

Le modèle monocompartimental :

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

Analyse des données urinaires du principe actif

1. Estimation des paramètres pharmacocinétiques à partir des données urinaires

Sous réserve qu'une fraction de l'analyte soit éliminée par les urines, l'analyse des quantités de médicament éliminées par les urines permet d'évaluer des paramètres cinétiques pertinents.

Imaginons que la totalité du médicament soit éliminée par les urines. On obtiendra la même information soit en "regardant" le médicament disparaître du compartiment central (analyse des concentrations plasmatiques) soit en "regardant" le médicament arriver dans les urines. L'analyse des données urinaires peut se faire selon deux méthodes :

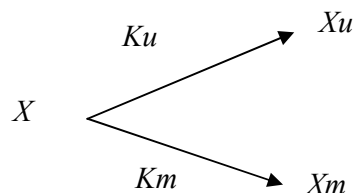
(i) une méthode qui prend en compte l'élimination instantanée de l'analyte par les urines (taux d'excrétion).

(ii) une méthode qui prend en compte la quantité qui reste à éliminer ; elle est connue sous le nom de **méthode du sigma moins**

1. Méthode du taux d'excrétion du médicament dans les urines

1.1. Aspects théoriques

Soit un médicament (X) éliminé en partie par les urines (X_u) et en partie par un autre mode d'élimination (métabolisme) (X_m)



On nomme K_u la constante de premier ordre traduisant l'élimination des médicaments par les urines et K_m , la constante de premier ordre traduisant la seconde modalité d'élimination du médicament. La constante globale d'élimination, K_{10} , est par définition :

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

Nous pouvons écrire l'équation différentielle décrivant l'élimination du médicament par les urines :

$$dXu/dt = K_u X(t) \quad \text{Eq.7}$$

Cette équation dit que la quantité éliminée par les urines (dXu) sur l'intervalle de temps $\{dt\}$ est proportionnelle à K_u et à $X(t)$, c'est à dire à la quantité de médicament dans le compartiment central au temps t .

Par ailleurs, nous savons que cette quantité de médicaments dans le compartiment central est :

$$X(t) = X_0 \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 8}$$

En combinant les équations 7 et 8 on obtient :

$$dXu/dt = K_u X_0 \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 9}$$

Cette expression nous dit que le taux d'excrétion du médicament dans les urines (dXu/dt) est fonction du K_{10} , **la constante globale d'élimination de l'analyte. Il sera donc possible de calculer K_{10} à partir des seules données urinaires.**

Il importe de bien remarquer les "**rôles**" respectifs de K_u et K_{10} . K_u est la constante de proportionnalité d'élimination du médicament dans les urines et K_{10} est la constante globale d'élimination à partir du plasma. Le rapport $(K_u/K_{10}) \times 100$ donne le pourcentage de médicament qui sera éliminé dans les urines ; si $K_u = K_{10}$ alors la totalité du médicament sera éliminée par les urines et dans ce cas, K_u représente la constante globale d'élimination du médicament à partir du compartiment central.

L'expression 9 peut se réécrire :

$$\log(dXu/dt) = \log K_u X_0 - K_{10}t \quad \text{Eq. 10}$$

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

L'équation 10 nous dit que si on représente en coordonnées semi-logarithmiques le taux d'excrétion du médicament (dXu/dt) en fonction du temps (t), on aura une droite de pente K_{10} et d'ordonnée à l'origine de $\log(KuX_0)$

En pratique on va considérer des $\Delta Xu / \Delta t$ en fonction du temps, c'est à dire, des taux d'excrétion moyens sur l'intervalle de prélèvement.

Pour ce faire, on place une sonde de Foley dans la vessie ou on récupère, les urines à des intervalles de temps donnés. Ensuite, on mesure les ΔXu pour chaque Δt et on représentera ces données sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques pour en évaluer la pente.

1.2. Exemple d'analyse des données urinaires par la méthode du taux d'excrétion

Soit un médicament administré par voie IV à la dose de 120 mg in toto. On récupère les urines selon un rythme de prélèvement précisé dans le tableau 1. On mesure les concentrations du médicament dans les urines et partant, on calcule les quantités (Xu , mg) de médicament éliminé sur chaque Δt .

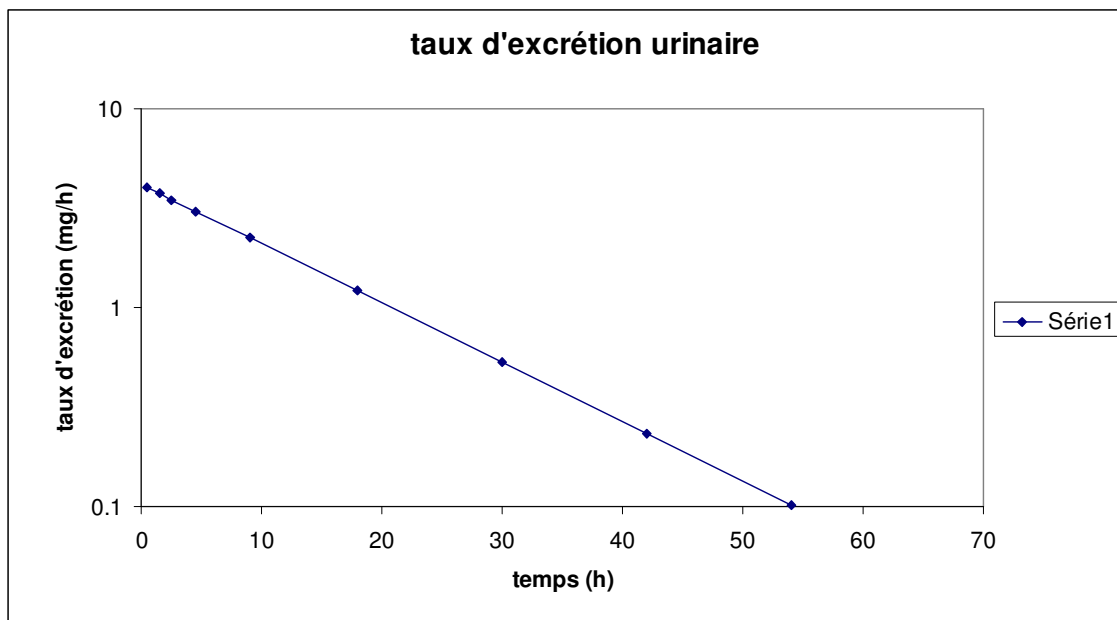
Tableau 1 : quantité de médicament éliminée par les urines pour différents intervalles de prélèvements. Le médicament a été administré par voie IV à la dose de 120 mg in toto.

Temps (h)	ΔXu (mg)	Δt (h)	$\Delta Xu / \Delta t$ (mg/h)	tm (h)	$\text{Ln}(\Delta Xu / \Delta t)$	Xu cumulé
0						
1	4.02	1	4.02	0.5	1.391281903	4.02
2	3.75	1	3.75	1.5	1.32175584	7.77
3	3.49	1	3.49	2.5	1.249901736	11.26
6	9.15	3	3.05	4.5	1.115141591	20.41
12	13.47	6	2.245	9	0.808705521	33.88
24	14.75	12	1.229	18	0.206336433	48.63
36	6.42	12	0.535	30	-0.625488532	55.05
48	2.79	12	0.2325	42	-1.458865054	57.84
60	1.22	12	0.102	54	-2.286055791	59.06
72	0.52	12	0.043	66	-3.138833117	59.58

$\Delta Xu / \Delta t$ est le taux d'excrétion ; tm est le temps moyen sur l'intervalle de prélèvement.

Dans un premier temps il convient/de remplir le tableau c'est à dire de calculer les Δt et les taux d'excrétion urinaires c'est-à-dire les $\Delta Xu / \Delta t$. En outre il importe de remarquer que ces $\Delta Xu / \Delta t$ sont calculés sur un intervalle de temps. A ce titre, le temps qu'il conviendra de prendre en compte pour l'analyse des données est le temps moyen (tm) de l'intervalle de prélèvement et non le temps du prélèvement. La figure 1 montre sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques l'évolution du taux d'excrétion urinaire en fonction du temps moyen. L'ajustement par régression linéaire du $\log(\Delta Xu / \Delta t)$ vs tm donne une estimation de $K_{10} = 0.0690 \text{ h}^{-1}$ et de $KuX_0 = 4.180 \text{ mg}$. Cela donne une estimation du temps de demi-élimination plasmatique de 10.05 h.

Figure 1 Taux d'excrétion urinaire (mg/h) en fonction du temps (h) ; données du tableau 1. On notera que le taux d'excrétion urinaire (après transformation logarithmique) évolue de façon linéaire en fonction du temps.



A partir de ces données nous pouvons estimer aisément Ku . Une première approche consiste à reprendre l'estimation du $KuX_0 = 4.180$; X_0 étant égal à 120 mg. on calcule $Ku = 0.0348 \text{ h}^{-1}$.

Une seconde approche consiste à prendre en compte la quantité totale de médicament éliminée par les urines, cette dernière étant proportionnelle à Ku ; Calculons la quantité de médicament éliminé à l'infini ($Xu(0 - \infty)$) :

$$Xu(0 - \infty) = \int_0^{\infty} KuX_0 \exp(-K_{10}t) dt$$

$$Xu(0 - \infty) = KuX_0 \int_0^{\infty} \exp(-K_{10}t) dt \quad \text{Eq. 11}$$

$$Xu(0 - \infty) = KuX_0 \left[-\frac{e^{-K_{10} \times \infty}}{K_{10}} + \frac{e^{-K_{10} \times 0}}{K_{10}} \right]$$

$$Xu(0 - \infty) = KuX_0 \left[0 + \frac{1}{K_{10}} \right]$$

$$Xu(0 - \infty) = \frac{KuX_0}{K_{10}} \quad \text{Eq. 12}$$

A partir du tableau 1 on peut calculer $Xu(0 - \infty) = 60\text{mg}$; cela donne :

$$Ku = \frac{60 \times K_{10}}{120} = 0.0345 \text{ h}^{-1}$$

Pour terminer, remarquons que cette méthode exige des données de qualité c'est à dire des $\Delta Xu / \Delta t$ qui diminuent de façon monotone ; si les $\Delta Xu / \Delta t$ présentent des irrégularités, il conviendra d'utiliser la seconde approche dite du sigma-moins. Elle est considérée comme plus robuste vis-à-vis des fluctuations aléatoires des $\Delta Xu / \Delta t$.

2. Méthode du Sigma-moins (sigma-minus) : présentation théorique.

Nous avons vu que $dXu/dt = KuX_0 \exp(-K_{10}t)$ (eq.9)

A partir de cette expression nous allons calculer la quantité éliminée de médicament par les urines au temps t :

$$\int_0^t \frac{dXu}{dt} = \int_0^t KuX_0 \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 13}$$

$$\int_0^t \frac{dXu}{dt} = KuX_0 \int_0^t \exp(-K_{10}t)$$

$$X_u^t = KuX_0 \left[\frac{-e^{-K_{10}t}}{K_{10}} + \frac{e^{-K_{10} \times 0}}{K_{10}} \right]$$

$$X_u^t = \frac{KuX_0}{K_{10}} [1 - e^{-K_{10}t}] \quad \text{Eq. 14}$$

à l'infini :

$$X_u^t = X_u^\infty = KuX_0 / K_{10} \quad \text{Eq. 15}$$

posons :

$$X_u^\infty - X_u^t = X_u^\infty - X_u^\infty [1 - e^{-K_{10}t}]$$

$$X_u^\infty - X_u^t = X_u^\infty \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 16}$$

L'équation 16 dit que la quantité qui reste à éliminer ($X_u^\infty - X_u^t$) est fonction de K_{10}

Prenons le logarithme népérien de l'équation 16 :

$$\log(X_u^\infty - X_u^t) = \log X_u^\infty - K_{10}t \quad \text{Eq. 17}$$

Cette équation est de la forme : $y = b - ax$, avec a (c'est à dire K_{10}), la pente. Cela veut que si on représente sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques la quantité de médicament qui reste à éliminer au temps t , on obtient une droite de pente égale à K_{10} et d'ordonnée à l'origine de $\log X_u^\infty$.

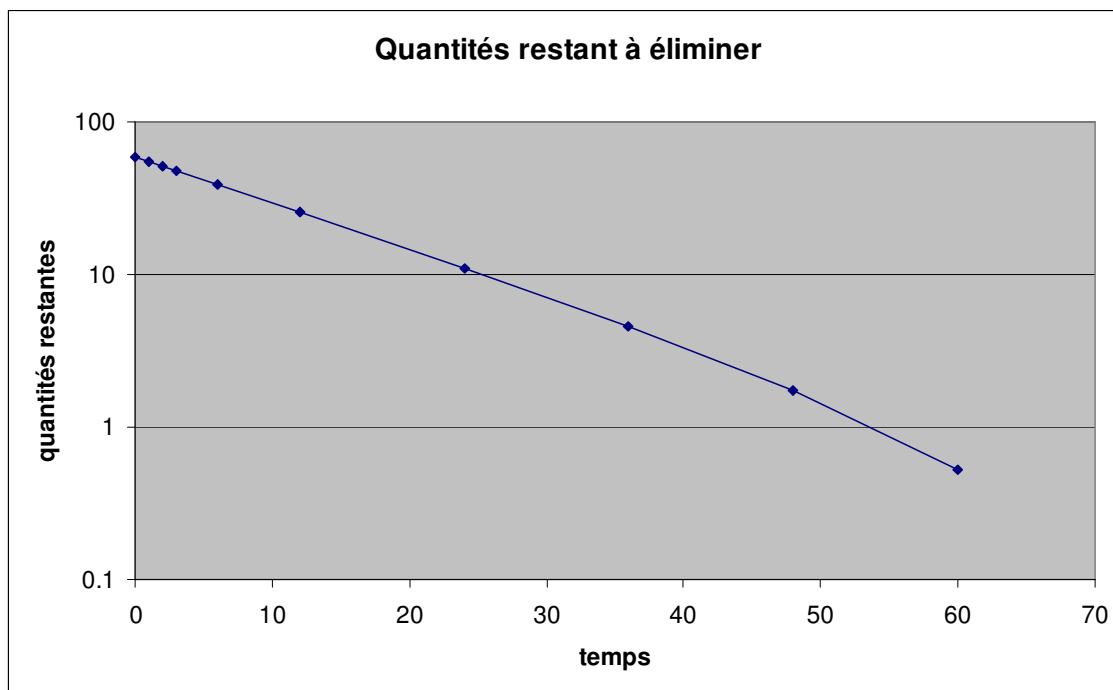
Reprenons l'exercice du tableau 1. Nous allons calculer les quantités qui restent à éliminer (tableau 2).

Tableau 2 quantité de médicament restant à éliminer au temps t (données obtenues à partir de celles du tableau 1).

Temps (h)	Xu cumulé (mg)	$X_u^\infty - X_u^t$ (mg)
0		58.59
1	4.02	55.56
2	7.77	51.81
3	11.26	48.32
6	20.41	39.17
12	33.88	25.7
24	48.63	10.95
36	55.05	4.53
48	57.84	1.74
60	59.06	0.52
72	59.58	-

Si on représente les quantités restant à éliminer en fonction du temps sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques (fig.2) on obtient une droite. L'estimation de sa pente par régression linéaire donne une valeur de $K_{10} = 0.0764 \text{ h}^{-1}$ et une ordonnée à l'origine de 62.28 mg.

Figure 2 Méthode du sigma-moins. Quantité de médicament restant à éliminer au temps t. Données du tableau 2.



Pour que cette méthode soit acceptable il convient de connaître X_u^∞ ; en pratique, on doit faire les prélèvements sur au moins 7 fois le temps de demi-vie (ici au moins 70h). Cette approche est donc difficile à appliquer si le temps de demi-vie plasmatique est très long.

3. Clairance rénale et K_u

La notion de clairance sera développée dans un autre chapitre.

Disons simplement que la clairance exprime la capacité d'un organe (ou de l'organisme) à éliminer un analyte. L'expression la plus générale de la clairance est :

$$Cl = \frac{\text{taux_d'él\imination_d'un_analyte}}{\text{concentration_de_réf\erence}}$$

avec le taux d'élimination d'un analyte (excrétion urinaire, métabolisme...) exprimée en masse par temps (Mt^{-1}) et la concentration de référence, celle du liquide à partir duquel se fait l'élimination est exprimée en masse par volume (MV^{-1}). La clairance a donc une dimension de débit soit un volume par unité de temps (Vt^{-1}).

Pour le rein on peut dire que la clairance rénale (Cl_R) est donnée par l'expression :

$$Cl_R = \frac{dXu/dt}{C} \quad \text{Eq. 18}$$

avec dXu/dt , la quantité éliminée par unité de temps et C , la concentration plasmatique correspondante. D'après l'équation 7 nous savons que dXu/dt est égal à $K_u X(t)$. Nous pouvons donc réécrire l'équation 18 ainsi :

$$Cl_R = K_u X(t) / C(t) \quad \text{Eq.19}$$

or $X(t)/C(t)$ est égal au volume de distribution (V_c) d'où :

$$Cl_R = K_u V_c \quad \text{Eq. 20}$$

ou encore

$$K_u = Cl_R / V_c \quad \text{Eq. 21}$$

Cette relation est importante car elle indique que **Ku est une constante hybride** c'est à dire qu'elle dépend de deux paramètres primaires : la clairance rénale du médicament et son volume de distribution. A ce titre, Ku ne peut pas faire l'objet d'une interprétation biologique sans faire référence à la clairance rénale et au volume de distribution du médicament.

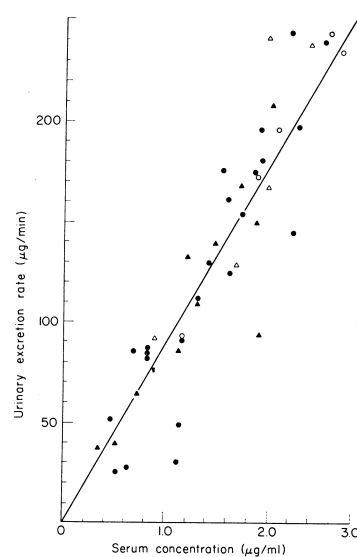
L'estimation pratique de la clairance rénale peut se faire selon différentes approches. Une première approche consiste à reprendre l'équation 18. Cette dernière est équivalente à celle qui est classiquement utilisée en physiologie rénale car $\frac{dXu/dt}{C}$ est équivalent à l'expression classique :

$$Cl_R = U \times V / P$$

avec U la concentration urinaire, V le volume d'urines récolté sur un intervalle de temps, et P la concentration plasmatique moyenne sur l'intervalle.

Cette méthode peut être améliorée en prenant en compte simultanément toutes les quantités dXu / dt obtenues pour différentes concentrations plasmatiques (fig. 3).

Figure 3 : relation entre les concentrations plasmatiques (X) et le taux d'excrétion urinaire (Y). Cette relation est linéaire et la pente est égale à la clairance rénale.



En effet :

$$dX_u / dt = K_u X$$

$$dX_u / dt = K_u \times V_c \times C$$

$$dX_u / dt = Cl_R \times C \quad \text{Eq. 22}$$

L'équation 22 est de la forme $y = ax$, avec a la clairance.

Cela veut dire que si on rapporte sur un papier en coordonnées arithmétiques les différentes quantités de médicament éliminées par les urines, sur des intervalles de temps Δt , en fonction des concentrations plasmatiques, on obtiendra une droite dont la pente est la clairance rénale. (fig. 3).

L'intégration de l'équation 22 va nous donner une autre approche pour calculer la clairance rénale :

$$(X_u)_{t_2}^{t_1} = Cl_R \int_{t_1}^{t_2} C \times dt \quad \text{Eq. 23}$$

Cela veut dire que la quantité de médicament éliminée par les urines entre t_1 et t_2 est égale au produit de la clairance rénale par l'AUC des concentrations plasmatiques entre t_1 et t_2 .

Si nous récoltons toutes les urines jusqu'à l'élimination totale des médicaments, alors:

$$X_u^\infty = Cl_R \times AUC(0 - \infty) \quad \text{Eq. 24}$$

ou encore :

$$Cl_R = X_u^\infty / AUC(0 - \infty) \quad \text{Eq. 25}$$

Cela signifie que pour mesurer une clairance rénale, il suffit de connaître (i) la quantité totale de médicament éliminée par les urines et (ii) l'AUC totale des concentrations plasmatiques.

Cette approche peut être appliquée pour une administration extravasculaire du médicament.

Si on sait que tout le médicament est éliminé par les urines alors :

$$X_u^\infty = Dose$$

Dans ces conditions, la clairance rénale peut s'estimer à partir des seules concentrations plasmatiques avec :

$$Cl_R = Cl_{\text{plasmatique}} = \text{Dose} / AUC(0 - \infty) \quad \text{Eq. 26}$$

Cette approche peut être utilisée avec l'inuline ou avec l'acide para-aminohippurique, deux agents tests, utilisés pour évaluer respectivement le débit de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal.