

Pharmacocinétique

Dominique Girard md



Plan

- ◆ Introduction
- ◆ Définition de la pharmacocinétique
- ◆ Processus
 - ◆ Absorption
 - ◆ Distribution
 - ◆ Clairance
- ◆ Modèles à compartiments
- ◆ Conclusion



Introduction

L'anesthésie implique l'administration de substances pharmacologiques pour produire des effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires indésirables.



Introduction

Dans ce contexte l'anesthésiologiste administre des substances pharmacologiques pour procurer:

- ◆ Analgésie
- ◆ Amnésie
- ◆ Inconscience
- ◆ Relaxation musculaire



Introduction

L'anesthésiologiste administre aussi des substances pharmacologiques qui ont pour buts:

- ◆ Homéostasie
- ◆ Prévention
- ◆ Traitement



Introduction

En toute situation, l'objectif désiré demeure d'atteindre des concentrations au site d'action, adéquates pour obtenir l'effet désiré, mais inférieures aux concentrations s'accompagnant d'une toxicité inacceptable.





Définition *Pharmacocinétique*

Science étudiant la relation entre la dose d'un médicament et les concentrations obtenues dans le plasma et au site d'action.



Définition *Pharmacocinétique*

Cette relation dose-concentration est gouvernée par les processus suivants:

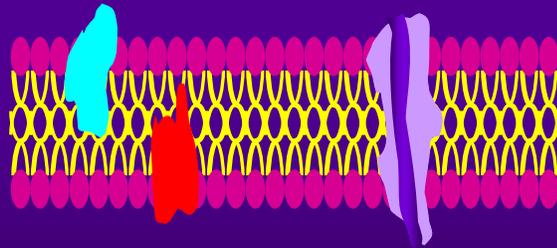
- ◆ Absorption
- ◆ Distribution
- ◆ Élimination





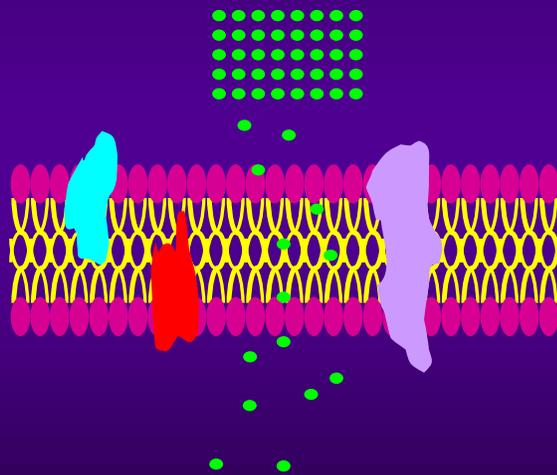
Absorption

Membranes cellulaires



Absorption

Diffusion passive



Non spécifique

Non saturable

\propto Concentration

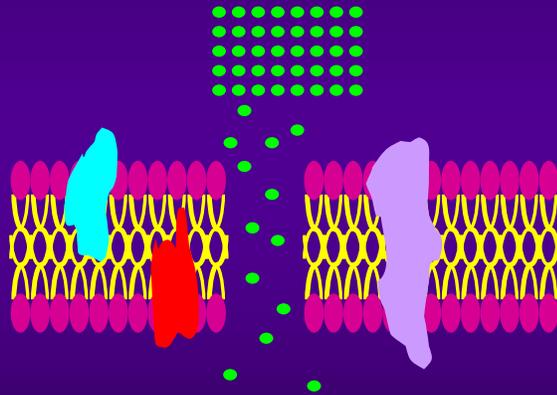
\propto Liposolubilité





Absorption

Diffusion passive



Non spécifique

Non saturable

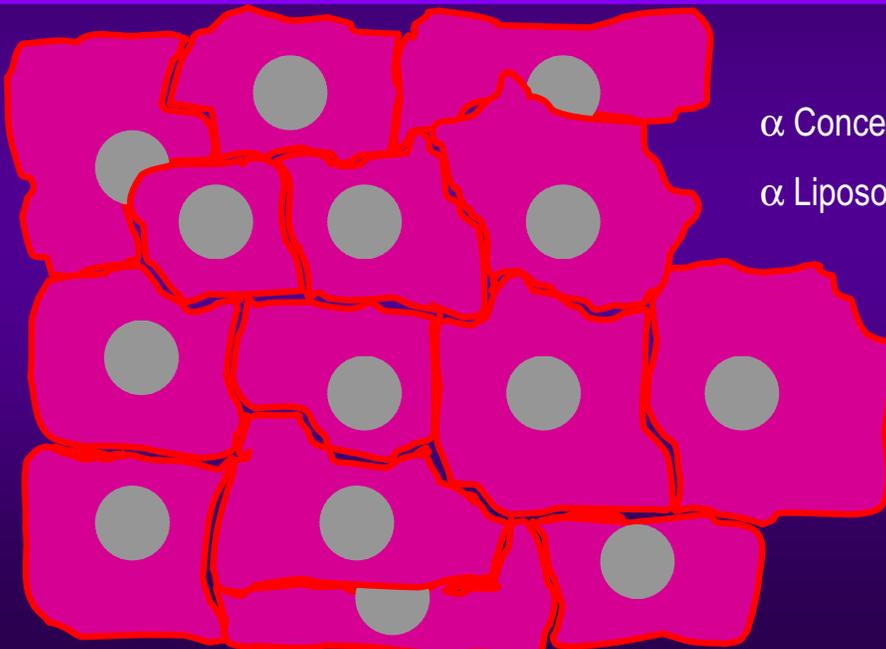
\propto Concentration

\propto Flot sanguin



Absorption

Endothélium vasculaire SNC



\propto Concentration

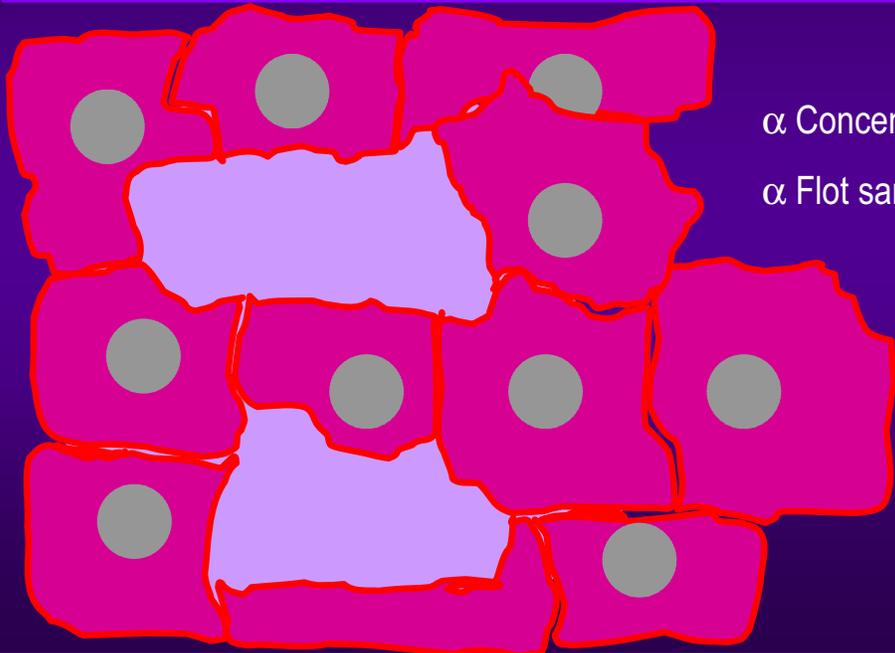
\propto Liposolubilité





Absorption

Endothélium vasculaire hors-SNC



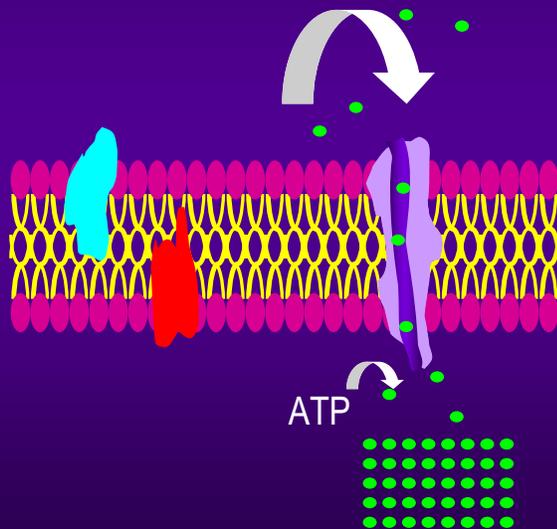
\propto Concentration

\propto Flot sanguin



Absorption

Transport actif



Spécifique

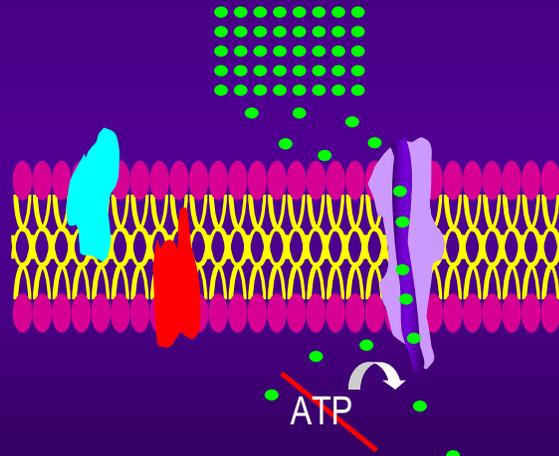
Saturable





Absorption

Diffusion facilitée



Spécifique
Saturable



Absorption

pH , pK_a et ionisation

Forme ionisée

+Hydrophile

-Lipophile

Captive

Forme non-ionisée

+Lipophile

-Hydrophile

Diffuse

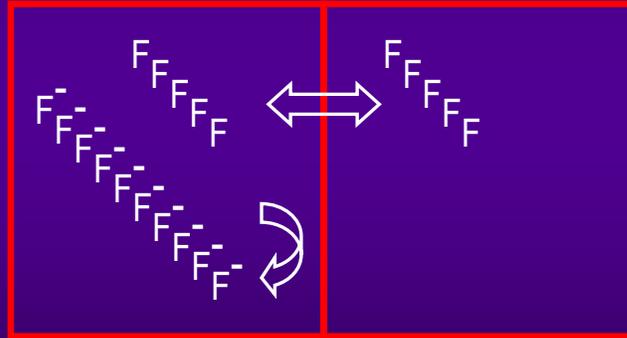




Absorption

pH, pK_a et ionisation

Trappe ionique



Absorption

Équation de Henderson-Hasselbach

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{non-ionisée}]}{[\text{ionisée}]}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{50}{50}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log 1$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + 0$$





Absorption

Équation de Henderson-Hasselbach

Fentanyl

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{non-ionisée}]}{[\text{ionisée}]}$$

$$\text{pH} = 8.4 + \log \frac{9}{91}$$

$$\text{pH} = 8.4 + -1.004$$

$$\text{pH} = 7.4$$



Absorption

Équation de Henderson-Hasselbach

Sufentanil

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{non-ionisée}]}{[\text{ionisée}]}$$

$$\text{pH} = 8.0 + \log \frac{20}{80}$$

$$\text{pH} = 8.0 + -0.602$$

$$\text{pH} = 7.4$$





Absorption

Équation de Henderson-Hasselbach

Alfentanil

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{non-ionisée}]}{[\text{ionisée}]}$$

$$\text{pH} = 6.5 + \log \frac{89}{11}$$

$$\text{pH} = 6.5 + 0.908$$

$$\text{pH} = 7.4$$



Absorption

- ◆ Absorption rapide
 - ◆ Effet rapide
- ◆ Absorption lente
 - ◆ Effet prolongé
- ◆ Absorption rapide
 - ◆ Hydrosolubilité
 - ◆ Concentration
- ◆ Flot sanguin



Absorption Orale

- ◆ Variable
- ◆ Désintégration
- ◆ Absorption intestinale
- ◆ Circulation portale
- ◆ Estomac
- ◆ Petit intestin
- ◆ Premier passage



Absorption Sublinguale

- ◆ Premier passage évité
- ◆ Petite surface
- ◆ Non-ionisé
- ◆ Très lipophile



Absorption Rectale

- ◆ Premier passage diminué
- ◆ Erratique
- ◆ Incomplète
- ◆ Matières fécales



Absorption Transdermique

- ◆ Lipophile
- ◆ Absorption lente
- ◆ Réservoir
- ◆ Effet prolongé
- ◆ Effet stable
- ◆ Iontophorèse





Absorption *im, sc*

- ◆ Relativement lent
- ◆ Effet réservoir
- ◆ im plus rapide que sc
- ◆ Solution aqueuse



Absorption *Inhalation*

- ◆ Gaz
- ◆ Volatils
- ◆ Bas poids moléculaire
- ◆ Liposolubilité élevée
- ◆ Surface d'absorption élevée
- ◆ Flot sanguin élevé





Absorption *Biodisponibilité*

$$\text{Bio D} = \frac{\text{Dose rejoignant circulation}}{\text{Dose administrée}} \%$$

Étalon = Dose iv hydrosoluble



Distribution

- ◆ Cerveau
- ◆ Cœur
- ◆ Poumons
- ◆ Foie
- ◆ Reins
- ◆ Muscle
- ◆ Peau
- ◆ Intestin
- ◆ Graisse
- ◆ Autres tissus





Distribution *Système nerveux central*

- ◆ Barrière hémato-encéphalique
- ◆ Pénétration molécules hydrophiles
 - ◆ Fortement limité
- ◆ Pénétration molécules lipophiles
 - ◆ α Concentration
- ◆ Pénétration molécules plus polaires
 - ◆ α liposolubilité de forme non-ionisée



Distribution *Autres organes*

- ◆ Capillaires fenestrés
- ◆ Pénétration espace extra-cellulaire rapide
- ◆ Par la suite
 - ◆ Molécules polaires hydrosolubles y demeure
 - ◆ ex: Curares
 - ◆ Molécules lipophiles continuent à se distribuer
 - ◆ ex: Propofol
 - ◆ Création de réservoirs (redistribution)





Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ Médicaments dans le sang
 - ◆ Libres (en solution)
 - ◆ Liés aux constituants du sang
 - ◆ Protéines du plasma
 - ◆ Globules rouges
- ◆ Seul le médicament libre peut diffuser
 - ◆ Et donc être actif
 - ◆ Ou éliminé



Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ Albumine
 - ◆ Acides organiques
 - ◆ Thiopental
- ◆ α 1- glycoprotéines acides
 - ◆ Bases organiques
 - ◆ Narcotiques, anesthésiques locaux
- ◆ Globulines, lipoprotéines
- ◆ Globules rouges





Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ Qualités moléculaires
 - ◆ Plus liposoluble, plus liaison
 - ◆ Vrai aussi à l'intérieur d'une même classe
 - ◆ Morphine 30%
 - ◆ Mépéridine 50%
 - ◆ Fentanyl et congénères 70-90%
 - ◆ Plus hydrosolubles, moins liaison
 - ◆ ex: Curares



Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ Femme enceinte
 - ◆ Albumine ↓
 - ◆ Liaison ↓ pour certains acides e.g. phénytoïn
 - ◆ Liaison ↓ pour diazépam
 - ◆ Thiopental inchangée
 - ◆ α 1- glycoprotéines acides inchangées
 - ◆ Liaison ↓ pour xylocaïne





Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ Nouveau-né
 - ◆ Albumine ↓
 - ◆ Albumine fœtale affinité ↓
 - ◆ α 1- glycoprotéines acides ↓
 - ◆ Liaison ↓ pour plusieurs médicaments
- ◆ Fraction libre qui traverse placenta
 - ◆ Faire surtout attention aux [] maternelles
 - ◆ [] fœtale libre = [] maternelle libre



Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ Personne âgée
 - ◆ Albumine ↓
 - ◆ α 1- glycoprotéines acides ↑
 - ◆ Liaison ↓ pour diazépam
 - ◆ Pathologies associées > effet que l'âge per se
- ◆ Homme, femme pas de différence





Distribution

Liaison aux protéines

◆ Maladies hépatiques

◆ Albumine ↓

- ◆ Albumine anormale
- ◆ ↑ bilirubine
- ◆ ↓ liaison
 - ◆ Diazépam
 - ◆ Morphine
 - ◆ Thiopental

◆ Liaison aux α 1- glycoprotéines acides \leftrightarrow



Distribution

Liaison aux protéines

◆ Maladie rénales

◆ Albumine ↓

- ◆ Même si normale, ↓ liaison en relation avec la sévérité de la maladie
 - ◆ Thiopental
 - ◆ Phénytoin
 - ◆ Diazépam
 - ◆ Morphine
 - ◆ Non amélioré par dialyse

◆ α 1- glycoprotéines acides

- ◆ ↑ liaison si ↑ des α 1, \leftrightarrow si α 1 \leftrightarrow





Distribution

Liaison aux protéines

- ◆ États inflammatoires
 - ◆ Arthrite rhumatoïde
 - ◆ Maladie de Crohn
- ◆ Cancer
- ◆ Postopératoire
- ◆ Post-traumatique
- ◆ Post infarctus



Élimination

-
- ◆ Élimination finale d'un médicament
 - ◆ Sous forme inchangée
 - ◆ Substances polaires hydrosolubles
 - ◆ D-tubocurarine
 - ◆ Sous forme de métabolites
 - ◆ Substances liposolubles transformée en hydrosolubles
 - ◆ Fentanyl





Élimination

Rôle des organes principaux

◆ Foie

◆ Rôle majeur:

- ◆ Dégradation en métabolites plus hydrosolubles habituellement moins actifs

◆ Rôle mineur:

- ◆ Élimination biliaire de substances inchangées hydrosolubles ou de métabolites hydrosolubles

◆ Rein

◆ Rôle majeur:

- ◆ Excrétion de substances inchangées hydrosolubles
- ◆ Excrétion de métabolites hydrosolubles



Élimination

Rôle des autres tissus

◆ Rémifentanyl

- ◆ Estérases dans muscle et l'intestin

◆ Succinylcholine et mivacurium

- ◆ Butyrylcholinestérases plasmatiques

◆ Atracurium

- ◆ Foie 50%
- ◆ Cholinestérases plasmatiques non-spécifiques 49%
- ◆ Dégradation de Hofmann (mineur)

◆ Cisatracurium

- ◆ Dégradation de Hofmann (majeur)





Élimination *Clairance*

- ◆ Habilité à enlever une substance du sang
- ◆ Volume théorique où substance est éliminée
 - ◆ Complètement
 - ◆ De manière irréversible
- ◆ Unités ml/min
- ◆ Analogue à la clairance de la créatinine



Élimination *Clairance totale*

- ◆ Somme des clairances
 - ◆ Clairance hépatique
 - ◆ Clairance rénale
 - ◆ Clairance des autres tissus
 - ◆ Clairance vers les autres compartiments





Élimination *Clairance totale*

- ◆ Clairance totale se calcule
 - ◆ Sur un modèle concentration/ temps
 - ◆ Surface sous la courbe
- ◆ Clairance d'un autre organe exige
 - ◆ Différence artério-veineuse
 - ◆ Foie
 - ◆ Excrétion urinaire
 - ◆ Rein



Élimination *Clairance hépatique*

Dépend des 3 facteurs suivants:

- ◆ Flot sanguin hépatique
- ◆ Habilité intrinsèque du foie à éliminer la substance
- ◆ Liaison de la substance aux protéines et autres constituants du sang





Élimination Clairance hépatique

Il est ici assumé

- ◆ Que la clairance hépatique de la substance est seulement limitée par son apport au foie
- ◆ Que son élimination représente un phénomène d'ordre 1, donc linéaire



Élimination Clairance hépatique

Ordre 0

Ordre 1

Élimination 20 mg /h

Élimination 20% /h

| | | | | |
|----|-----|----|------|------|
| 0h | 100 | | 100 | |
| 1h | 80 | 20 | 80 | 20 |
| 2h | 60 | 20 | 64 | 16 |
| 3h | 40 | 20 | 51.2 | 12.8 |
| 4h | 20 | 20 | 41.0 | 10.2 |
| 5h | 0 | 20 | 32.8 | 8.2 |





Élimination

Clairance hépatique

| | Ordre 0 | | Ordre 1 | |
|----|----------------------|----|--------------------|-----|
| | Élimination 20 mg /h | | Élimination 20% /h | |
| 0h | 1000 | | 1000 | |
| 1h | 980 | 20 | 800 | 200 |
| 2h | 960 | 20 | 640 | 160 |
| 3h | 940 | 20 | 512 | 128 |
| 4h | 920 | 20 | 410 | 102 |
| 5h | 900 | 20 | 328 | 82 |



Élimination

Clairance hépatique

◆ Coefficient d'extraction hépatique

$$C_E = \frac{C_a - C_v}{C_a} = \frac{10 - 4}{10} \quad 0.6 \text{ ou } 60\%$$

◆ Clairance hépatique

$$CL_H = Q \times C_E = 1.5 \times 0.6 \quad 0.9 \text{ litres/min.}$$





Élimination

Clairance hépatique

◆ Clairance intrinsèque du foie

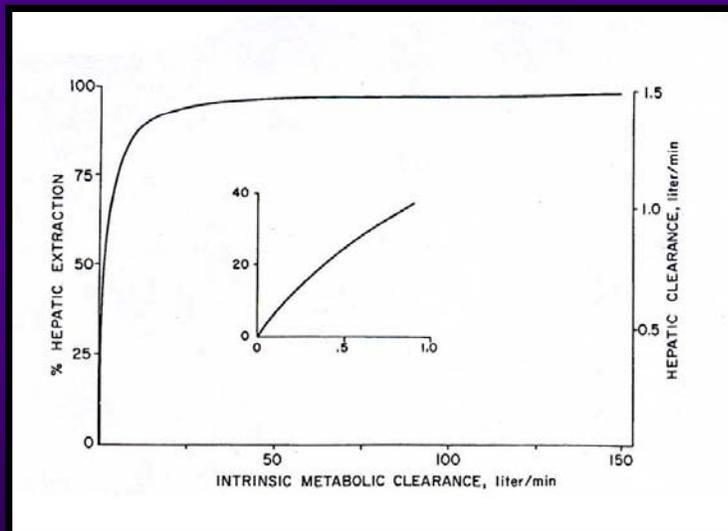
⇒ Capacité métabolique du foie

- ◆ Indépendante de la liaison aux protéines
- ◆ Indépendante du flot sanguin hépatique

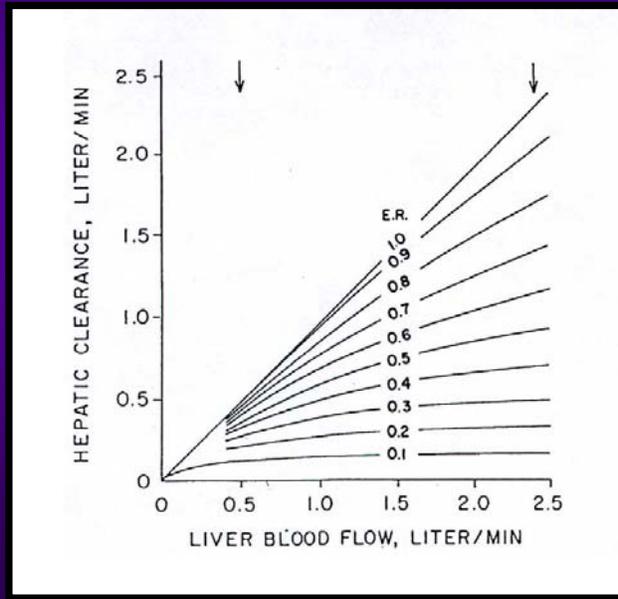


Élimination

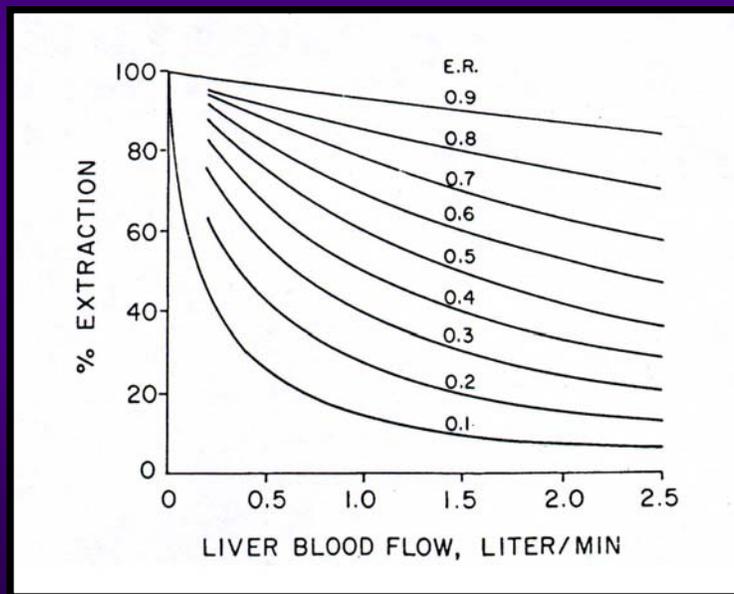
Clairance hépatique



Élimination Clairance hépatique

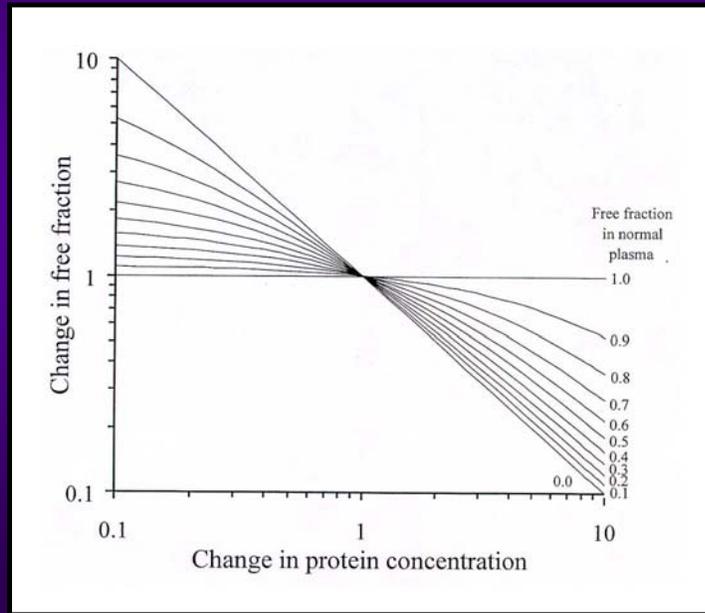


Élimination Clairance hépatique





Distribution *Liaison aux protéines*



Élimination *Clairance hépatique*

Relation C_E - Flot sanguin hépatique

- ◆ Coefficient $< 30\%$
 - ◆ α Capacité métabolique
- ◆ Coefficient $> 30\% < 70\%$
 - ◆ α Capacité métabolique + flot sanguin
- ◆ Coefficient $> 70\%$
 - ◆ α Flot sanguin





Élimination Clairance hépatique

Relation C_E - Liaison aux protéines

- ◆ Coefficient haut, fraction libre haute ou basse
 - ◆ α Flot sanguin
- ◆ Coefficient bas, fraction libre haute
 - ◆ α Capacité métabolique
- ◆ Coefficient bas, fraction libre basse
 - ◆ α Capacité métabolique + liaison protéique



Élimination Clairance hépatique

C_E Bas

Diazépam

Rocuronium

Thiopental

C_E Inter

Alfentanil

Midazolam

C_E Haut

Bupivacaïne

Fentanyl

Kétamine

Lidocaïne

Mépidrine

Morphine

Propofol

Sufentanil





Élimination

Métabolisme hépatique

- ◆ Terminaison de l'effet d'un agent fait suite:
 - ◆ À sa redistribution
 - ◆ À son élimination
 - ◆ Au développement d'une tolérance



Élimination

Métabolisme hépatique

- ◆ Métabolisme est surtout impliqué:
 - ◆ Pour les agents peu redistribués
 - ◆ Lors de l'utilisation de fortes doses
 - ◆ Lors d'une administration prolongée





Élimination

Métabolisme hépatique

- ◆ Biotransformation
- ◆ → Substances plus polaires
- ◆ → Substances moins liposolubles
- ◆ Excrétées plus facilement
- ◆ En prévenant la réabsorption passive



Élimination

Métabolisme hépatique

- ◆ Métabolites habituellement moins actifs
 - ◆ Exceptions, ex: benzodiazépines
 - ◆ Desméthyl diazépam ($T_{1/2} \sim 24 - 48$ h)
 - ◆ Métabolites habituellement moins toxiques
 - ◆ Exceptions, ex: mépéridine
 - ◆ Normépéridine (convulsions)
- Sinon métabolisme supplémentaire nécessaire





Élimination

Réactions Phase I

- ◆ Phase I
 - ◆ Modification d'un groupement fonctionnel
 - ◆ Ajout d'un groupement chimique
 - ◆ Lyse de la molécule
- ◆ Hydrolyse
- ◆ Oxydation
- ◆ Réduction



Élimination

Réactions Phase I

- ◆ Hydrolyse
 - ◆ Ajout molécule H_2O
 - ◆ Formation d'un intermédiaire instable
 - ◆ Lyse spontanée





Élimination

Réactions Phase I

◆ Hydrolyse

◆ Ester



Cocaïne, Acétylcholine

◆ Amide



Xylocaïne



Élimination

Réactions Phase I

◆ Oxydation

- ◆ Enlève électrons
- ◆ Hydroxylation, insertion groupe OH
- ◆ Présence O₂
- ◆ Molécule habituellement instable
- ◆ → Lyse spontanée





Élimination

Réactions Phase I

◆ Oxydation

◆ N, O et S-Déalkylation (déméthylation)



Élimination

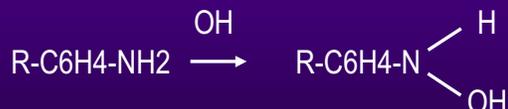
Réactions Phase I

◆ Oxydation

◆ Déamination



◆ N-oxydation





Élimination

Réactions Phase I

◆ Oxydation

◆ Déhydrogénation (chaîne ou noyau aromatique)



◆ Déhalogénéation



Halothane \longrightarrow Acide trifluoroacétique



Élimination

Réactions Phase I

◆ Oxydation

◆ Désulfuration



◆ Thiopental

◆ Sulfoxydation





Élimination *Réactions Phase I*

- ◆ Réduction
 - ◆ Ajout électrons
 - ◆ Hydrogénation, ajout H
 - ◆ Stimulé par hypoxie, inhibé par présence O₂
 - ◆ Molécule habituellement instable
 - ◆ → Lyse spontanée



Élimination *Réactions Phase I*

- ◆ Cytochromes P-450...
 - ◆ Plus de 150 hémoprotéines identifiées
 - ◆ Pic d'absorption à 450 nm
 - ◆ Réticulum endoplasmique lisse
 - ◆ Hydroxylation
 - ◆ Plupart des réactions d'oxydation
 - ◆ Certaines réactions de réduction





Élimination

Réactions Phase I

- ◆ ...Cytochromes P-450
 - ◆ Formes habituelles
 - ◆ Stéroïdes, PG, amines, thyroxine
 - ◆ Formes induites
 - ◆ Facteurs environnement, médicaments
 - ◆ Inhibition par substrats compétitifs
 - ◆ Cimétidine, bloqueurs calciques
 - ◆ Induction a surtout un effet sur le métabolisme des substances avec C_E bas



Élimination

Métabolisme hépatique

- ◆ Phase II
 - ◆ Conjugaison suite réaction phase I
 - ◆ Phase I: préparation du site de réaction
 - ◆ Phase II: conjugaison
 - ◆ Autre famille d'enzymes que cytochromes
 - ◆ Aussi inductible
 - ◆ Phase I et II pas toujours nécessaires
 - ◆ Ex: thiopental oxydé éliminé tel quel par rein
 - ◆ Ex: morphine conjuguée sans biotransformation préalable





Élimination *Réactions Phase II*

- ◆ Conjugaison
 - ◆ Acide glucuronique
 - ◆ Glycine
 - ◆ Sulfate
 - ◆ Méthylation
 - ◆ Acétylation

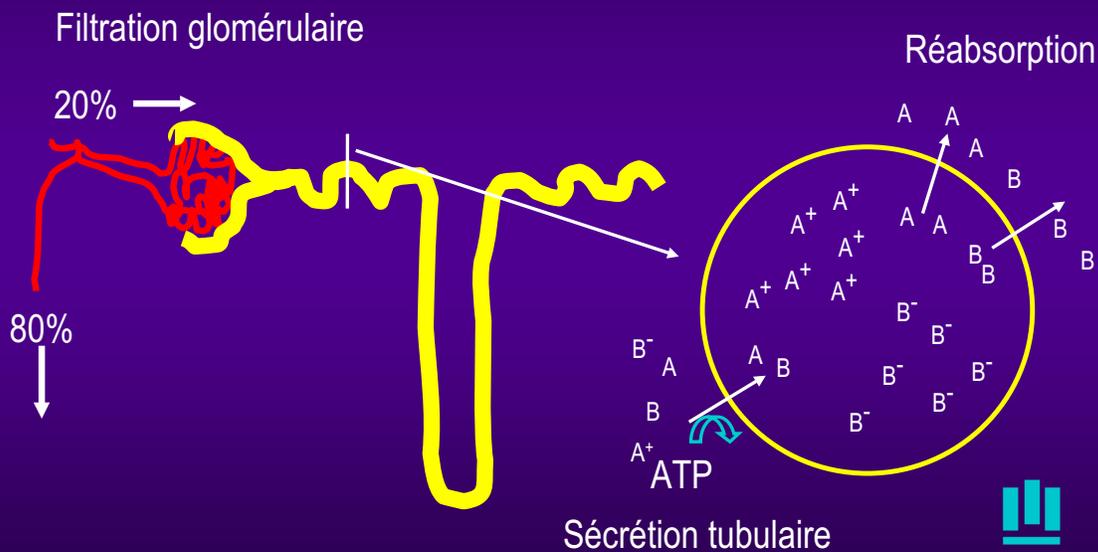


Élimination *Clairance rénale*

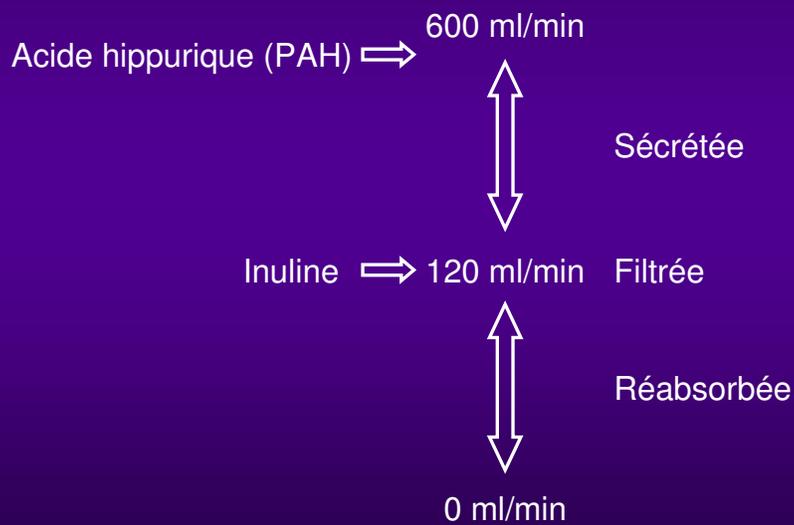
- ◆ Reins
 - ◆ Rôle métabolique mineur
 - ◆ Surtout organe excréteur de substances déjà métabolisées ailleurs
- ◆ Clairance déterminée par
 - ◆ Filtration glomérulaire
 - ◆ Sécrétion tubulaire
 - ◆ Réabsorption tubulaire



Élimination Clairance rénale



Élimination Clairance rénale



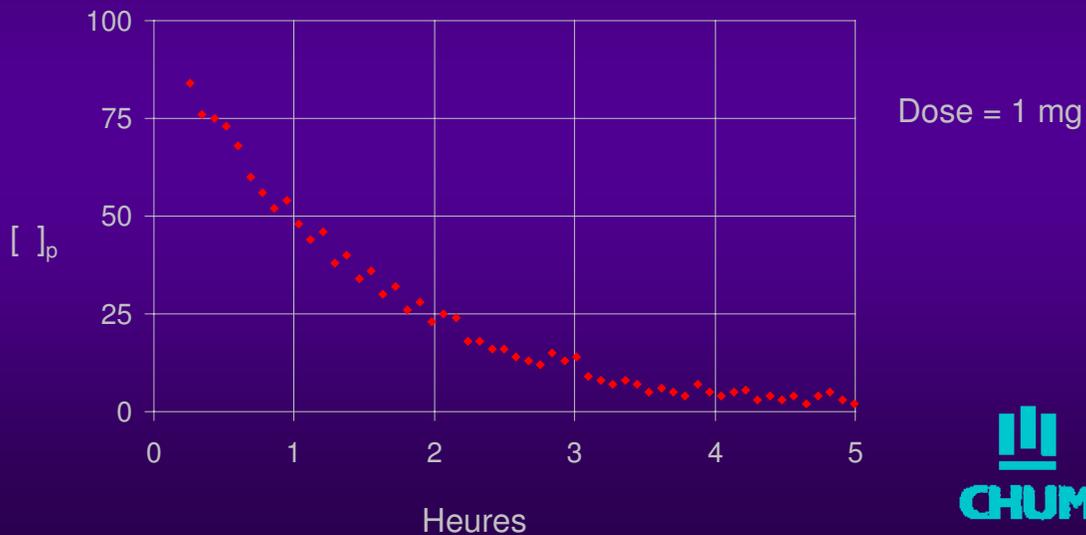
☀ *Modèles à compartiments*

Volume de distribution

- ◆ Volume apparent dans lequel il faudrait que la substance ait été injectée pour expliquer la concentration plasmatique obtenue.



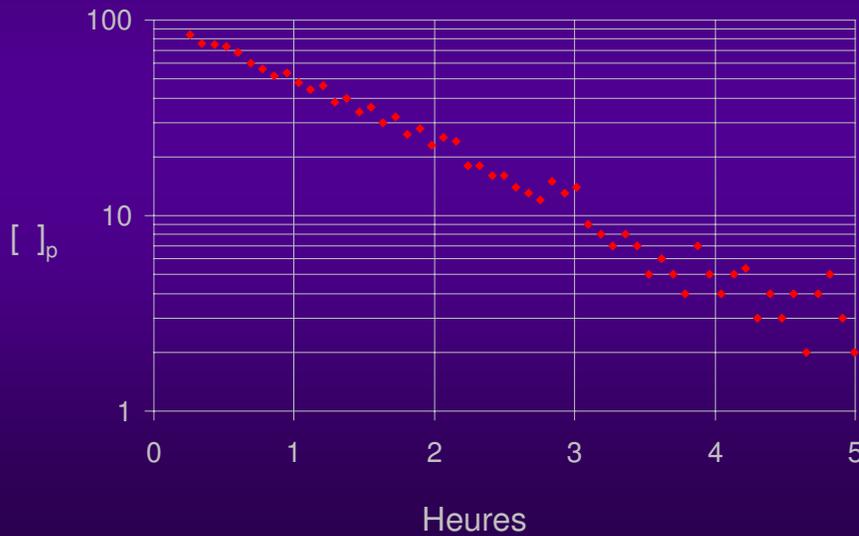
☀ *Modèle à 1 compartiment* *Données expérimentales*





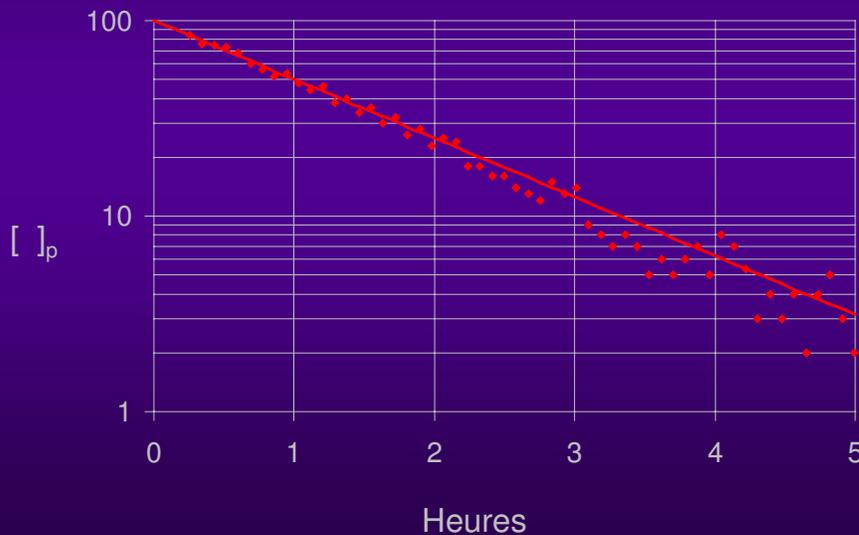
Modèle à 1 compartiment

Données expérimentales



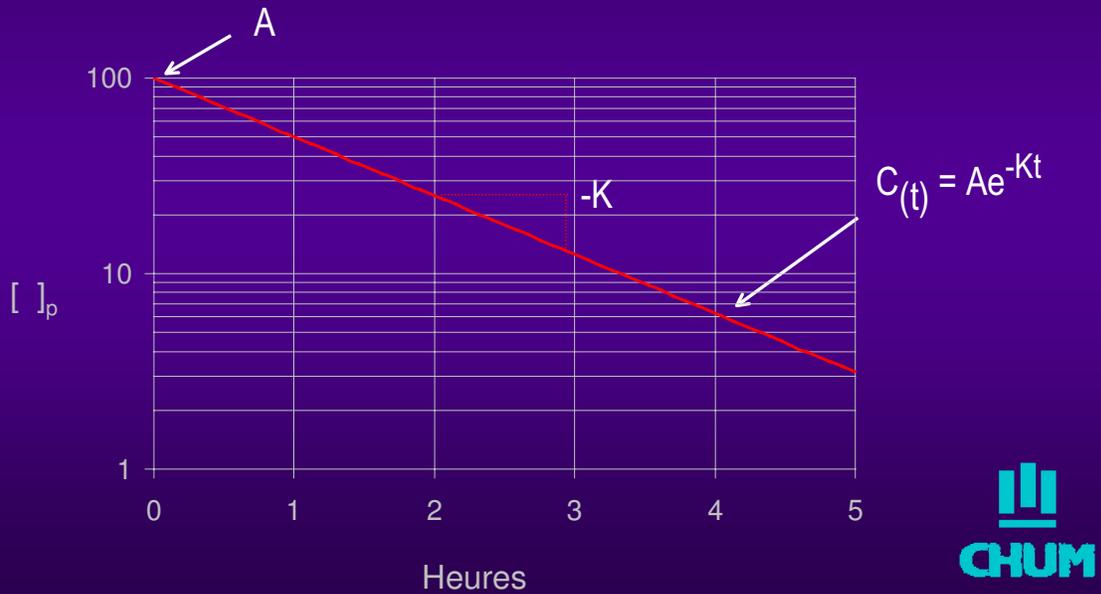
Modèle à 1 compartiment

Création du modèle





Modèle à 1 compartiment Création du modèle



Modèle à 1 compartiment Calcul du Vd

$$\text{Concentration} = \frac{\text{Dose}}{\text{Volume}}$$

$$\text{Volume} = \frac{1\text{mg}}{100\text{ ng / ml}}$$

$$\text{Volume (Vd)} = \frac{1\ 000\ 000\ \cancel{\text{ng}}}{100\ \cancel{\text{ng}} / \text{ml}} = 10\ \text{litres}$$



Modèle à 1 compartiment Calcul de la Kél

$$K = \frac{\text{Ln}(C_{t2}) - \text{Ln}(C_{t1})}{t2 - t1}$$

$$K = \frac{\text{Ln}(100 / 50)}{60 - 0}$$

$$K = \frac{\text{Ln}(2)}{60} = \frac{0.693}{60}$$

$$K = \frac{0.693}{60} = 0.01155 / \text{min.}$$



Modèle à 1 compartiment Calcul de la Kél et 1/2 vie

$$K = \frac{0.693}{T_{1/2}} = 0.01155 / \text{min.}$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K} = 60 \text{ min.}$$





Modèle à 1 compartiment

Calcul de la clairance

$$\text{Clairance} = V_d \times K_{el}$$

$$\text{Clairance} = 10\,000 \text{ ml} \times 0.01155 / \text{min}$$

$$\text{Clairance} = 115.5 \text{ ml} / \text{min}$$



Modèle à 1 compartiment

Calcul de C(t)

$$C_{(t)} = A e^{-Kt}$$

A = concentration au temps 0

$$e = 2.7183$$

$$K = 0.01155 / \text{min.}$$

$$C_{(60)} = 100 \text{ ng} / \text{ml} \times (2.7183^{-0.01155 / \text{min} \times 60 \text{ min}})$$

$$50.007 \text{ ng} / \text{ml}$$





Modèle à 1 compartiment

Calcul des doses d'attaque

$$\text{Dose d'attaque} = [\text{désirée}] \times V_d$$

$$\text{Dose d'attaque} = 100 \text{ ng / ml} \times 10\,000 \text{ ml}$$

$$\text{Dose d'attaque} = 1\,000\,000 \text{ ng} = 1 \text{ mg}$$



Modèle à 1 compartiment

Calcul des doses de perfusion

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{désirée}] \times V_d \times K_{el}$$

$$\text{Clairance} = V_d \times K_{el}$$

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{désirée}] \times \text{Clairance}$$

$$\text{Dose de perfusion} = 100 \text{ ng / ml} \times 115.5 \text{ ml / min.}$$

$$\text{Dose de perfusion} = 11\,550 \text{ ng / min.}$$





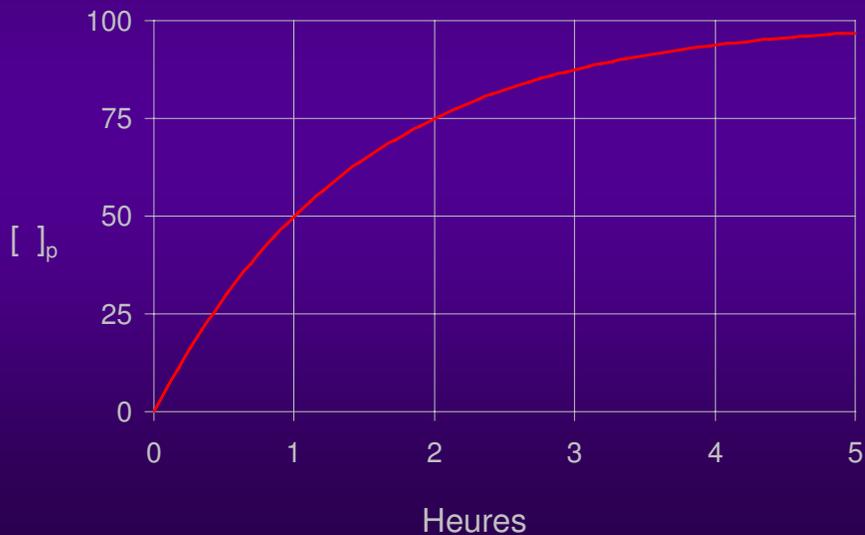
Modèle à 1 compartiment

Application du modèle: Bolus seul



Modèle à 1 compartiment

Perfusion sans bolus

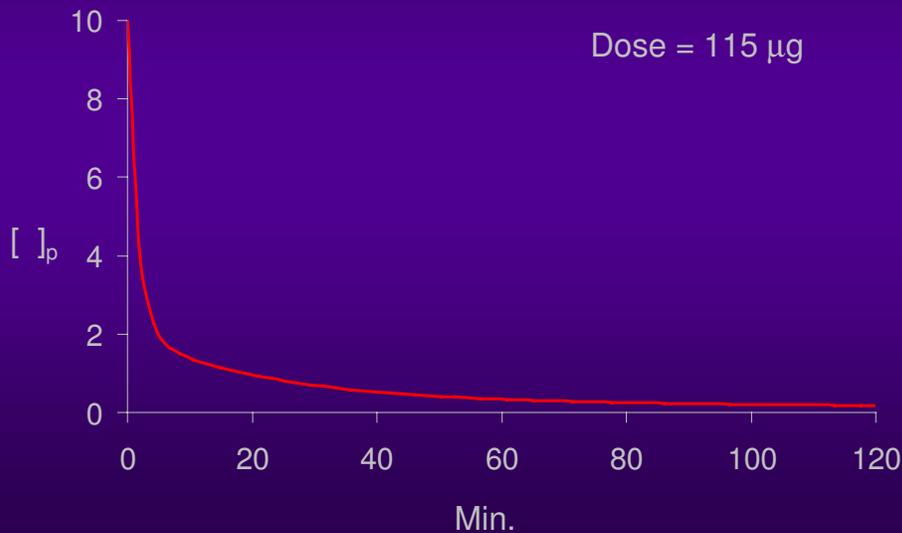




Modèle à 1 compartiment Bolus et perfusion



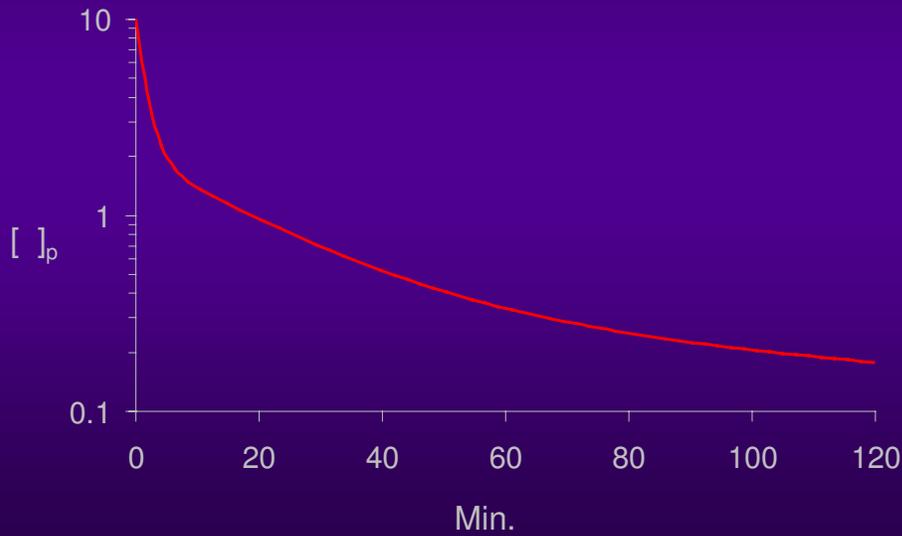
Modèle à 3 compartiments Données expérimentales





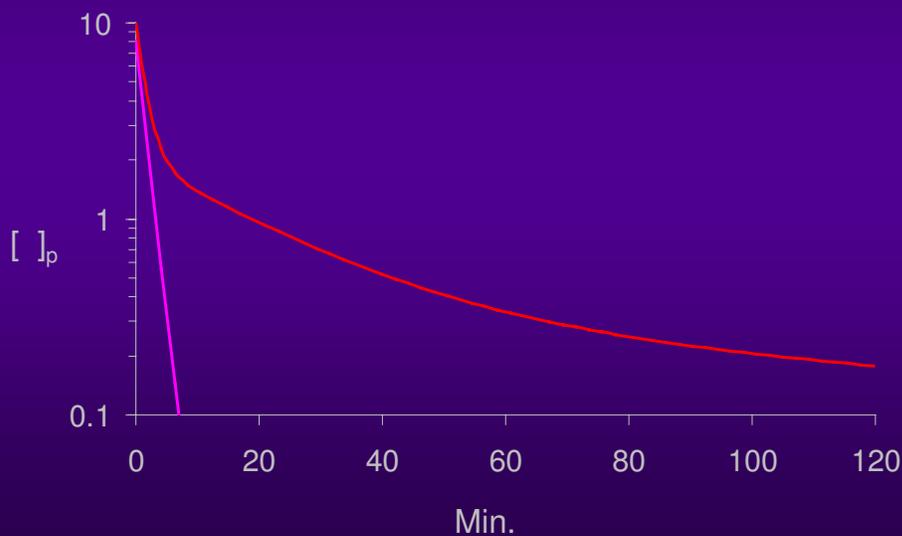
Modèle à 3 compartiments

Données expérimentales



Modèle à 3 compartiments

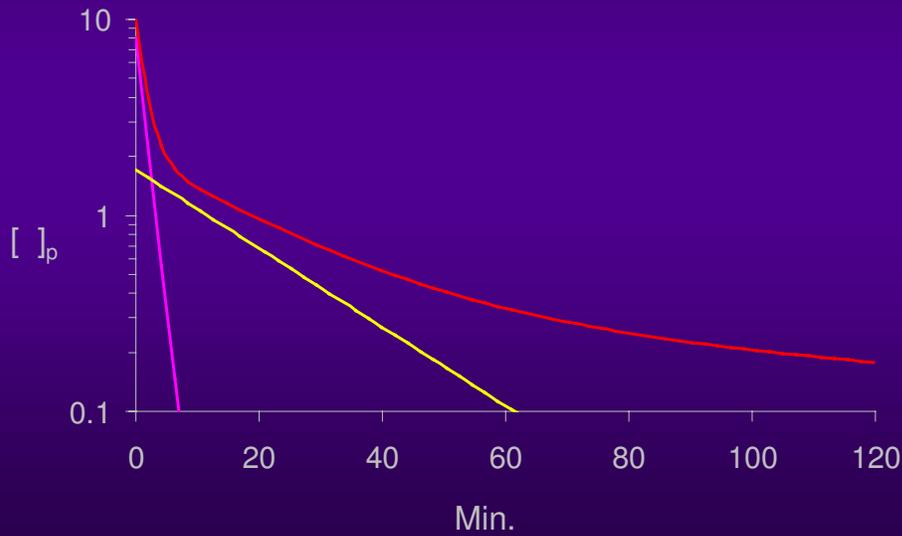
Création du modèle





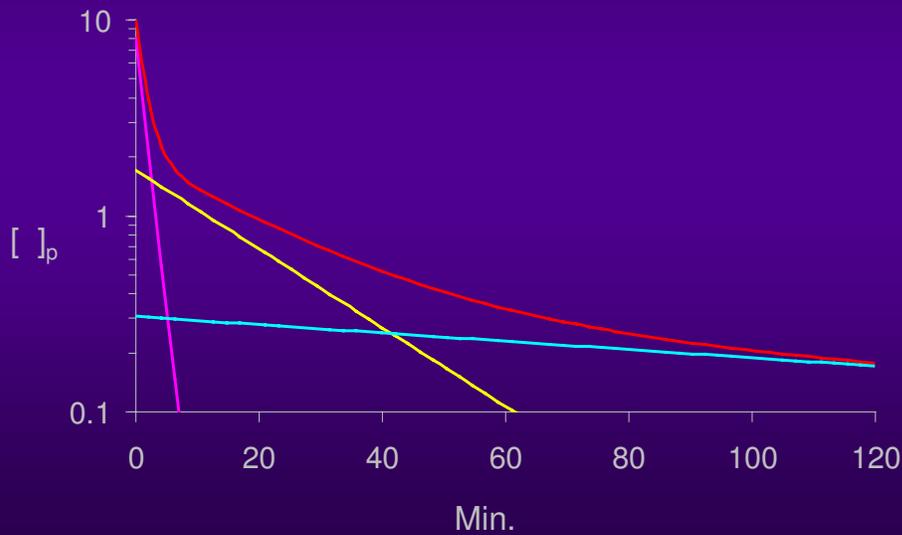
Modèle à 3 compartiments

Création du modèle



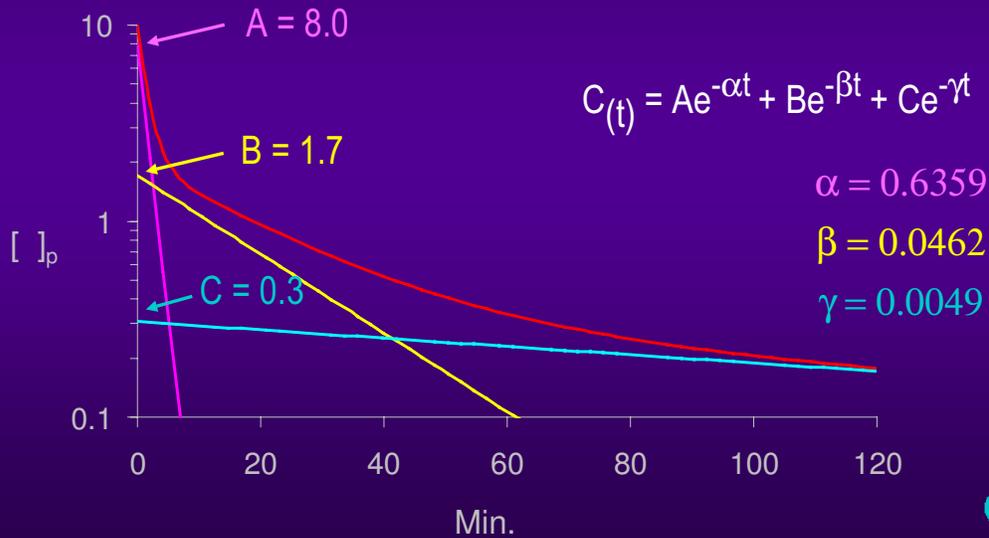
Modèle à 3 compartiments

Création du modèle





Modèle à 3 compartiments Création du modèle



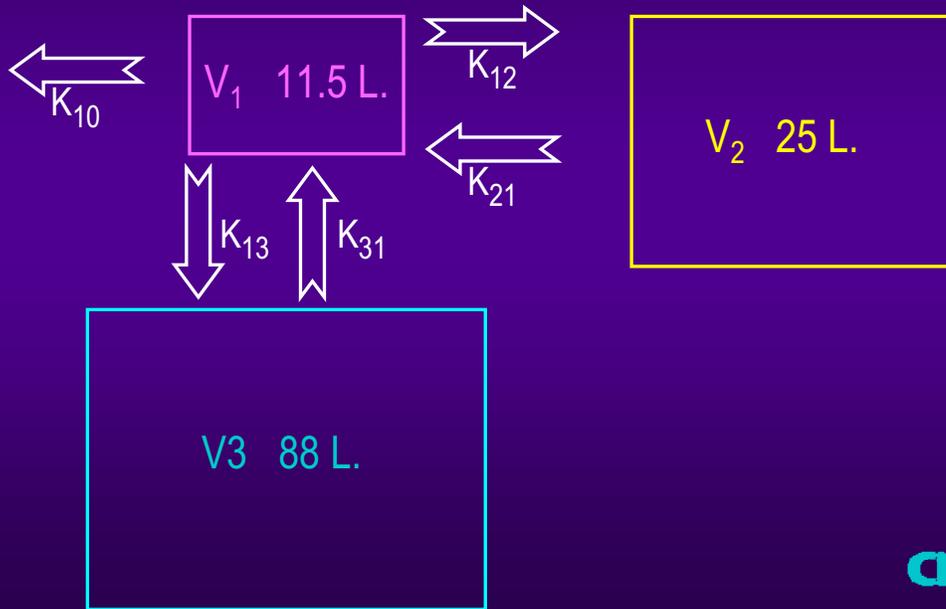
Modèle à 3 compartiments Constantes hybrides, $\frac{1}{2}$ vies

- ◆ Constantes hybrides
 - ◆ α 0.6359 / min
 - ◆ β 0.0462 / min
 - ◆ γ 0.0049 / min vs K_{10} 0.0890 / min
- ◆ $\frac{1}{2}$ vies
 - ◆ α 1.09 min
 - ◆ β 14.99 min
 - ◆ γ 142.2 min vs 7.8 min

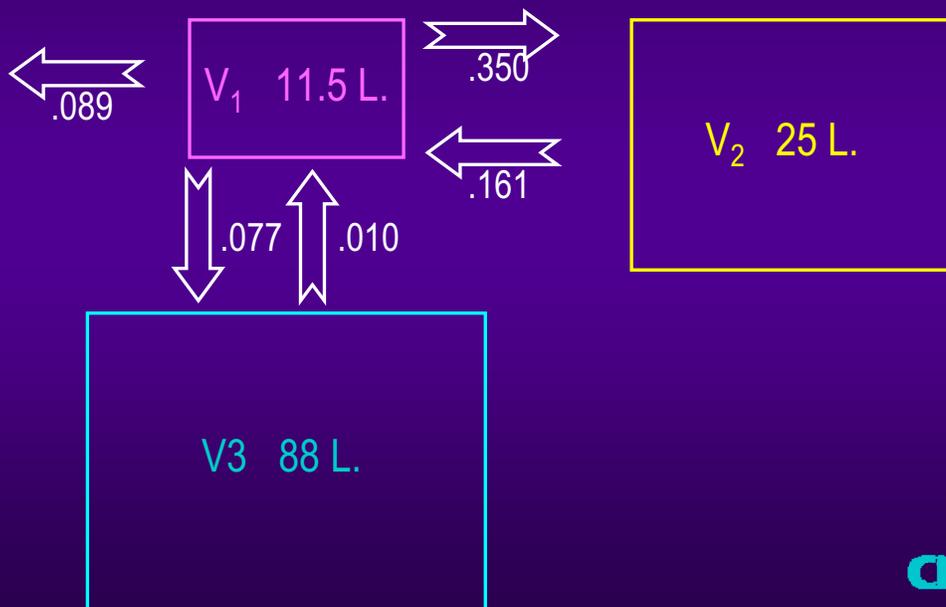




Modèle à 3 compartiments Modèle mamillaire



Modèle à 3 compartiments Modèle mamillaire





Modèle à 3 compartiments Calcul des doses d'attaque

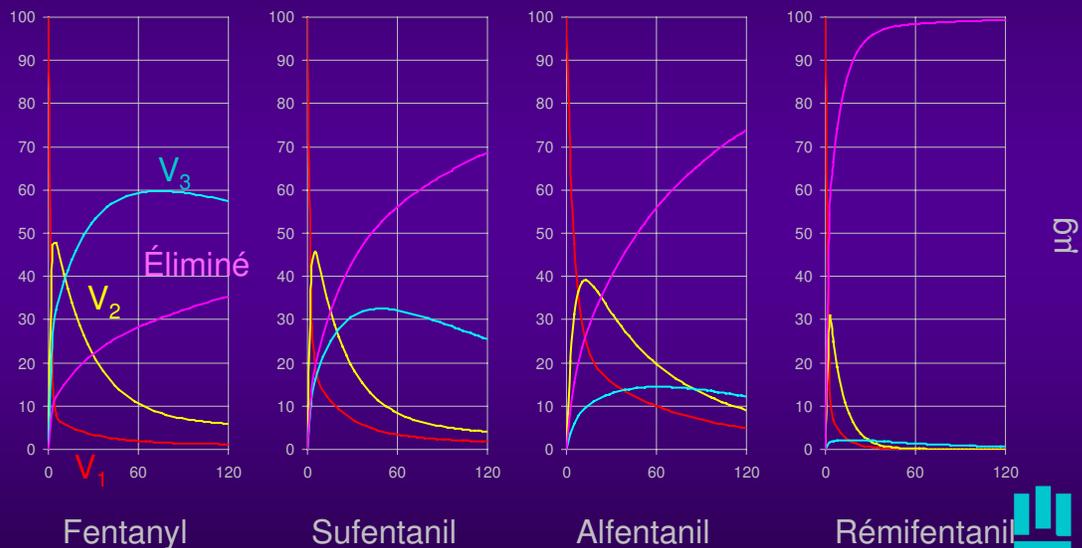
$$\text{Dose d'attaque} = [\text{désirée}] \times V_1$$

$$\text{Dose d'attaque} = 10.02 \text{ ng/ml} \times 11\,480 \text{ ml}$$

$$\text{Dose d'attaque} = 115\,000 \text{ ng} = 115 \mu\text{g}$$

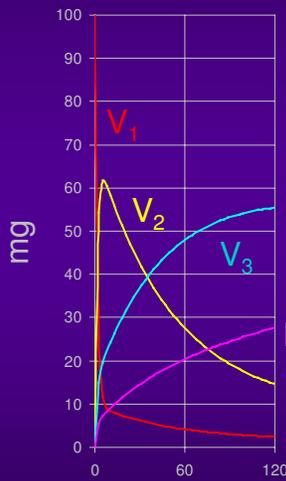


Modèle à 3 compartiments Bolus seul

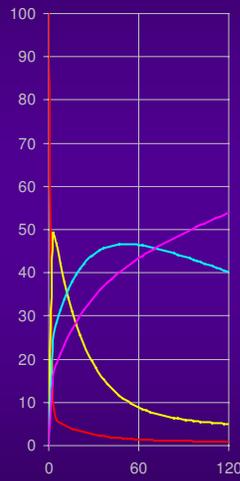




Modèle à 3 compartiments Bolus seul



Thiopental



Midazolam



Propofol



Modèle à 3 compartiments Calcul des doses de perfusion

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times V_d \times K_{\text{él}}$$

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times V_1 \times K_{\text{totale}}$$

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times \text{Clairance}_{\text{totale}}$$





Modèle à 3 compartiments Calcul des doses de perfusion

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times V_d \times K_{el}$$

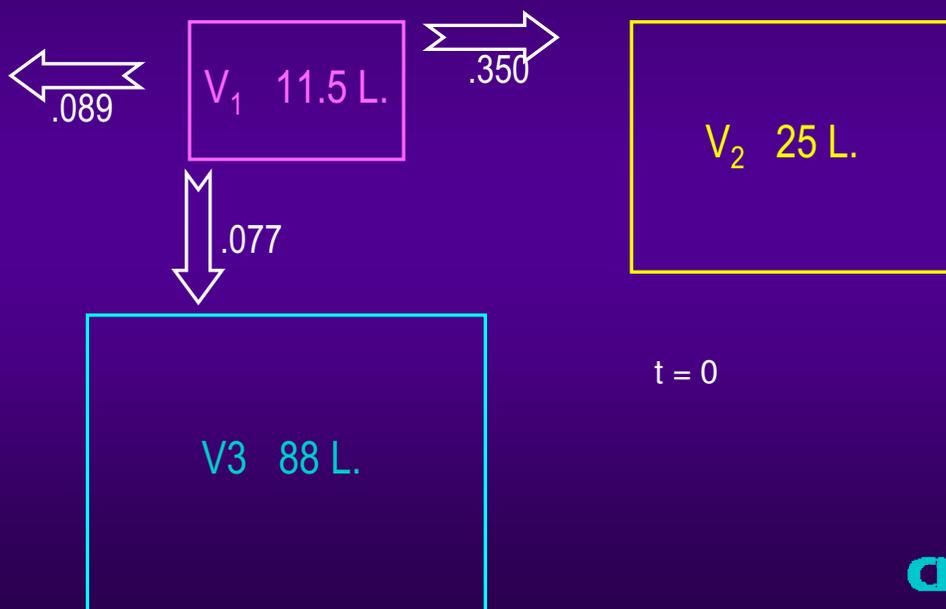
$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times V_1 \times K_{totale}$$

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times \text{Clairance}_{totale}$$

$$\text{Clairance totale}_{t=0} = V_1 \times (K_{10} + K_{12} + K_{13})$$



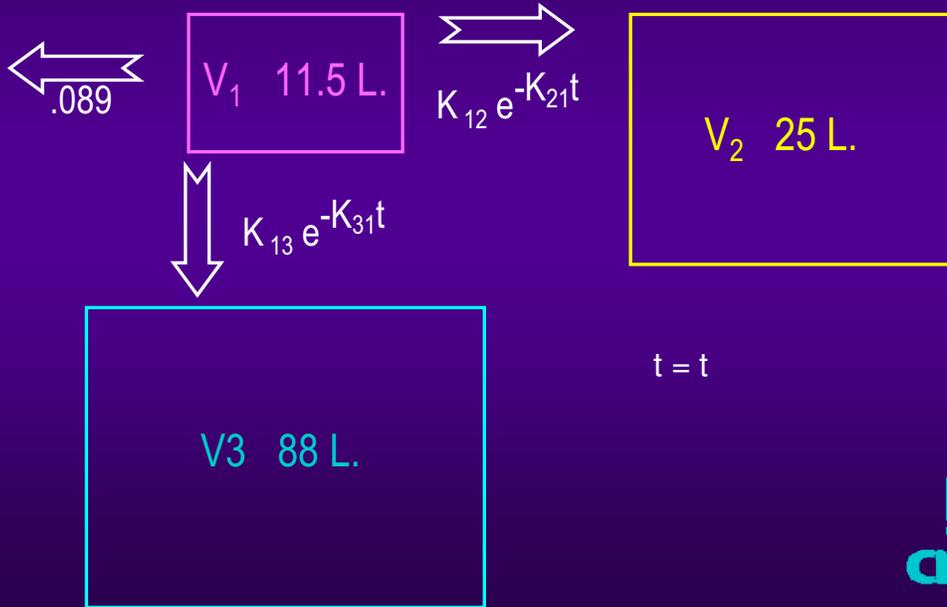
Modèle à 3 compartiments Calcul des doses de perfusion





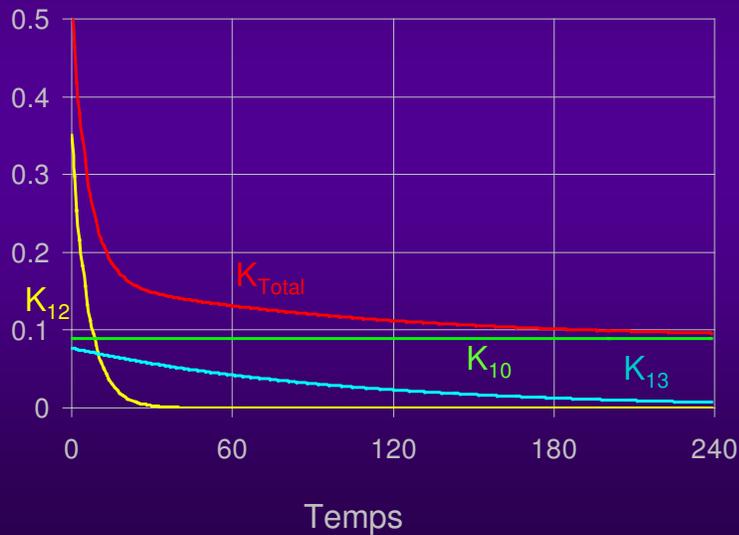
Modèle à 3 compartiments

Calcul des doses de perfusion



Modèle à 3 compartiments

Calcul des doses de perfusion





Modèle à 3 compartiments Calcul des doses de perfusion

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times V_d \times K_{el}$$

$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times V_1 \times K_{totale}$$

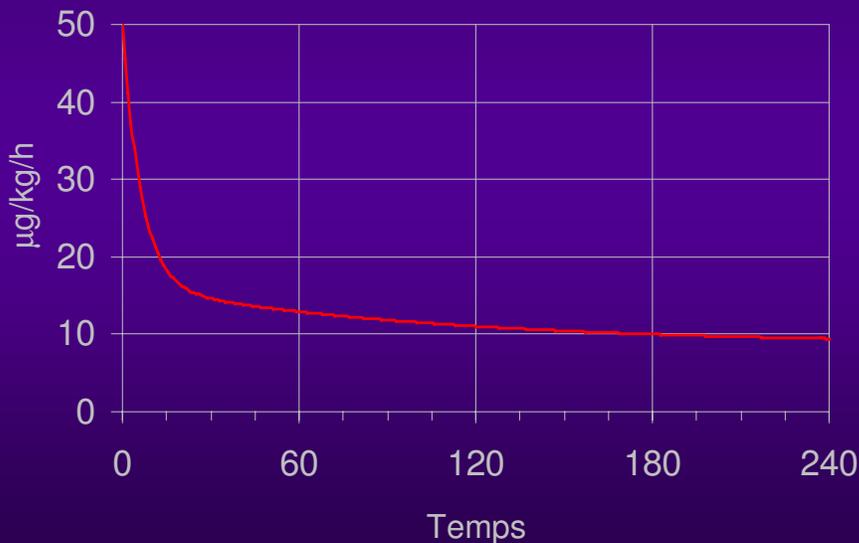
$$\text{Dose de perfusion} = [\text{Désirée}] \times \text{Clairance}_{totale}$$

$$\text{Clairance totale}_{t=0} = V_1 \times (K_{10} + K_{12} + K_{13})$$

$$\text{Clairance totale}_{t=t} = V_1 \times ((K_{10} + (K_{12} e^{-K_{21}t}) + (K_{13} e^{-K_{31}t})))$$

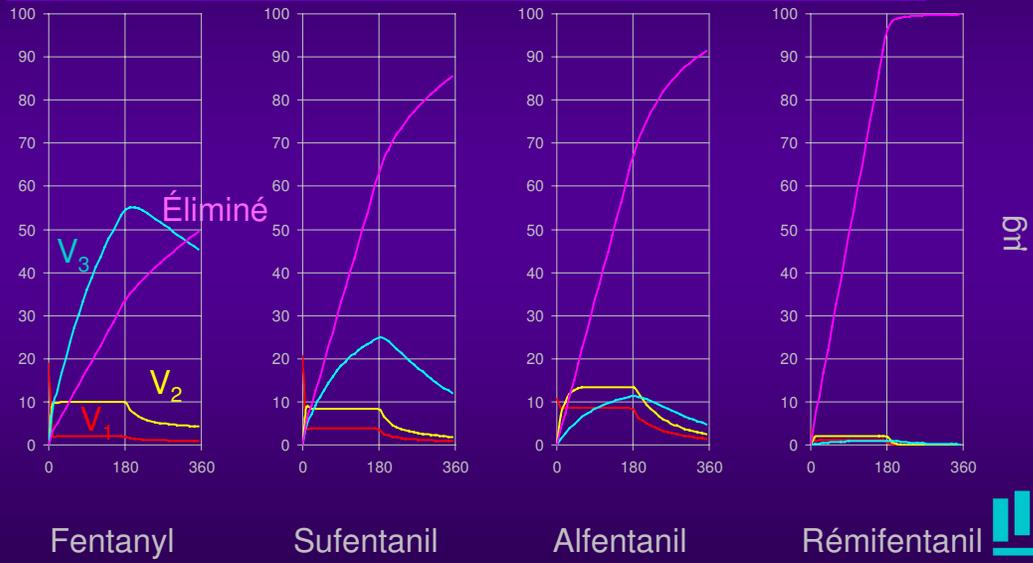


Modèle à 3 compartiments Calcul des doses de perfusion





Modèle à 3 compartiments Bolus et perfusion de 3 heures



Fentanyl

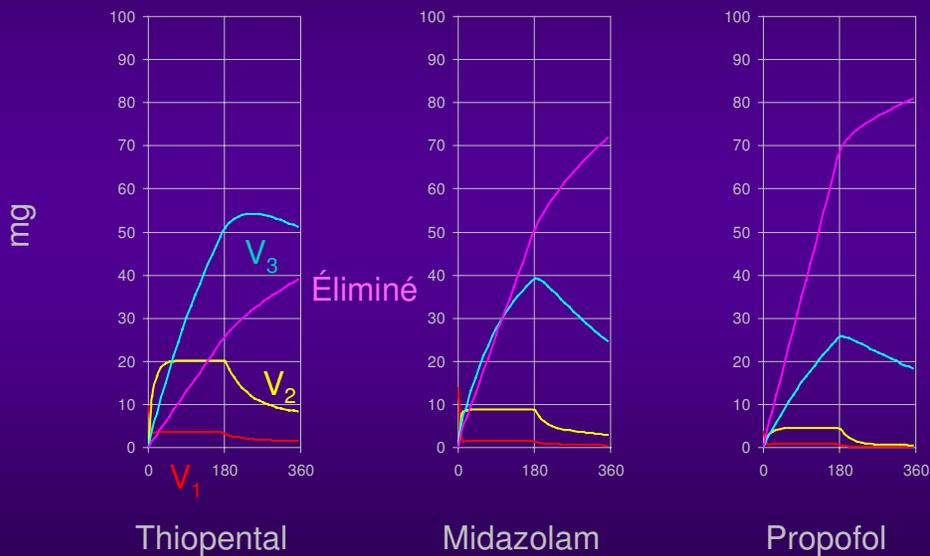
Sufentanil

Alfentanil

Rémifentanil



Modèle à 3 compartiments Bolus et perfusion de 3 heures



Thiopental

Midazolam

Propofol



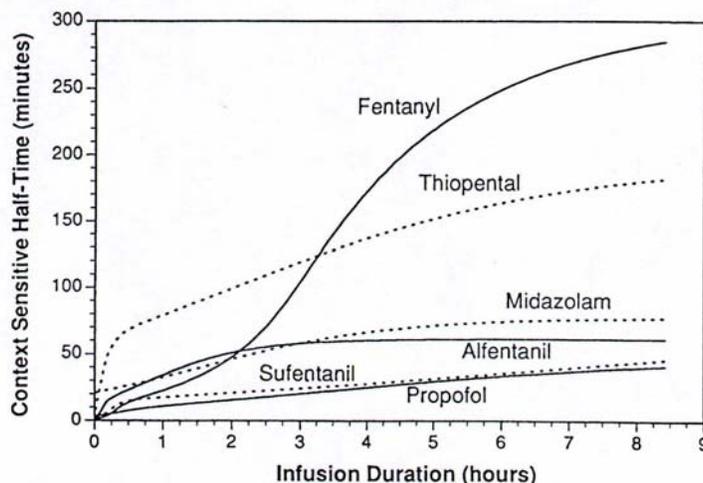


Modèle à 3 compartiments *Demie-vie contextuelle*

Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique s'abaisse de moitié suite à l'arrêt d'une perfusion.



Modèle à 3 compartiments *Demie-vie contextuelle*





Modèle à 3 compartiments

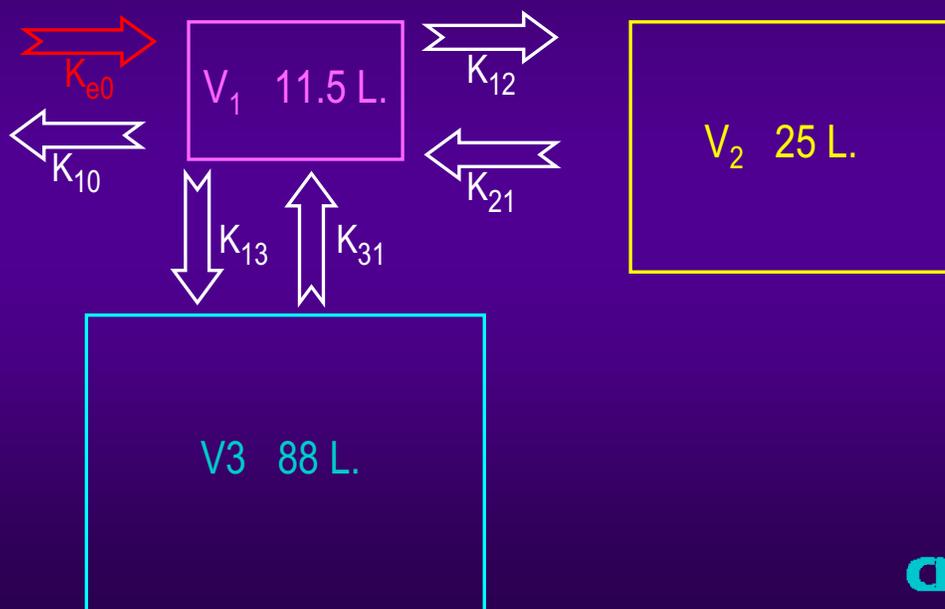
Concentration au site d'action et K_{e0}

La concentration au site d'action est présumée égale à la concentration plasmatique obtenue au moment où l'effet clinique est maximal.



Modèle à 3 compartiments

Modèle mamillaire et K_{e0}





Modèle à 3 compartiments

K_{e0}

- ◆ Le volume du site d'action = $V_1/1000$
- ◆ K_{e0} est une microconstante
- ◆ K_{e0} définit la vitesse à laquelle la substance quitte le site d'action et retourne au V_1
- ◆ Ses unités sont en fraction/min



Modèle à 3 compartiments

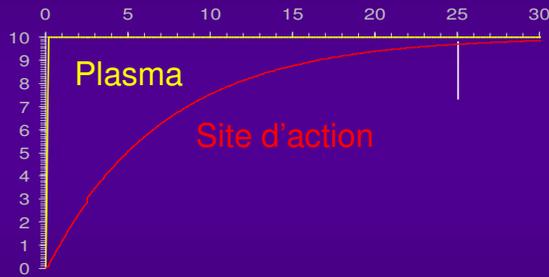
K_{e0}

- ◆ Sa $\frac{1}{2}$ vie se calcule en divisant $0.693/K_{e0}$
- ◆ En présence d'une CP stable, l'effet maximal au site d'action est obtenu en $5 \frac{1}{2}$ vie K_{e0}
- ◆ Lors d'un bolus, l'effet maximal au site d'action est dépendant tant du K_{e0} que de la pharmacocinétique plasmatique du médicament





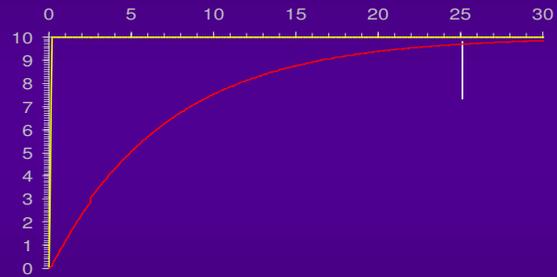
Modèle à 3 compartiments Concentration au site d'action



Fentanyl

$Ke_0 = 0.1386 / \text{min}$

$\frac{1}{2} \text{ vie } Ke_0 = 5 \text{ min}$



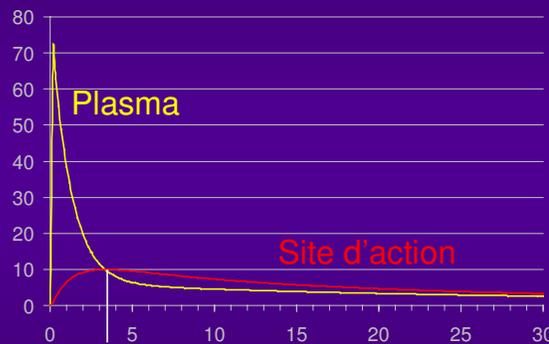
Sufentanil

$Ke_0 = 0.1386 / \text{min}$

$\frac{1}{2} \text{ vie } Ke_0 = 5 \text{ min}$



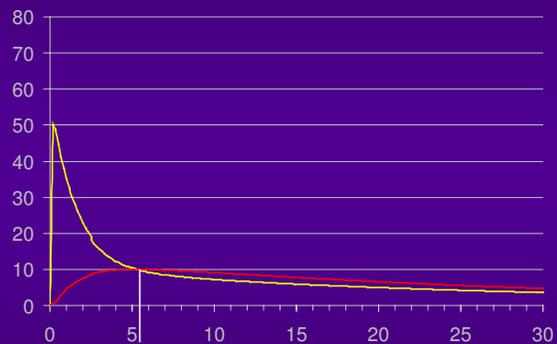
Modèle à 3 compartiments Concentration au site d'action



Fentanyl

$Ke_0 = 0.1386 / \text{min}$

$\frac{1}{2} \text{ vie } Ke_0 = 5 \text{ min}$



Sufentanil

$Ke_0 = 0.1386 / \text{min}$

$\frac{1}{2} \text{ vie } Ke_0 = 5 \text{ min}$





Modèle à 3 compartiments

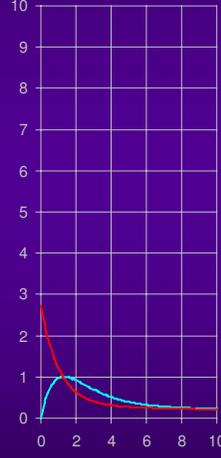
Concentration au site d'action



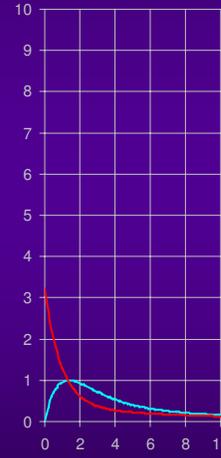
Fentanyl



Sufentanil



Alfentanil



Rémifentanil



Modèle à 3 compartiments

Calcul du bolus V_d peak effect

| | Fentanyl | Sufentanil | |
|-------------------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| $[Plasma]_{t_0}$ | 78 ng/ml | 52 ng/ml | |
| V_1 | 6.09 L. | 11.48 L. | |
| Dose | 475 μ g | 596 μ g | $[Plasma]_{t_0} \times V_1$ |
| $[Plasma]_{Peak\ time}$ | 10 ng/ml | 10 ng/ml | |
| $V_d_{peak\ effect}$ | 47.5 L. | 59.6 L. | Dose / $[Plasma]_{Peak\ time}$ |





Conclusion

| | Fentanyl | Sufentanil | Alfentanil | Remifentanil |
|----------------|----------|------------|------------|--------------|
| V1 | 6.1 | 17.8 | 1.5 | 5.1 |
| V2 | 28.1 | 47.3 | 5.5 | 9.9 |
| V3 | 228.4 | 476.1 | 18.8 | 5.4 |
| k10 | 0.0827 | 0.0653 | 0.0748 | 0.5088 |
| k12 | 0.4710 | 0.2722 | 0.5150 | 0.4003 |
| k13 | 0.2250 | 0.0723 | 0.2310 | 0.0148 |
| k21 | 0.1020 | 0.1023 | 0.1420 | 0.2081 |
| k31 | 0.0060 | 0.0027 | 0.0185 | 0.0140 |
| t 1/2 alpha | 0.8 | 1.4 | 0.8 | 0.7 |
| t 1/2 beta | 17.2 | 22.9 | 11.9 | 6.5 |
| t 1/2 gamma | 465.6 | 562.1 | 188.2 | 51.1 |
| ke0 | 0.1470 | 0.1189 | 0.7320 | 0.5950 |
| t 1/2 ke0 | 6.2 | 5.8 | 0.9 | 1.2 |
| Peak time | 3.7 | 5.6 | 1.4 | 1.5 |
| t 1/2 cont 2h | 45 | 35 | 38 | 4 |
| t 1/2 cont 6h | 193 | 47 | 42 | 4 |
| t 1/2 cont 12h | 290 | 76 | 43 | 4 |



Conclusion

| | Propofol | Midazolam | Thiopental |
|----------------|----------|-----------|------------|
| V1 | 4.3 | 3.3 | 5.5 |
| V2 | 20.1 | 17.5 | 30.7 |
| V3 | 238.0 | 96.7 | 152.1 |
| k10 | 0.3880 | 0.1622 | 0.0389 |
| k12 | 0.3190 | 0.6105 | 0.4368 |
| k13 | 0.1958 | 0.2522 | 0.1070 |
| k21 | 0.0679 | 0.1147 | 0.0787 |
| k31 | 0.0035 | 0.0086 | 0.0039 |
| t 1/2 alpha | 0.7 | 0.6 | 1.1 |
| t 1/2 beta | 16.1 | 14.7 | 34.3 |
| t 1/2 gamma | 300.4 | 223.6 | 758.9 |
| ke0 | 0.4351 | 0.1733 | 0.5923 |
| t 1/2 ke0 | 1.6 | 4.0 | 1.2 |
| Peak time | 1.6 | 2.6 | 1.9 |
| t 1/2 cont 2h | 7 | 37 | 66 |
| t 1/2 cont 6h | 10 | 89 | 268 |
| t 1/2 cont 12h | 14 | 100 | 461 |

