

Le modèle monocompartimental :

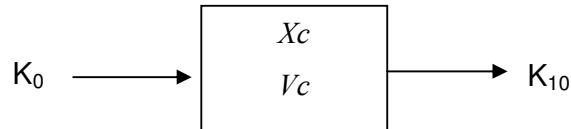
Administration du principe actif sous forme de perfusion à débit constant

Analyse des données plasmatiques du principe actif

1. Le modèle
2. Exercice d'application
3. Dose de charge et perfusion

1- Le modèle

Le produit parental est administré dans le compartiment central sous forme d'une perfusion avec un débit constant noté K_0 (masse par temps), dans un compartiment de volume V_c ; l'élimination se fait selon une constante de premier ordre notée K_{10} (figure 1).



L'équation différentielle décrivant la quantité (X_c) de médicament dans le compartiment central est :

$$dX_c / dt = K_0 - K_{10} X_c \quad \text{Eq. 1}$$

d'où

$$X_c = \frac{K_0}{K_{10}} [1 - \exp(-K_{10}t)] \quad \text{Eq. 2}$$

Si V_c est le volume de distribution, on peut calculer la concentration du médicament en fonction du temps (t) avec :

$$C(t) = \frac{K_0}{V_c \cdot K_{10}} [1 - \exp(-K_{10}t)] \quad \text{Eq. 3}$$

Cette équation nous dit que la concentration du médicament, à un temps t , est proportionnelle au débit massique de perfusion (K_0) et inversement proportionnelle à V_c et K_{10} . Cette équation nous dit également que les concentrations de médicament augmentent progressivement pour tendre vers un plateau de concentrations noté C_{ss} . Lorsque ce plateau est atteint, le système est en équilibre (steady-state d'où l'abréviation C_{ss}) et les quantités administrées sont alors égales aux quantités éliminées. Théoriquement, ce plateau est atteint lorsque t tend vers l'infini (∞). Dans ces conditions, l'équation 3 devient :

$$C_{ss} = \frac{K_0}{V_c \cdot K_{10}} \quad \text{Eq. 4}$$

On notera que $V_c \times K_{10}$ est la clairance du produit d'où :

$$C_{ss} = K_0 / Cl \quad \text{Eq. 5}$$

Il apparaît donc que la C_{ss} est proportionnelle à K_0 et inversement proportionnelle à la clairance. Elle est atteinte avec un temps qui sera uniquement fonction de K_{10} . Lorsque le plateau est atteint, on arrête la perfusion. La concentration plasmatique du médicament va décroître et sa décroissance est décrite par l'équation suivante :

$$C(t) = \frac{K_0}{K_{10}V} \exp(-K_{10}t^*) \quad \text{Eq. 6}$$

avec t^* , le temps de post-infusion.

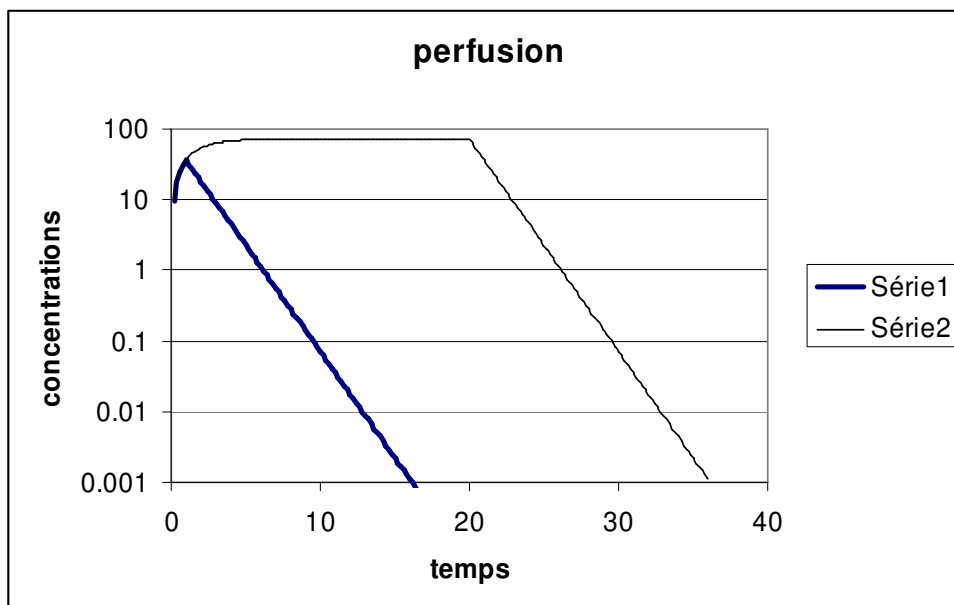
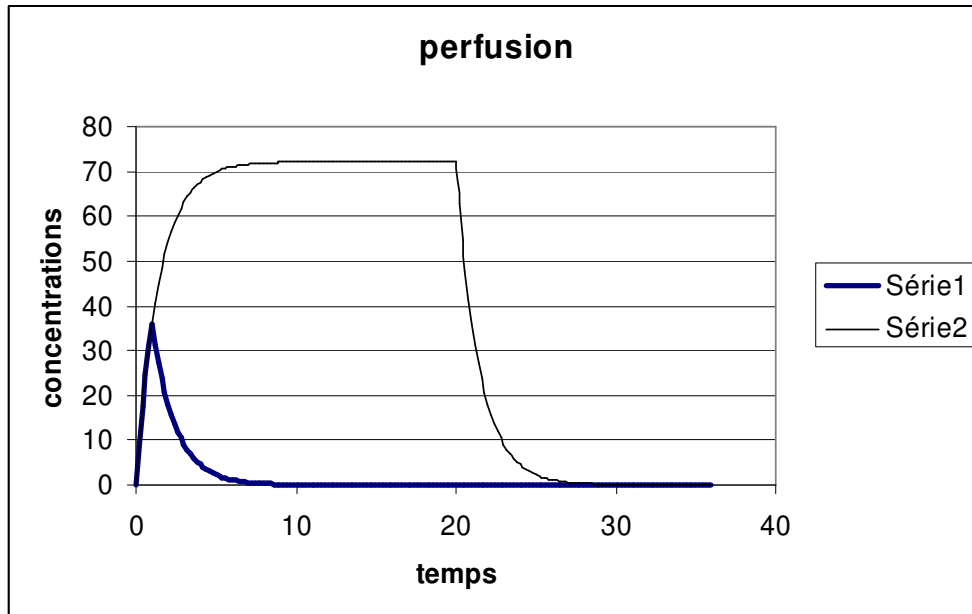
Si on n'avait pas atteint le plateau de concentration, on aurait décrit l'évolution des concentrations plasmatiques avec l'équation :

$$C(t) = \frac{K_0}{K_{10}V} [1 - \exp(-K_{10}T_{perf})] \exp(-K_{10}t') \quad \text{Eq. 7}$$

avec T_{perf} , le temps de perfusion. Il est à noter que T_{perf} est une variable indépendante pendant la perfusion mais devient une constante dès l'arrêt de la perfusion.

Pour chacune des deux situations précitées, (atteinte ou non du plateau de concentrations), la représentation graphique des concentrations plasmatiques sur un papier en coordonnées semi-logarithmiques sera une droite ayant une pente égale à K_{10} (fig.1).

Figure 1 : Evolution des concentrations plasmatiques d'un médicament administré par voie IV sous la forme d'une perfusion. La constante d'élimination du médicament est de 0.693 h^{-1} (temps de demi-vie = 1h) et son volume de distribution est de 0.2 L/kg. Le débit de perfusion est de 10 mg/kg par heure. La série 1 correspond à un arrêt de la perfusion après une durée de perfusion d'une heure. La série 2 correspond à un arrêt de la perfusion après une durée de perfusion de 20 heures (échelle arithmétique en haut et semi-logarithmique en bas).



2- Exercice d'application

Soit un médicament obéissant à un modèle mono-compartmental et ayant une constante d'élimination de $K_{10} = 0.02 \text{ min}^{-1}$. Son volume de distribution $V = 0.05 \text{ L/kg}^{-1}$, on décide de réaliser une perfusion à débit constant avec ce médicament avec $K_0 = 10 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Questions:

Quelle sera la valeur du plateau de concentrations après l'atteinte de l'état d'équilibre?

Après quel temps de perfusion sera obtenu un tel plateau ?

Réponses :

1) C_{ss} est donné dans l'équation 4 soit :

$$C_{ss} = \frac{100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}}{0.05 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \times 0.02 \text{ min}^{-1}} = 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

Nous allons exprimer l'augmentation progressive des concentrations plasmatiques par des multiples du temps de demi-vie de ce médicament. Le temps de demi-vie est de $0.693/0.02=34.65 \text{ min}$.

La concentration plasmatique pour différents temps multiples des temps de demi-vie sont donnés dans le tableau 1. C'est ainsi que pour un temps égale à 3 fois le temps de demi-vie on aura :

$$C = \frac{K_0}{Vc \cdot C} \left[1 - e^{-K_{10} \times 3 \times \frac{0.693}{K_{10}}} \right]$$

$$C = \frac{K_0}{Cl} \left[1 - e^{-3 \times 0.693} \right]$$

$$C = \frac{100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}}{1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}} \left[1 - 0.125 \right] = 87.49 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques pour un médicament administré sous la forme d'une perfusion ($100 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) et ayant une clairance de 1 mL/kg/min . Les délais sont exprimés en multiples du temps de demi-vie (34.65 min).

Multiplies du $t_{1/2}$ vie	Temps réel (min)	Concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/mL}$)
1	34.65	50.0
2	69.3	74.99
3	103.95	87.49
4	138.6	93.75
5	173.25	96.87
6	207.9	98.44
7	242.55	99.22
Infini	---	100

L'inspection du tableau 1 nous montre que l'on obtient la moitié de la C_{ss} après un délai de perfusion égal au temps de demi-vie et que pour atteindre la C_{ss} (c'est-à-dire 95% au moins de la C_{ss} théorique), il faut une durée de perfusion égale à 5 fois le temps de demi-vie.

3- Dose de charge et perfusion

Dans certaines situations, le délai d'obtention de la C_{ss} peut être trop long et on souhaite obtenir d'emblée la C_{ss} pour n'avoir qu'à la maintenir avec une perfusion. Cela implique de calculer une dose de charge (loading dose) notée X_0^* , qui sera administrée sous forme d'un bolus. Par définition, X_0^* est donné par :

$$X_0^* = C_{ss} \times Vc \quad \text{Eq. 8}$$

Pour maintenir cette C_{ss} on réalise une perfusion de telle sorte que :

$$C_{ss} = K_0 / Vc \times K_{10}$$

d'où :

$$K_0 = C_{ss} \times Vc \times K_{10} \quad \text{Eq. 9}$$

En considérant les équation 8 et 9, nous avons deux expressions donnant C_{ss} . Il apparaît donc que si la C_{ss} est maintenue constante, alors

$$C_{ss} = \frac{X_0^*}{V_c} = \frac{K_0}{V_c \times K_{10}} \quad \text{Eq. 10}$$

Cela veut dire que si X_0^* est égal à K_0 / K_{10} , alors, on aura une constance des concentrations plasmatiques (ou des quantités dans le compartiment central). Nous allons vérifier cela. La quantité de la dose de charge qui reste après le temps t est :

$$X_1 = X_0^* \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 11}$$

Parallèlement, la quantité de médicament qui s'est accumulée lors de la perfusion est de :

$$X_2 = \frac{K_0}{K_{10}(1 - \exp(-K_{10}t))} \quad \text{Eq. 12}$$

Additionnons X_1 et X_2 :

$$X_1 + X_2 = X_0^* \exp(-K_{10}t) + \frac{K_0}{K_{10}} [1 - \exp(-K_{10}t)]$$

$$X_1 + X_2 = X_0^* \exp(-K_{10}t) + \frac{K_0}{K_{10}} - \frac{K_0}{K_{10}} \exp(-K_{10}t) \quad \text{Eq. 13}$$

d'après l'équation 10 : $X_0^* = K_0 / K_{10}$

d'où :

$$X_1 + X_2 = X_0^* \exp(-K_{10}t) + X_0^* - X_0^* \exp(-K_{10}t) = X_0^* = \text{une constante}$$