. 17}$$

$$C \max = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} \left[\left(1 - \frac{K_{10}}{Ka} \right) e^{-K_{10}T \max} \right]$$

$$C \max = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} \left[\left(\frac{Ka - K_{10}}{Ka} \right) e^{-K_{10}T \max} \right]$$

$$C \max = \frac{FX_0}{Vc} \left[e^{-K_{10}T \max} \right] \quad \text{Eq. 18}$$

L'équation 18 nous dit que Cmax est fonction de la dose biodisponible (FX_0), de Vc, de K_{10} et de Tmax, Tmax étant lui-même fonction de Ka et de K_{10} . On voit donc que **Cmax est un paramètre hybride aux multiples déterminants physiologiques.**

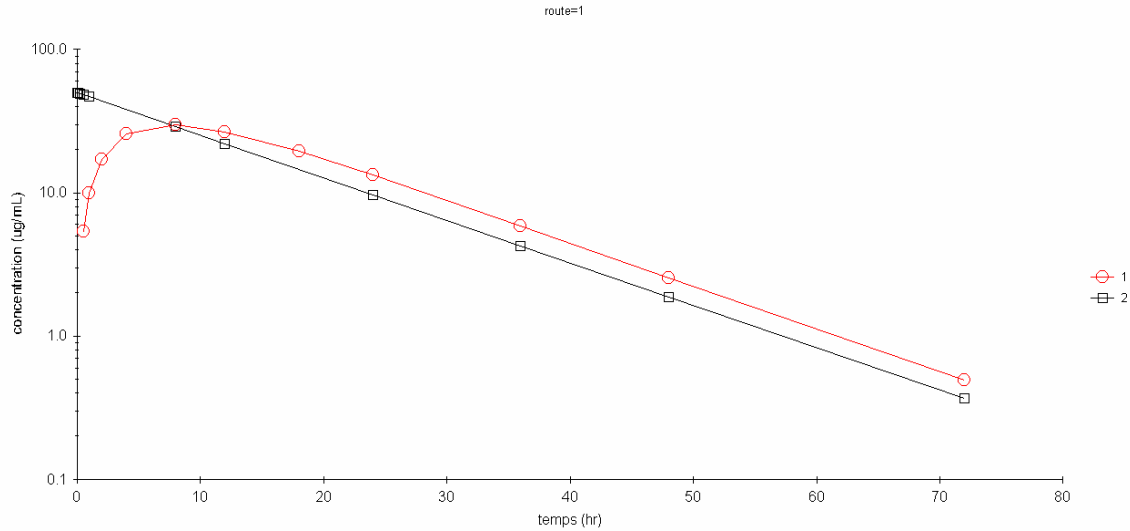
L'inspection de l'équation 18, nous montre la présence de X_0/Vc qui est la concentration initiale que nous aurions si le produit était administré par voie IV d'où :

$$C \max = FC_0 e^{-K_{10}T \max} \quad \text{Eq. 19}$$

L'équation 19 nous dit que pour Tmax, Cmax est égal à la concentration que l'on obtiendrait par voie IV pour ce temps, sous réserve que $F=1$. **Cela veut dire que les courbes IV et EV se croisent à Tmax** (fig. 3).

Il est à noter que si $F < 1$, alors la courbe de la voie IV ne peut plus couper l'autre courbe sauf si on se trouve en situation de Flip-Flop (voir plus loin). Dans ce cas précis, les deux courbes ne se coupent plus pour Tmax.

Figure 3 : Evolution des concentrations plasmatiques pour la voie IV (□) et la voie extravasculaire (○) pour un médicament dont la biodisponibilité est totale. On constate que la courbe IV coupe la courbe extravasculaire à Tmax.



3. Evaluation de K_{10} et K_a : la méthode des résiduelles

L'objet de ce paragraphe est de présenter le principe de la méthode des résiduelles. Des considérations supplémentaires sont données en annexe 1 de ce chapitre.

Reprenons l'équation de Bateman :

$$C_{\max} = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} [e^{-K_{10}T_{\max}} - e^{-KaT_{\max}}]$$

pour t devenant grand nous avons déjà vu (voir équation 5)

$$C(t) = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} [\exp(-K_{10}t)]$$

Prenons le logarithme népérien de cette expression :

$$\ln C = \ln \frac{FX_0Ka}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_{10}t}$$

$$\ln C = \ln \frac{FX_0Ka}{Vc(Ka - K_{10})} - K_{10}t \quad \text{Eq. 20}$$

L'équation 20 est de la forme : $y = b - ax$

Cela veut dire qu'en représentation semi-logarithmique, on obtient une droite de pente égale à K_{10} et dont l'ordonnée à l'origine est égale à :

$$\log\left[\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})}\right]$$

Appelons la concentration résiduelle (Cr) la différence entre les concentrations estimées par la droite de la phase terminale et les concentrations réellement observées :

$$Cr = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_{10}t} - \left[\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} (e^{-K_{10}t} - e^{-Kat}) \right] \quad \text{Eq. 21}$$

on obtient :

$$Cr = \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-Kat} \quad \text{Eq. 22}$$

d'où

$$\ln Cr = \ln \frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} - Kat$$

Cette équation est de la forme : $y = b - ax$

Cela veut dire que si on représente les concentrations résiduelles sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques, on obtient une droite de pente égale à Ka et dont l'ordonnée à l'origine est égale à :

$$\log\left[\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})}\right]$$

c'est à dire une ordonnée à l'origine identique à l'ordonnée à l'origine de la première droite de pente K_{10} .

4. Exercice d'application pour illustrer le calcul de K_{10} et de K_a avec la méthode des résiduelles

Soit un médicament administré par voie orale à la dose de 500 mg. Ce médicament est entièrement disponible ($F=1$). On mesure les concentrations plasmatiques pour différents temps après l'administration (tableau 3).

Questions :

- Calculer K_{10} , K_a , C_{max} , T_{max} et le volume de distribution
- Représenter graphiquement ce que serait la cinétique de ce médicament s'il était administré par voie IV sous la forme d'un bolus et montrer que cette cinétique coupe la cinétique extravasculaire pour le temps T_{max} .

Réponses :

La figure 4 représente la cinétique en coordonnées semi-logarithmiques. L'aspect de cette figure nous montre bien l'alignement des 5 derniers points que nous allons sélectionner pour calculer K_{10}

Par régression linéaire entre le temps et le \ln des 5 dernières concentrations nous obtenons l'équation :

$$C = 67.759 \exp(-0.06834t)$$

K_{10} est donc égal à : 0.06834 h^{-1} et le temps de demi-vie de la phase terminale est de 10.14 h^{-1} . Nous allons calculer les concentrations résiduelles :

pour $t = 0$, alors $C_r = 67.759$ puisque $C=0$

pour $t = 0.5$, la valeur observée est de $5.36 \text{ } \mu\text{g/mL}$,

alors $C_r = 67.759 e^{-0.06834 \times 0.5} - 5.36 = 60.12 \text{ } \mu\text{g/mL}$

Le tableau 3 donne les autres valeurs.

Figure 4 : Représentation en coordonnées semi-logarithmiques des concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/mL}$) en fonction du temps (h) des valeurs du tableau 3

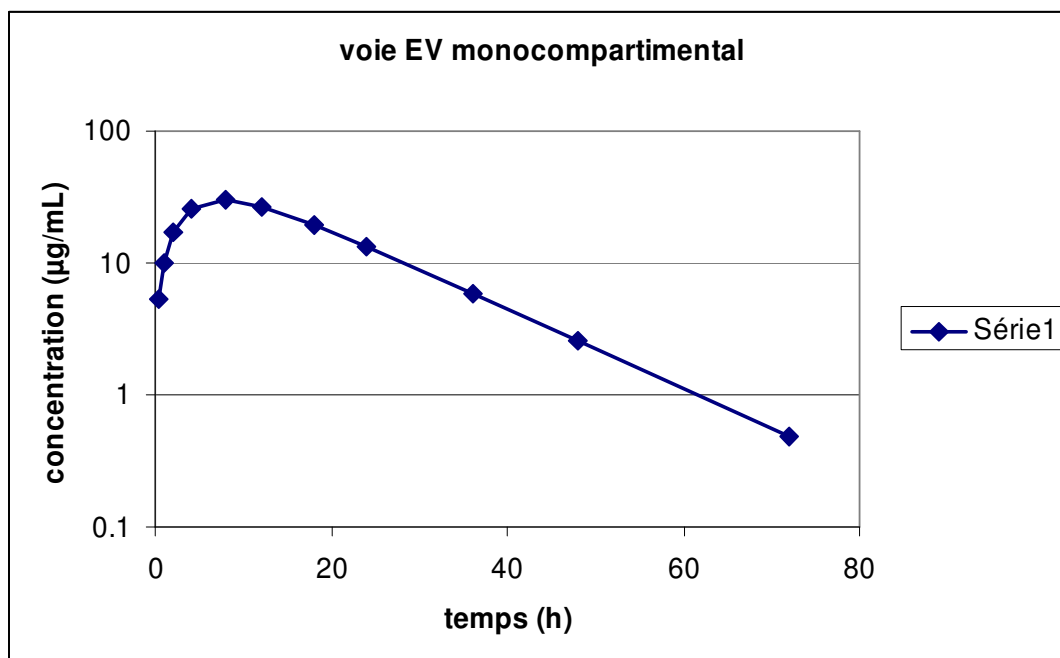


Tableau 3 : concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/ml}$) après l'administration d'une dose de 500 mg par voie extravasculaire

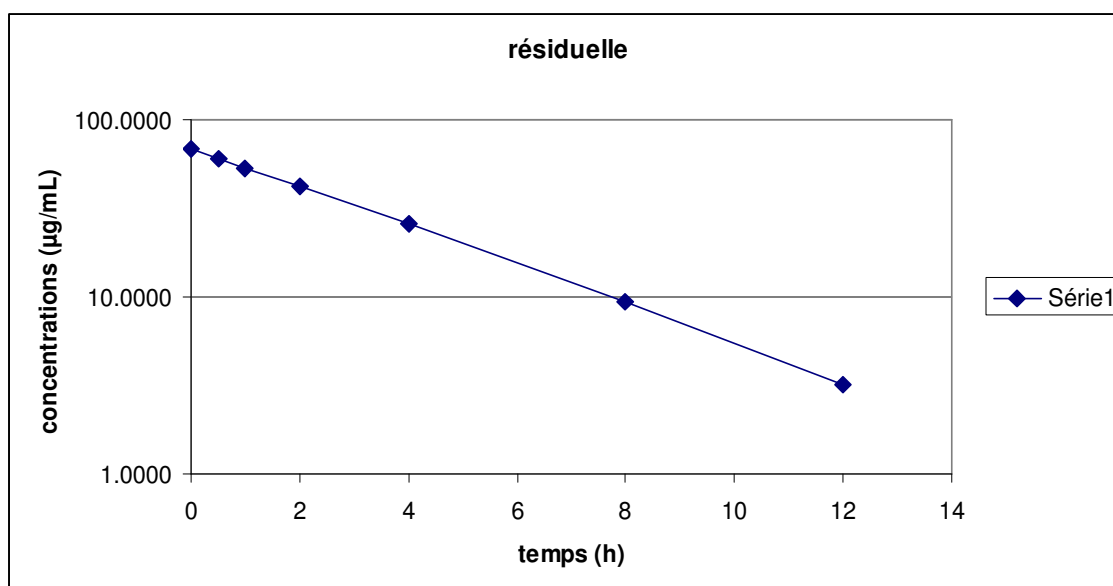
Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)	Valeurs extrapolées ($\mu\text{g/mL}$)	Concentrations résiduelles ($\mu\text{g/mL}$)
0	0	67.7586	67.7586
0.5	5.36	65.4824	60.1223
1.0	9.95	63.2826	53.3326
2.0	17.18	59.1022	41.9222
4.0	25.78	51.5518	25.7718
8.0	29.78	39.2214	9.4414
12.0	26.63	29.8403	3.2103
18.0	19.40	19.8026	NC
24.0	13.26	13.1424	NC
36.0	5.88	5.7874	NC
48.0	2.56	2.5487	NC
72.0	0.49	0.4943	NC

NC :non calculées

Représentons graphiquement ces valeurs résiduelles (fig. 5) . Ces concentrations sont alignées selon une droite. Par régression linéaire nous pouvons ajuster cette droite avec l'équation :

$$Cr = 69.0493 e^{-0.25303t}$$

Figure 5 : Représentation en coordonnées semi-logarithmiques des concentrations résiduelles du tableau 3. On notera le bon alignement de ces points selon une droite (la droite représentée à été obtenue par régression linéaire avec les points de 0 à 12 heures).



Cela veut dire que $Ka=0.25303 \text{ h}^{-1}$ et que le temps de demi-absorption est de 2.74 h. Ici ce temps de demi-absorption a une réelle signification car $F= 1$. Nous reviendrons ultérieurement sur ce problème. Nous remarquons que les ordonnées à l'origine calculées avec les deux droites sont légèrement différentes : 67.76 et 69.05 µg/ml.

Cela pourrait suggérer un léger délai à l'absorption (voir le paragraphe 7). En fait, cela est dû à l'impossibilité d'estimer correctement Ka et K_{10} et l'ordonnée à l'origine avec la méthode classique des résiduelles c'est à dire tel que nous l'avons fait. En effet, K_{10} et Ka ne sont pas suffisamment différents pour que l'estimation de K_{10} puisse se faire correctement avec les 5 derniers points car Ka a toujours une influence pour le temps 18 h et va "polluer" l'estimation de K_{10} .

Le second problème rencontré avec cette méthode des résiduelles, est celui du bon choix des derniers points à sélectionner pour calculer K_{10} . Cela se fait par sélection visuelle. En cas de doute, on peut tester différentes combinaisons de points et retenir celle qui donne le meilleur ajustement. Le meilleur ajustement sera celui qui donnera une somme des carrés des écarts (SCE) la plus petite.

Le tableau 4 donne les valeurs de Ka et K_{10} et des ordonnées à l'origine qui seraient trouvés selon le nombre de points retenus pour calculer la phase terminale.

Tableau 4 : calcul de K_{10} , Ka et des ordonnées à l'origine de la phase terminale et de la droite résiduelle selon le nombre de points sélectionné pour calculer la phase terminale. La somme des carrés des écarts (SCE) indique la valeur de l'ajustement.

Nombre de points dans la phase terminale	SCE	Ka (h^{-1})	K_{10} (h^{-1})	Ordonnées à l'origine	
				Phase terminale	Résiduelle
2	65.09	0.2603	0.0689	69.87	75.56
3	13.36	0.246	0.0690	70.41	73.05
4	11.19	0.250	0.0688	71.65	69.47
5	5.43	0.253	0.0683	67.76	69.05
6	5.74	0.266	0.0673	64.07	65.19
7	10.37	0.277	0.0656	58.82	59.27

L'inspection du tableau 4 nous indique que le meilleur choix est de prendre les 5 derniers points pour la phase terminale ; le choix des 6 derniers points aurait donné une SCE voisine.

Cela dit, une estimation encore meilleure serait obtenue par régression non-linéaire.

A partir de ces différentes estimations de K_{10} , Ka et de l'ordonnée à l'origine on peut calculer aisément C_{max} et T_{max} . En reprenant nos estimations de Ka et K_{10} obtenues avec une méthode des résiduelles classique nous obtenons :

$$T_{\max} = \frac{\ln 0.25303 - \ln 0.06834}{0.2533 - 0.06834} = 7.087h$$

C_{\max} peut être obtenu en remplaçant t par T_{\max} dans l'équation de Bateman ; l'ordonnée à l'origine qui a été estimée est :

$$\frac{KaX_0}{Vc(Ka - K_{10})}$$

Avec deux estimations: celle obtenue avec la pente de la phase terminale (67.76) et celle obtenue avec les concentrations résiduelles (69.05), nous allons prendre la moyenne pondérée de ces deux valeurs soit :

$$\frac{67.7586 \times 5 + 69.0493 \times 7}{12} = 68.51 \mu\text{g/mL}$$

$$C_{\max} = 68.51 [\exp(-0.06834 \times 7.087) + \exp(-0.25303 \times 7.087)] = 30.81 \mu\text{g/mL}$$

Une seconde approche consiste à calculer C_0 , l'ordonnée à l'origine que l'on obtiendrait en administrant cette dose par voie IV : nous savons que l'ordonnée à l'origine est égale à :

$$\frac{KaX_0}{Vc(Ka - K_{10})} = 68.51 \mu\text{g/mL}$$

or $X_0/Vc = C_0$ connaissant Ka et K_{10} nous en déduisons que :

$$C_0 = \frac{68.51(Ka - K_{10})}{Ka} = 50.0 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{d'où } C_{\max} = C_0 \exp(-K_{10}T_{\max}) = 30.81 \mu\text{g/mL}$$

Ayant calculé C_0 , nous pouvons avoir une estimation de Vc avec :

$$Vc = \text{Dose}/C_0$$

$$Vc = 500 \text{ mg}/50.0 \mu\text{g/mL} = 10.0 \text{ L}$$

Par voie extravasculaire, ce qui est calculé est Vc/F et l'interprétation de ce volume de distribution doit prendre en compte le fait que F peut être différent de 1. Pour terminer nous allons calculer l'AUC par intégration de l'équation de Bateman.

$$AUC = \frac{68.51 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}}{0.06834 \text{ h}^{-1}} - \frac{68.51 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}}{0.25303 \text{ h}^{-1}}$$

Il est à noter que la même AUC est calculée pour la voie IV avec

$$AUC = 50.0/0.068341 = 731.7 \mu\text{g.h.mL}^{-1}$$

Pour terminer on vérifiera que la courbe IV coupe la courbe EV à T_{max} . Les mêmes données ont été ajustées par régression non linéaire avec un logiciel spécialisé (WinNonlin). La figure 6 donne les valeurs observées et ajustées. Le tableau 8 donne les valeurs des principaux paramètres pharmacocinétiques qui peuvent être obtenus. On notera que les estimations obtenues par régression non linéaire sont légèrement différentes.

Figure 6 : Ajustement des données du tableau 3 obtenu par régression non linéaire avec le logiciel WinNonlin.

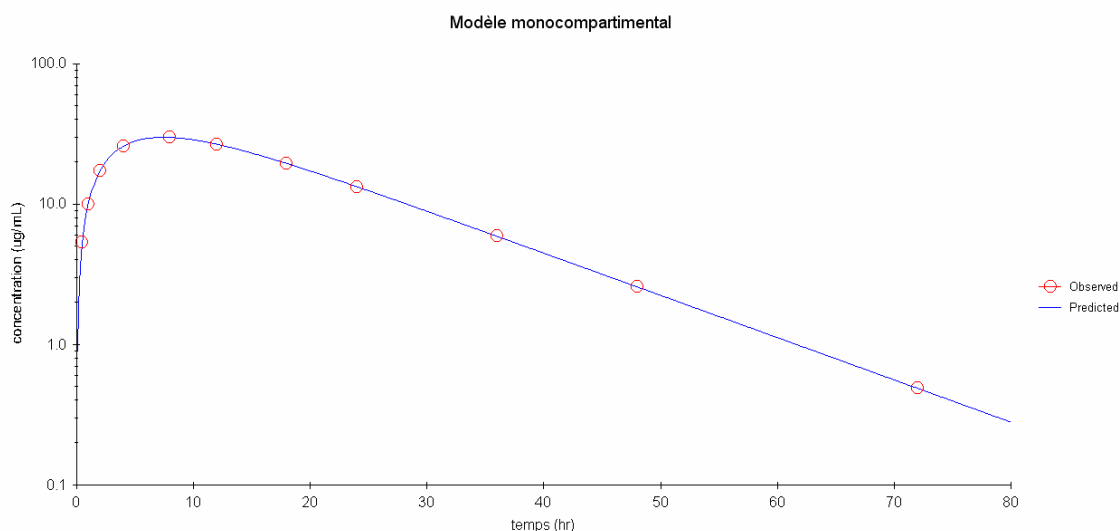


Tableau 8 : Paramètres obtenus en ajustant les données du tableau 3 par régression non linéaire

Paramètres	Unités	Valeurs
V_F	mL	9998.94942
K01	1/h	0.230942
K ₁₀	1/h	0.069306
AUC	h.µg/mL	721.512169
K01_HL	h	3.00139
K ₁₀ _HL	h	10.001232
CL_F	mL/hr	692.989004
Tmax	H	7.44657
Cmax	µg/mL	29.84552

V_F : volume de distribution ; K01 : constante d'absorption ; K₁₀ : constante d'élimination ; AUC : aires sous la courbe des concentrations plasmatiques ; K01_HL: temps de demi-absorption ; K₁₀_HL temps de demi-vie ; CL_F : clairance ; Tmax : temps pour Cmax ; Cmax : concentration plasmatique maximale.

5. Notion de flip-flop lorsque $K_a \ll K_{10}$

Dans les paragraphes précédents, nous avons postulé que K_a était supérieur à K_{10} ; Si K_a est inférieur à K_{10} , nous aurons une nouvelle interprétation à donner aux différentes phases de la cinétique. En effet, si $K_a \ll K_{10}$, lorsque t devient grand, le terme en $e^{-K_{10}t}$ devient négligeable devant celui en $e^{-K_a t}$ et l'équation 3 devient :

$$C = -\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} e^{-K_a t}$$

ou, après permutation de K_a et K_{10}

$$C = \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-K_a t}$$

Prenons le ln de cette expression :

$$\ln C = \ln \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-Kat}$$

$$\ln C = \ln \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} - Kat \quad \text{Eq. 24}$$

L'équation 24 est de la forme $y = b - ax$, avec a la pente égale à Ka . Cela veut dire que si K_{10} est supérieur à Ka , la pente de la phase terminale estime la constante d'absorption du médicament et non sa constante d'élimination comme cela est le cas lorsque $K_{10} \gg Ka$.

Nous allons calculer les concentrations résiduelles :

$$Cr = \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-Kat} - \left[\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})} (e^{-K_{10}t} - e^{-Kat}) \right] \quad \text{Eq. 25}$$

$$Cr = \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-Kat} - \underbrace{\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})}}_{<0} e^{-K_{10}t} + \underbrace{\frac{KaFX_0}{Vc(Ka - K_{10})}}_{<0} e^{-Kat}$$

ou encore

$$Cr = \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-Kat} + \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-K_{10}t} - \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-Kat}$$

$$Cr = \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} e^{-K_{10}t} \quad \text{Eq. 26}$$

Prenons le logarithme népérien de cette expression :

$$\ln Cr = \ln \frac{KaFX_0}{Vc(K_{10} - Ka)} - K_{10}t \quad \text{Eq. 27}$$

L'équation 27 est de la forme : $y = b - ax$ avec a la pente égale à K_{10} . **Cela veut dire que si K_{10} est supérieur à Ka , la pente de la droite représentant les concentrations résiduelles permet d'estimer K_{10} et non Ka comme c'était le cas lorsque $Ka \gg K_{10}$. Il apparaît donc que lorsque $Ka \ll K_{10}$, il y a une permutation dans la signification des pentes par rapport à la situation où $Ka \gg K_{10}$. On parle de système en bascule ou selon la terminologie anglo-saxonne de flip-flop.**

Il s'agit là d'un point essentiel dans l'interprétation des données, la confusion entre un processus d'absorption et un processus d'élimination pouvant rendre absurde toute discussion sur la cinétique étudiée. C'est la raison pour laquelle on doit toujours se demander ce que signifie la pente de la phase terminale. **Cela exige de connaître la vraie constante d'élimination qui ne peut être obtenue que par voie IV. C'est pourquoi toute étude cinétique sérieuse exige une administration du produit par voie IV pour en connaître les paramètres fondamentaux** cela permettra d'expliquer correctement ce qui est observé par voie extra-vasculaire.

Il arrive qu'un produit ne puisse pas être administré par voie IV pour des raisons de solubilité, de taille de l'animal (souris, poussin) ou encore pour des raisons éthiques (homme). On devra alors se retrancher vers une autre voie de référence comme la voie orale en postulant que pour cette voie, K_{10} est inférieur à K_a .

6. L'équation de Bateman lorsque $K_a = K_{10}$

Si $K_a = K_{10}$ (cas de figure plus théorique que réel), l'équation de Bateman reste indéterminée. On peut démontrer que les concentrations en fonction du temps peuvent être décrites par l'équation :

$$C(t) = \frac{F \text{dose}}{V_c} K_{10} t e^{-K_{10} t} \quad \text{Eq. 28}$$

et que $T_{\max} = 1/K_a = 1/K_{10}$

$$\text{et que } C_{\max} = \frac{FX_0}{V_c} e^{-1} = \frac{0.37FX_0}{V_c}$$

Le problème posé est de savoir, *a priori*, si K_a est égal à K_{10} . Pour répondre à cette question nous allons former le produit de T_{\max} par C_{\max} :

$$T_{\max} \times C_{\max} = \frac{1}{K_{10}} \times \frac{FX_0}{V_c \times C} \quad \text{Eq.29}$$

Remarquons au dénominateur que $K_{10} V_c = \text{clairance}$, d'où :

$$T_{\max} \times C_{\max} = \frac{FX_0}{Cl \times e} \quad \text{Eq. 30}$$

or la clairance est égale à : $Cl = \frac{Dose}{AUC} = \frac{FX_0}{AUC}$

L'équation 29 peut donc se réécrire :

$$T_{\max} \times C_{\max} = \frac{AUC \times F \times X_0}{F \times X_0 \times e} = \frac{AUC}{e} = \frac{AUC}{2.71} \quad \text{Eq. 31}$$

Cela veut dire que si $K_a = K_{10}$, le produit T_{\max} par C_{\max} est égal à l'AUC divisé par 2.71, la base des logarithmes népériens.

L'exercice suivant va illustrer cette approche diagnostique proposée par Bialer (J. Pharmacokinet. Biopharm. 1980, 8: 111-113). Les données sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Concentrations plasmatiques pour un médicament obéissant à un modèle monocompartimental et pour lequel on veut vérifier si $K_a = K_{10}$.

Temps(h)	0.5	1	2	4	6	8	10
Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)	1.2	2.8	3.7	3.0	1.8	0.8	0.4

Le T_{\max} observé est de 2 heures ; $C_{\max} = 3.7$ le produit T_{\max} par C_{\max} est de 7.4 ng.h.mL^{-1} . L'AUC est estimée par la méthode des trapèzes arithmétiques à $19.85 \text{ } \mu\text{g.h.mL}^{-1}$; on obtient $AUC/e = 7.302$, valeur voisine du produit de T_{\max} par C_{\max} . On peut donc en conclure que $K_a = K_{10} = 1/T_{\max} = 0.5 \text{ h}^{-1}$.

L'approche précédente est approximative car on est tributaire du plan d'échantillonnage avec la prise en compte d'un seul couple de données pour évaluer le produit $T_{\max}.C_{\max}$.

Une seconde approche, plus précise, a été proposée par Macheras (J.Pharm.Sci. 1985. 74: 582-584). Elle reprend l'expression analytique 28.

Ces différentes approches restent d'un intérêt relativement académique car les logiciels modernes sont capables d'estimer des constantes de temps très proches sans aucune difficulté. En reprenant les données du tableau 8 on peut estimer par régression non-linéaire $K_a = 0.442$ et $K_{10} = 0.441$

7. Le délai d'absorption (t_{lag})

Quelles que soient les valeurs respectives de K_a et K_{10} , l'équation de Bateman nous dit que l'ordonnée à l'origine est : $K_a F X_0 / V_c (K_a - K_{10})$.

Cela veut dire que les deux droites (phase terminale et concentrations résiduelles) doivent se couper en $t = 0$ pour cette valeur. S'il n'existe pas de délai d'absorption, les deux droites vont se couper après $t = 0$. A contrario, si on estime deux ordonnées à l'origine différentes, on devra suspecter un délai à l'absorption (fig. 7). Pour gérer ce problème, il y a deux solutions (i) ajouter un paramètre à l'équation de Bateman c'est à dire t_{lag}, (ii) estimer les deux ordonnées séparément et calculer systématiquement un t_{lag} (ex.: solution adoptée dans le programme Kinetica).

Pour la première approche, l'équation de Bateman devient :

$$C = \frac{K_a F X_0}{V_c (K_a - K_{10})} \left[\left(e^{-K_{10}(t-t_{lag})} \right) - \left(e^{-K_a(t-t_{lag})} \right) \right] \quad \text{Eq. 32}$$

Pour $t < t_{lag}$, $C = 0$

La seconde approche consiste à paramétrer l'équation de Bateman de la façon suivante :

$$C = B e^{-K_{10}t} - A e^{-K_a t} \quad \text{Eq. 33}$$

Cette équation a également 4 paramètres (B, K_{10} , A et K_a). A partir de ces 4 paramètres on peut en déduire t_{lag}. En effet pour $t = t_{lag}$:

$$B e^{-K_{10}t_{lag}} = A e^{-K_a t_{lag}}$$

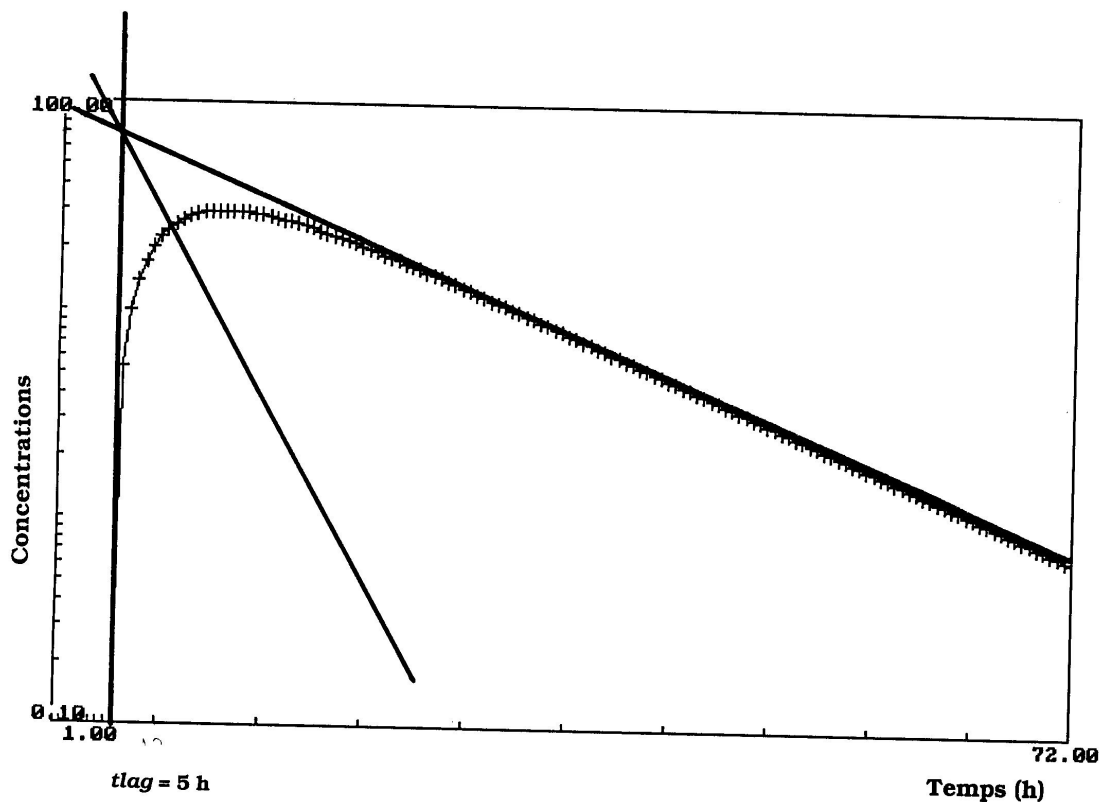
$$\ln Be - K_{10}t_{lag} = \ln Ae - Kat_{lag}$$

$$\ln B - \ln A = t_{lag}(K_{10} - Ka)$$

$$t_{lag} = \frac{\ln B - \ln A}{K_{10} - Ka} = \frac{\ln \frac{B}{A}}{ka - K_{10}}$$

Un cas de figure plus rare est celui où $A \ll B$; Cela se voit lorsqu'une fraction de la dose a été administrée directement dans le système vasculaire.

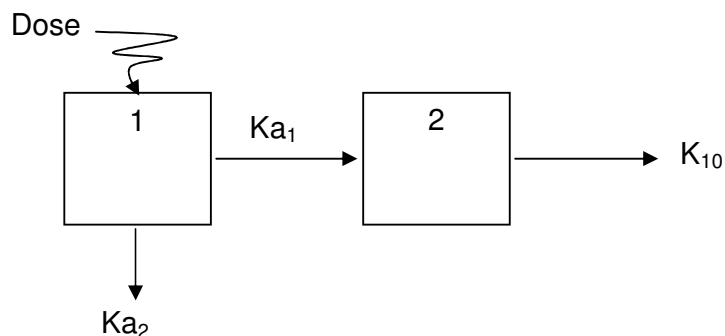
Figure 7 : Courbe obtenue en simulant un modèle monocompartimental par voie extravasculaire avec $FD/V=50$; $Ka=0.230 \text{ h}^{-1}$; $K_{10}=0.0693 \text{ h}^{-1}$ et $t_{lag}=5 \text{ h}$. Les droites correspondantes aux phase d'élimination et d'absorption (résiduelles) se coupent au temps 5h soit t_{lag} .



8. Interprétation de K_a lorsque la biodisponibilité est inférieure à 100%

Une erreur très fréquente en pharmacocinétique est d'interpréter K_a comme étant la constante de vitesse d'arrivée du médicament dans le compartiment central. Cela n'est vrai que si $F = 1$ (100%); Si F est inférieur à 1, ce qui est généralement le cas, le K_a calculé avec l'équation de Bateman n'estime pas la vitesse d'arrivée du médicament dans le compartiment central mais la **vitesse globale de disparition** du médicament à partir de son site d'administration. La figure 9 illustre cette situation.

Figure 9 : Interprétation de K_a dans un modèle monocompartimental lorsque $F < 1$; si F est < 1 cela veut dire qu'il y a deux constantes de disparition du principe actif administré dans le compartiment 1 soit K_{a1} et K_{a2} . K_{a1} est la constante de premier ordre décrivant le passage du médicament du site d'administration vers le compartiment central. K_{a2} est la constante de premier ordre traduisant les pertes. Par définition, $F = K_{a1} / (K_{a1} + K_{a2})$



On doit réaliser que ce que l'on estime par la méthode des résiduelles est

$Ka = Ka_1 + Ka_2$ et non pas Ka_1 !

De façon plus générale, Ka est la somme de toutes les constantes de sortie du site d'administration. En ajustant les données on va donc pouvoir apprécier avec quelle vitesse le médicament disparaît de son site d'administration et non pas la vitesse avec laquelle il gagne le compartiment central. Cette vitesse représentée par Ka dans la figure 9 est liée à Ka et à F le facteur de biodisponibilité. En effet par définition :

$$F = Ka_1 / (Ka_1 + Ka_2)$$

$$Ka = Ka_1 + Ka_2$$

d'où :

$$F = Ka_1 / Ka$$

$$Ka_1 = F \times Ka$$

Eq. 34

L'équation 34 nous dit que Ka n'estime la vitesse d'entrée dans le système que si $F=1$, autrement Ka surestime Ka_1 . Cela est d'importance lorsque l'on veut comparer des données *in vivo* et *in vitro* (ex: comparer la perméabilité d'un système du type cellules CaC02 avec la perméabilité intestinale *in vivo*).