

D.U. de Pharmacocinétique

Analyse des données

Session de juin 2004 – Durée : 3 heures

Un antibiotique est développé chez l'homme. Le principe actif a été administré par voie orale à la dose de 2 mg.kg^{-1} chez un sujet de 70 kg. Les données sont représentées dans le tableau 1.

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

Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
0	0
0.17	0.14
0.33	0.26
1	0.56
2	0.72
3	0.74
4	0.71
6	0.62
8	0.53
12	0.38
24	0.15

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

3. Calculez le temps de demi-vie plasmatique et le rapport Dose/AUC. Quelle est la signification de ce rapport ? (2 points)
4. Le temps de demi-vie de ce principe actif obtenu après une administration par voie intraveineuse était de 8 h. Que pouvez-vous en déduire à propos de la formulation orale ? (1 point)

Un bilan d'excrétion urinaire permet de retrouver 70 mg du principe actif dans les urine du sujet traité par voie orale.

5. Calculez la clairance rénale du médicament (1 point).

Le débit de filtration glomérulaire est d'environ $1.5 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ chez l'homme et le principe actif ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

6. Que pouvez-vous en déduire sur le(s) mécanisme(s) d'élimination rénale du principe actif (1 point) ?

Des études préliminaires ont montré que le principe actif n'est pas éliminé par le foie et qu'il n'est pas métabolisé dans l'organisme.

7. Pouvez-vous évaluer la biodisponibilité par voie orale, et préciser le(s) mécanisme(s) à l'origine d'une éventuelle biodisponibilité incomplète (2 points).

8. Calculez le temps moyen d'absorption (1 point).

Cet antibiotique est bactéricide et possède un mécanisme d'action temps-dépendant pour certains pathogènes cibles. Le paramètre appelé $T_{>CMI}$, soit le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont au-dessus de la

concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène cible, est corrélé à son efficacité clinique.

9. Au bout de combien de temps les concentrations plasmatiques descendent-elles en dessous d'une CMI égale à $0.1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ après cette administration orale ? (2 points)

10. Quelle sera la valeur de $T_{>\text{CMI}}$ pour un sujet présentant une fonction rénale diminuée de moitié ? (1 point)

Cet antibiotique possède un mécanisme d'action concentration-dépendant pour d'autres pathogènes cibles. Dans ce cas, le paramètre appelé AUIC = $\text{AUC}_{24\text{h}}/\text{CMI}$ est corrélé à son efficacité clinique ($\text{AUC}_{24\text{h}}$ = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques entre 0 et 24h).

11. Calculez la valeur de l'AUIC pour une CMI de $0.1 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (1 point).

12. Calculez $C_{\text{moy},[0-24\text{h}]}$, la concentration plasmatique moyenne sur l'intervalle [0-24h] (1 point).

13. Quelle relation peut-on établir entre l'AUIC et la $C_{\text{moy},[0-24\text{h}]}$? (1 point)

Une AUIC égale à 125h est considérée comme prédictive d'une excellente efficacité clinique de l'antibiotique.

14. Quelle relation peut-on établir entre la $C_{\text{moy},[0-24\text{h}]}$ et la CMI dans ce cas ? (1 point)

D.U. de Pharmacocinétique Analyse des données

Session de juin 2004 – Corrigé

1.

2.

$$C(t) = A \times (\exp(-k_{10} \times t) - \exp(-k_a \times t)) = A \times \exp(-k_{10} \times t) - B \times \exp(-k_a \times t) \text{ avec } A=B$$

$$k_{10} = 0.078 \text{ h}^{-1} \quad A = 0.9821 \mu\text{g.mL}^{-1}$$

$$k_a = 1.09 \text{ h}^{-1} \quad B = 1.0945 \mu\text{g.mL}^{-1} \text{ on a bien } A=B$$

3.

$$t_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{k_{10}} = 8.9 \text{ h}$$

$$\text{AUC} = \frac{A}{k_{10}} - \frac{B}{k_a} = 11.5 \mu\text{g} \times \text{h} \times \text{mL}^{-1}$$

$$\frac{\text{Dose}}{\text{AUC}} = \frac{\text{Cl}}{F} = 174 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1} = 2.9 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$$

4.

Absence de flip-flop. Phase initiale contrôlée par l'absorption et phase terminale contrôlée par l'élimination.

5.

$$\text{Cl}_{\text{rénale}} = \frac{X_{\text{urines}}}{\text{AUC}_{\text{plasma}}} = 86.9 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1} = 1.45 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$$

6.

f_u = fraction non liée aux protéines plasmatiques

DFG = débit de filtration glomérulaire

$$\text{Cl}_{\text{filtration glomérulaire}} = f_u \times \text{DFG} = 1.5 \text{ mL} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$$

valeur de clairance rénale compatible avec le seul mécanisme de filtration glomérulaire. Sécrétion et réabsorption sont nulles ou se compensent.

7.

$$\text{Cl}_{\text{rénale}} = \text{Cl}_{\text{totale}}$$

$$F = \frac{Cl_{\text{totale}}}{\text{Dose}/\text{AUC}} = 0.5$$

8.

$$MAT_{\text{vrai}} = \frac{MAT_{\text{apparent}}}{F} = \frac{1}{F \times k_a} = 1.8 \text{ h}$$

9.

Equation de la phase terminale : $C(t) = A \times \exp(-k_{10} \times t)$

On cherche T_{CMI} tel que : $\text{CMI} = A \times \exp(-k_{10} \times T_{\text{CMI}})$

On linéarise : $\text{Ln}(\text{CMI}) = \text{Ln}(A) - k_{10} \times T_{\text{CMI}}$

D'où : $T_{\text{CMI}} = \frac{\text{Ln}(A) - \text{Ln}(\text{CMI})}{k_{10}} = 29.3 \text{ h}$

10.

Alors Cl_{totale} divisée par deux, d'où k_{10} divisé par 2 et $T_{>\text{CMI}}$ multiplié par 2 :

$T_{>\text{CMI}}$ multiplié = 58.6 h

11. .

12. .

13. .

14. .