

D.U. de Pharmacocinétique

Session de juin 2001 – Durée : 3 heures

On étudie la cinétique d'un médicament chez l'homme. Dans une première étude, le principe actif est administré par voie intraveineuse à la dose de 2 mg.kg^{-1} chez un sujet de 70 kg. Les données sont représentées dans le tableau 1. Une étude de l'élimination urinaire a révélé des quantités négligeables de principe actif dans les urines.

Tableau 1. Concentrations plasmatiques du médicament ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) en fonction du temps (min) après une administration par voie intraveineuse à la dose de 2 mg.kg^{-1} .

| Temps (min) | Concentrations ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) |
|----------------|---|
| 2 | 12.45 |
| 4 | 11.45 |
| 8 | 9.85 |
| 15 | 7.65 |
| 30 | 4.86 |
| 60 | 2.86 |
| 120 | 2.17 |
| 240 | 1.838 |
| 480 | 1.350 |
| 720 | 0.990 |
| 1440 | 0.390 |

1. Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques (1 point).
2. Ajustez les données à une équation biexponentielle en prenant 5 points dans la phase terminale (4 points).

3. Calculez la clairance totale, le temps de demi-vie plasmatique et le volume de distribution à l'équilibre (3 points).

Le médicament est administré par voie orale à la dose de 3 mg.kg^{-1} . Le profil des concentrations plasmatiques a pu être ajusté par l'équation de Bateman : $K_a=0.06 \text{ min}^{-1}$, $K_{10}=0.0013 \text{ min}^{-1}$, $AUC_{\text{totale,VO}}=2160 \text{ } \mu\text{g.min.mL}^{-1}$.

4. Calculez la biodisponibilité de la voie orale. Précisez, en le justifiant, si l'effet de premier passage hépatique joue un rôle déterminant dans cette biodisponibilité (le débit sanguin hépatique est de 1.5 L.min^{-1})(1 point).
5. Calculez la quantité de médicament éliminée au temps T_{max} (3 points).

Le sujet reçoit des administrations multiples du médicament par voie orale à la posologie de 3 mg.kg^{-1} avec un intervalle d'administration $\tau = 24\text{h}$.

6. Calculez le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre et la concentration moyenne à l'équilibre (2 points).

Le principe actif est un antibiotique pour lequel un indice d'efficacité appelé AUIC a été défini. Nous prendrons la définition suivante : $AUIC=AUC_{\tau}/CMI$ avec AUC_{τ} l'AUC pendant τ à l'équilibre et CMI la concentration minimale inhibitrice. L'objectif est d'atteindre $AUIC=125\text{h}$.

7. Calculez la CMI maximale permettant d'atteindre cet objectif avec le schéma posologique actuel (2 points).

Au cours de l'expérience suivante, l'antibiotique est administré à la même posologie chez un sujet recevant un inducteur enzymatique. En présence de

cet inducteur, la clairance totale du principe actif est multipliée par 2 (les processus de distribution ne sont pas modifiés).

8. Quels seront dans ce cas le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre et la concentration moyenne à l'équilibre ? (1 point)
9. Quelles sont les modifications du schéma posologique permettant d'obtenir la C_{ss} précédente ? (1 point)
10. Quelles seront les conséquences sur l'amplitude des concentrations à l'équilibre ? (1 point)

Au cours de la dernière expérience, l'antibiotique est administré à la posologie de 3 mg.kg^{-1} par 24h en présence d'un autre inducteur enzymatique. Dans ce cas, la clairance totale du principe actif est multipliée par 10 (les processus de distribution ne sont pas modifiés).

11. Quelle sera alors la concentration moyenne à l'équilibre ? (2 points)

Corrigé de l'exercice

1. graphique

$$2. \quad \begin{aligned} A &= 11.02 \mu\text{g.mL}^{-1} & \alpha &= 0.05 \text{ min}^{-1} \\ B &= 2.52 \mu\text{g.mL}^{-1} & \beta &= 0.0013 \text{ min}^{-1} \end{aligned}$$

$$3. \quad AUC_{0-\infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad \boxed{AUC = 2158.86 \mu\text{g.min.mL}^{-1}}$$

$$Cl = \frac{Dose}{AUC} \quad \boxed{Cl = 0.926 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\beta} \quad \boxed{T_{1/2\beta} = 533 \text{ min ou } 8.9 \text{ h}}$$

$$V_{ss} = MRT \times Cl = \frac{AUMC}{AUC} \times Cl$$

$$V_{ss} = V_c \times \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right) \quad \boxed{V_{ss} = 641.5 \text{ mL.kg}^{-1}}$$

$$4. \quad F(\%) = \frac{AUC_{\text{totale IV}}}{AUC_{\text{IV}}} \times \frac{Dose_{\text{IV}}}{Dose_{\text{oral}}} \quad \boxed{F = 66.7 \%}$$

$$F_{\text{H}} = 1 - \frac{Cl_{\text{H}}}{Q_{\text{H}}} \quad F_{\text{H}} = 0.9568$$

$Cl_{\text{totale}} = Cl_{\text{H}}$ représente 4.3% du débit sanguin hépatique, pas d'effet de premier passage significatif.

5. La quantité éliminée sur un intervalle ΔT est proportionnelle à l'AUC sur cet intervalle (cinétique linéaire)

$$Q_{\text{éliminée}[0-T_{\text{max}}]} = Q_{\text{éliminée}[0-\infty]} \times \frac{AUC_{[0-T_{\text{max}}]}}{AUC_{\text{totale IV}}} = F \times Dose \times \frac{AUC_{[0-T_{\text{max}}]}}{AUC_{\text{totale IV}}}$$

Equation de Bateman : $C(t) = A \times (\exp(-k_{10} \times t) - \exp(-k_a \times t))$

$$AUC_{[0-T_{\max}]} = A \times \left(\frac{1 - \exp(-k_{10} \times T_{\max})}{k_{10}} - \frac{1 - \exp(-k_a \times T_{\max})}{k_a} \right)$$

$$\text{avec } T_{\max} = \frac{\ln(k_a) - \ln(k_{10})}{k_a - k_{10}}$$

$$Q_{\text{éliminée}[0-T_{\max}]} = 0.667 \times 3 \times \frac{3.6076 \times 10^{-3}}{0.0587}$$

$$Q_{\text{éliminée}[0-T_{\max}]} = 0.123 \text{ mg.kg}^{-1}$$

6. Temps équilibre = (4ou5) × t1/2

soit τ l'intervalle d'administration :

L'aire sous la courbe sur τ à l'équilibre est égale à l'aire sous la courbe entre t=0 et l'infini après la première administration :

$$C_{ss} = \frac{AUC_{\tau}}{\tau} = \frac{AUC_{\text{totale},\infty}}{\tau}$$

$$C_{ss} = 1.5 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$$

$$7. \text{ AUIC} = \frac{AUC_{\tau}}{CMI} = \frac{C_{ss} \times \tau}{CMI}$$

$$\text{d'où } CMI = \frac{C_{ss} \times \tau}{AUIC}$$

$$CMI = 0.288 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$$

8. Clairance multipliée par 2, donc t1/2 divisé par 2, donc temps équilibre divisé par 2.

$$C_{ss} = \frac{AUC_{\text{totale},\infty}}{\tau} = \frac{F \times Dose}{Cl_{\text{inducteur}} \times \tau}$$

L'effet de l'inducteur sur F_H est négligeable.

on pose F inchangé, clairance multipliée par deux donc

$$C_{ss} = 0.75 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$$

9. Il faut Dose/ τ multiplié par 2 :

- soit Dose multipliée par 2 et τ inchangé = **Cas 1**
- soit Dose inchangée et τ divisé par 2 = **Cas 2**

10. Amplitude : $\frac{C_{\max}}{C_{\min}} = 2^{t/t_{1/2}}$

Cas 1 : $t_{1/2}$ divisé par 2 et τ inchangé donc l'amplitude augmente (multipliée par 1.414)

Cas 2 : $t_{1/2}$ divisé par 2 et τ divisé par 2 donc l'amplitude n'est pas modifiée

11. $C_{ss} = \frac{F_{\text{induction}} \times Dose}{Cl_{\text{induction}} \times \tau}$

L'effet de l'inducteur sur F_H ne peut pas être négligé.

sans induction : $F = F_a \times F_H$

avec deuxième inducteur : $F_{\text{inducteur}} = F_a \times F_{H, \text{inducteur}} = F \times \frac{F_{H, \text{inducteur}}}{F_H}$

$F_{\text{inducteur}} = 0.667 \times \frac{0.5679}{0.9568} = 0.40$

$C_{ss} = 0.09 \mu\text{g.mL}^{-1}$