

## **Le modèle monocompartimental :**

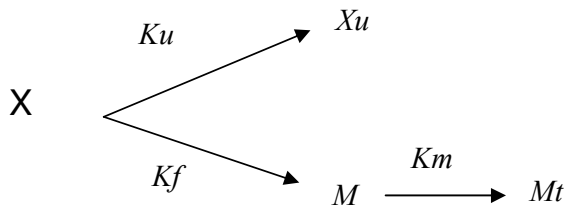
**Administration unique par voie IV et sous la  
forme d'un bolus**

**Cinétiques plasmatiques et urinaires des  
métabolites**

## Cinétique plasmatique des métabolites

---

Nous avons vu qu'une partie du médicament peut s'éliminer par les urines ; une autre fraction du principe actif peut se trouver métabolisée et l'évolution des concentrations plasmatiques du métabolite peut être mesurée. Le schéma suivant présente la situation que nous allons développer :



avec  $X$  la quantité du médicament au temps  $t$ ,  $X_u$ , la quantité de médicament éliminée par les urines,  $M$ , la quantité de métabolite au temps  $t$ , dans le plasma et  $M_t$ , la quantité de métabolite éliminé (foie et/ou rein et/ou autre processus).

$K_f$  est la constante de premier ordre traduisant le formation du métabolite à partir du principe actif.

$K_u$  est la constante de premier ordre d'élimination du principe actif dans les urines.

Par définition :

$$K_{10} = K_u + K_f$$

$K_m$  est la constante de premier ordre traduisant l'élimination du métabolite.

L'équation différentielle décrivant le sort du métabolite est :

$$dM/dt = K_f X - K_m M \quad \text{Eq. 1}$$

$$dM/dt = K_f X_0 e^{-K_{10}t} - K_m M \quad \text{Eq. 2}$$

En intégrant l'équation 2 on obtient :

$$M = \frac{K_f X_0}{K_{10} - K_m} \left[ e^{-K_m t} - e^{-K_{10} t} \right] \quad \text{Eq. 3}$$

Si est  $V_m$  est le volume de distribution du métabolite, on aura pour l'évolution des concentrations plasmatiques du métabolite ( $C_m(t)$ ) l'expression :

$$C_m(t) = \frac{K_f X_0}{V_m(K_{10} - K_m)} [e^{-K_m t} - e^{-K_{10} t}] \quad \text{Eq. 43}$$

L'équation 4 est celle que nous allons utiliser pour décrire l'évolution des concentrations plasmatiques du métabolite.

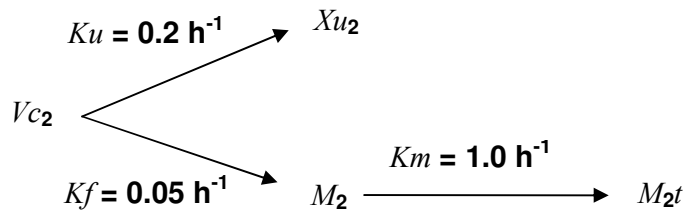
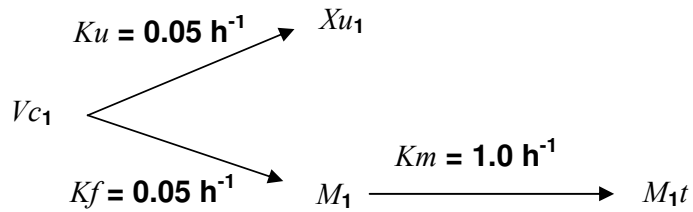
La cinétique du métabolite est gouvernée par deux constantes de premier ordre :  $K_m$  et  $K_{10}$ . En général,  $K_m$  est supérieur à  $K_{10}$  car les métabolites sont plus polaires que le produit parental. Ils sont donc plus rapidement éliminés notamment si les métabolites sont des glucuronides, des sulfates, des conjugués à la glycine.... En revanche, cela ne sera pas forcément vrai si le métabolisme correspond à une acetylation ou une oxydation.

Si  $K_m \gg K_{10}$ , (en pratique si  $K_m$  est au moins 5 fois supérieur à  $K_{10}$ ), on peut dire que  $e^{-K_m t}$  va tendre vers 0 quand  $t$  devient grand, alors que  $e^{-K_{10} t}$  a encore une certaine valeur ; en conséquence, après un certain délai, l'équation 4 devient :

$$C_m = \frac{K_f X_0}{V_m(K_m - K_{10})} e^{-K_{10} t} \quad \text{Eq. 5}$$

Cela veut dire que si on représente en coordonnées semi-logarithmiques l'évolution des concentrations plasmatiques du métabolite, ces dernières, après un certain délai, évolueront de façon parallèle aux concentrations plasmatiques du produit parental. Cela veut dire que l'on peut estimer  $K_{10}$ , la constante globale d'élimination du principe parental, par la pente de la phase terminale des concentrations plasmatiques d'un métabolite, si ce dernier a une vitesse intrinsèque d'élimination plus rapide que celle de son parent.

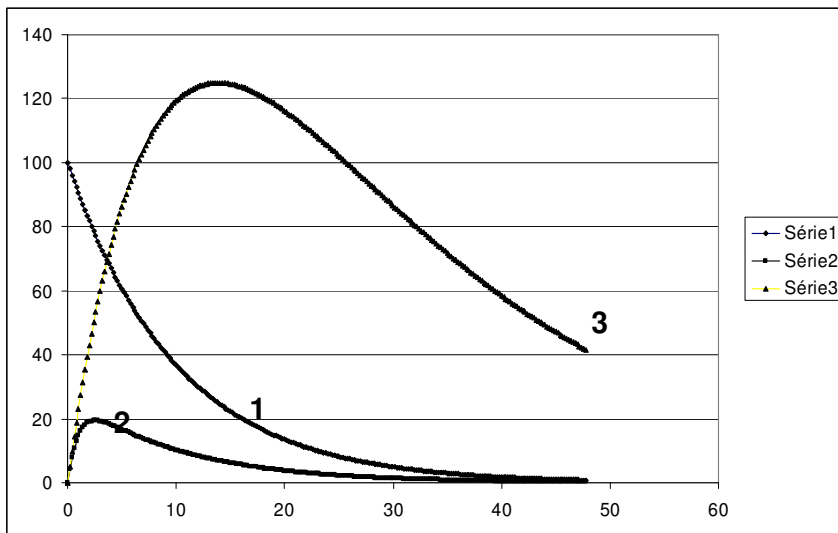
On peut résumer ces différentes considérations en disant (i) un métabolite ne peut pas être plus vite éliminé qu'il n'est formé, (ii) le temps de demi-vie plasmatique de ce métabolite va dépendre des autres voies d'élimination ; pour illustrer cette dernière considération, prenons les deux exemples suivants :



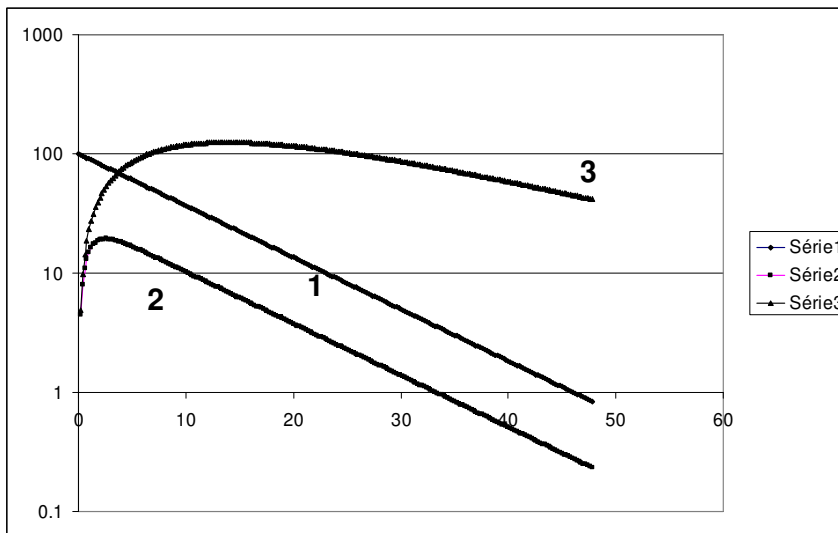
Dans ces deux exemples,  $K_f = 0.05 \text{ h}^{-1}$  et  $K_m = 1.0 \text{ h}^{-1}$ . Si on administre le métabolite par voie IV, son temps de demi-vie sera de  $0.693/1.0$  soit  $0.693 \text{ h}$  ou  $41.58 \text{ min}$ . Si on administre le produit parental en prenant  $K_u = 0.05 \text{ h}^{-1}$ , alors le temps de demi-vie terminal du métabolite sera de  $0.693 / (K_u + K_f)$  soit  $0.693/0.1$  soit  $6.93 \text{ h}$  ou  $415.8 \text{ min}$ . Si la vitesse d'élimination par la voie urinaire est augmentée ( $K_u = 0.2 \text{ h}^{-1}$ ) alors le temps de demi-vie de la phase terminale du métabolite ne sera plus que de  $166.32 \text{ min}$ .

**Figure 1:** Evolution des concentrations plasmatiques du produit parental (courbe 1) avec  $K_u = K_f = 0.05 \text{ h}^{-1}$  et pour 2 métabolites lorsque  $K_{m1} = 1 \text{ h}^{-1}$  (courbe 2) ou  $K_{m2} = 0.15 \text{ h}^{-1}$  (courbe 3). Pour les deux métabolites, le volume de distribution est de 0.2. On notera que les pentes (panneau B) du principe actif et du métabolite sont identiques lorsque la constante d'élimination du métabolite est élevée ( $K_{m1} = 1 \text{ h}^{-1}$ ). En revanche, lorsque la constante d'élimination du métabolite est lente ( $K_{m2} = 0.05 \text{ h}^{-1}$ ) la pente de la phase terminale du métabolite traduit sa propre élimination.

**A – Tracé en échelle arithmétique**



**B – Tracé en échelle semi-logarithmique**



Revenons au schéma initial et à l'équation 4, nous allons envisager le deuxième cas de figure qui est celui où  $K_{10} \gg K_m$  (en pratique si  $K_{10}$  est 5 fois supérieur à  $K_m$ ). Dans ces conditions, les concentrations plasmatiques du métabolite vont décroître plus lentement que celle du produit parental. Après un certain temps nous aurons :

$$C_m = \frac{K_f X_0}{V_m(K_{10} - K_m)} e^{-K_m t} \quad \text{Eq. 6}$$

Cela veut dire que si on représente sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques, l'évolution des concentrations plasmatiques du métabolite, la pente de la phase terminale sera égale à  $K_m$ , la constante d'élimination du métabolite (fig.1)

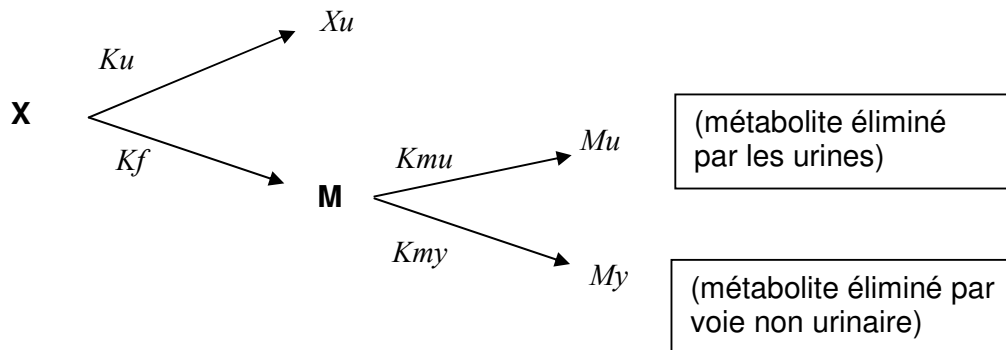
Le dernier cas de figure est celui où  $K_{10}$  est voisin de  $K_m$ . Dans cette situation, on ne pourra pas savoir si la pente de la phase terminale du métabolite représente  $K_{10}$  ou  $K_m$ . Pour lever l'ambiguïté, on sera obligé d'injecter par voie IV le métabolite et d'évaluer directement la valeur de  $K_m$ .

## Cinétique urinaire des métabolites

---

### Présentation théorique

Comme le produit parental, le métabolite primaire peut se trouver éliminé par les urines. La prise en compte des cinétiques urinaires du métabolite apporte des informations sur la cinétique du produit parental et du métabolite. Nous allons étudier la cinétique d'un métabolite ayant une disposition obéissant au schéma suivant :



$K_u$  et  $K_f$  ont la même signification que précédemment et  $K_{10} = K_u + K_f$ .

$K_{mu}$  est la constante de premier ordre décrivant l'élimination du métabolite par les urines.  $K_{my}$  est la constante de premier ordre décrivant l'élimination du métabolite par les voies non-urinaires. Par définition,  $K_m = K_{mu} + K_{my}$ . Nous allons écrire l'équation différentielle décrivant la cinétique de  $M_u$ , la quantité de métabolite dans les urines :

$$dM_u / dt = K_{mu}M \quad \text{Eq. 7}$$

or nous connaissons l'expression analytique de  $M$  (Eq.3) c'est à dire:

$$M = \frac{K_f X_0}{K_{10} - K_m} [e^{-K_m t} - e^{-K_{10} t}]$$

d'où :

$$\frac{dM_u}{dt} = \frac{K_{mu} K_f X_0}{K_{10} - K_m} [e^{-K_m t} - e^{-K_{10} t}] \quad \text{Eq. 8}$$

Si on représente  $dM_u/dt$  en fonction du temps sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques nous aurons une courbe biexponentielle. Si  $K_m \gg K_{10}$ , alors pour  $t$  devenant grand nous aurons :

$$\frac{dM_u}{dt} = \frac{K_{mu} K_f X_0}{K_{10} - K_m} e^{-K_{10} t} \quad \text{Eq. 9}$$

Cela veut dire que la partie terminale de la courbe évoluera selon une monoexponentielle de pente égale à  $K_{10}$ , la constante globale d'élimination du produit parental.

Dans l'exercice que nous ferons après avoir présenté une seconde approche pour analyser ce type de données, nous montrerons comment estimer  $K_m$  par la méthode des résiduelles.

La seconde approche pour analyser les données urinaires du métabolite consiste à prendre en compte la quantité de métabolite qui reste à éliminer au temps  $t$  soit :

$M_u^\infty - M_u^t$ . Pour ce faire, nous allons calculer  $M_u^t$  en intégrant l'équation 8:

$$M_u^t = \frac{K_{mu} K_f X_0}{K_m \times K_{10}} \left[ 1 + \frac{1}{K_m - K_{10}} [K_{10} e^{-K_m t} - K_m e^{-K_{10} t}] \right] \quad \text{Eq. 10}$$

Pour  $t \rightarrow \infty$  nous avons :

$$M_u^t = \frac{KmuKfX_0}{Km \times K_{10}} \quad \text{Eq. 11}$$

posons  $M_u^\infty - M_u^t$

$$M_u^t - M_u^\infty = M_u^\infty - M_u^\infty \left[ 1 + \frac{1}{Km - K_{10}} [K_{10}e^{-Kmt} - Kme^{-K_{10}t}] \right] \quad \text{Eq. 12}$$

$$M_u^t - M_u^\infty = \frac{M_u^\infty}{Km - K_{10}} [Kme^{-K_{10}t} - K_{10}e^{-Kmt}] \quad \text{Eq. 13}$$

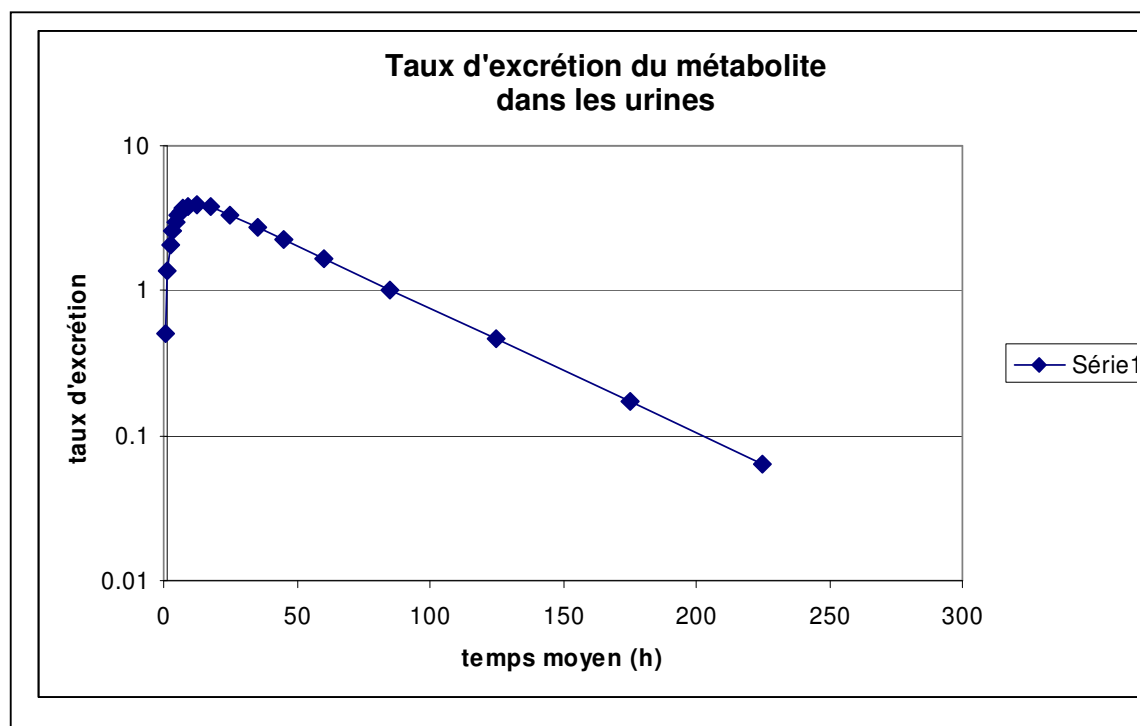
Si on représente l'équation 13 sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques en fonction du temps, nous aurons une courbe bi-exponentielle (fig.2).

Lorsque  $t$  devient grand nous aurons :

$$M_u^\infty - M_u^t = \frac{M_u^\infty}{Km - K_{10}} [Kme^{-K_{10}t}] \quad \text{Eq. 14}$$

Cela veut dire que la pente de la phase terminale de ce graphique est égale à  $K_{10}$  pour  $t=0$ , nous aurons  $M_u^\infty - M_u^t = M_u^\infty$ .

**Figure 2** : représentation en coordonnées semi-logarithmiques des  $\Delta mu / \Delta t$  du tableau 1 en fonction du temps. On notera l'alignement des derniers points selon une droite dont la pente est égale à  $K_{10}$ , la constant globale d'élimination du médicament.





**Tableau 1:** Quantité de métabolite éliminée dans les urines pour différents intervalles de prélèvements ( $\Delta mu / \Delta t$  après l'administration d'un produit parental à la dose de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en fonction du temps moyen)

Temps (h)	$\Delta mu$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	$\Delta t$	$\Delta mu / \Delta t$	$t$ moyen
0	0	0	0	
1	0.5083	1	0.5083	0.5
2	1.376	1	1.376	1.5
3	2.052	1	2.052	2.5
4	2.577	1	2.577	3.5
5	2.979	1	2.979	4.5
6	3.284	1	3.284	5.5
7	3.511	1	3.511	6.5
8	3.676	1	3.676	7.5
10	7.658	2	3.829	9
15	19.578	5	3.9156	12.5
20	18.772	5	3.7544	17.5
30	33.142	10	3.3142	25
40	27.328	10	2.7328	35
50	22.395	10	2.2395	45
70	33.352	20	1.6676	60
100	30.597	30	1.0199	85
150	23.526	50	0.47052	125
200	8.655	50	0.1731	175
250	3.18334	50	0.0636668	225
300	1.1713	50	0.023426	275

Total = 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$

### **Exercice d'application pour l'analyse des données urinaires d'un métabolite :**

Soit un produit parental administré à la dose de 1000 µg/kg par voie IV. On récupère, au total, 500 µg/kg de produit parental dans les urines. Les quantités de métabolite récupérées dans les urines sont données dans le tableau 1.

#### *Question*

En se reportant au schéma de la section 2, calculer  $K_u$ ,  $K_f$ ,  $K_{mu}$  et  $K_{my}$ .

#### *Réponse :*

Nous allons commencer par calculer les  $\Delta mu / \Delta t$  (les calculs sont déjà effectués dans le tableau 1). Ensuite nous allons représenter sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques  $\Delta mu / \Delta t$  en fonction du  $t$  moyen. Le temps pertinent est le temps moyen sur l'intervalle de prélèvement. La figure 2 montre l'évolution de  $\Delta mu / \Delta t$  en fonction du temps moyen. L'inspection visuelle suggère un alignement des points dans la phase terminale selon une droite. Dans un premier temps, nous allons calculer la pente de cette droite en prenant les 9 derniers points. Cela donne une pente, de  $0.0198 \text{ h}^{-1}$  et une ordonnée à l'origine de 5.49473.

Dans un second temps, nous allons calculer, par la méthode dite des résiduelles, la constante  $K_m$ . Nous présenterons de façon formelle la méthode des résiduelles dans le paragraphe sur la voie extra-vasculaire. Nous allons nous contenter ici d'appliquer la "recette" c'est à dire de remplir le tableau 2.

**Tableau 2** : obtention des concentrations résiduelles en vue du calcul de  $K_m$  pour les données du tableau 1

Temps moyen (h)	Valeur extrapolée	Valeur observée	Concentration résiduelle
0	5.49473	0	5.49473
0.5	5.44060056	0.5083	4.93230056
1.5	5.33393613	1.376	3.95793613
2.5	5.22936288	2.052	3.17736288
3.5	5.12683983	2.577	2.54983983
4.5	5.02632676	2.979	2.04732676
5.5	4.92778428	3.284	1.64378428
6.5	4.83117375	3.511	1.32017375
7.5	4.7364573	3.676	1.0604573
9.0	4.59785298	3.829	0.76885298
12.5	4.29001166	3.9156	0.37441166
17.5	3.88564678	3.7544	0.13124678

Les valeurs dites extrapolées sont celles qui sont calculées avec l'équation de la droite de la phase terminale, c'est à dire :

$$\text{valeurs extrapolées} = 5.49473 \exp(-0.0198t)$$

En résolvant cette équation pour les différents temps moyens, on obtient les valeurs extrapolées. Les quantités résiduelles sont obtenues en faisant la différence entre ces quantités extrapolées et les quantités observées.

Si on représente le vecteur des concentrations résiduelles sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques, on obtient une droite (voir la figure 3). Cette droite a une pente égale à  $K_m$ . Par régression linéaire sur les 12 premières concentrations résiduelles (de 0 – 17.5h) on obtient une estimation de  $K_m = 0.218 \text{ h}^{-1}$ .

Nous pouvons maintenant calculer toutes les constantes du système.

En effet, nous savons que  $K_{10} = K_u + K_f$  et que la quantité de produit parental éliminée par les urines est de  $500 \mu\text{g}/\text{kg}$  soit la moitié de la dose. Cela implique que le métabolite représente également  $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ . On en déduit que  $K_u = K_f = K_{10} / 2$  soit  $0.0099 \text{ h}^{-1}$ .

De même, on a récupéré dans les urines 250 µg/kg de métabolite, ce qui implique que 250 µg/kg de métabolite n'ont pas été éliminés par les urines d'où  $K_{mu} = K_{my} = Km / 2$  soit  $0.107 \text{ h}^{-1}$ .

**Figure 3** : Représentation en coordonnées semi-logarithmiques du vecteur des résidus calculés dans le tableau 2 ; on notera l'alignement des résidus selon une droite dont la pente a été estimée par régression linéaire à  $0.214 \text{ h}^{-1}$

