

D.U. de pharmacocinétique
Session de Juin 2006 – Durée : 3 heures

Problème :

On étudie la cinétique d'un médicament chez le chien dont un modèle compartimental est représenté sur la figure 1. Ce médicament obéit à un modèle bicompartimental. Une fraction du médicament est éliminée par les reins selon une constante de premier ordre (Kr), l'autre partie étant éliminée par métabolisme hépatique (Kh). (Le foie fait partie du compartiment central). Le médicament peut être administré par voie orale et être absorbé avec une constante d'absorption notée Ka_1 . Le reste est dégradé par la flore digestive (Ka_2). Ce médicament peut être administré par voie intramusculaire et être absorbé par une constante d'absorption Ka_3 , la fraction non absorbable étant éliminée selon une constante Ka_4 .

L'objectif des différentes expériences sera d'identifier les principaux paramètres cinétiques de ce médicament et de les interpréter.

Dans un premier temps, on injecte le médicament par voie intraveineuse (IV). Les concentrations plasmatiques du médicament ont été mesurées et elles sont données dans le tableau 1.

I. Ajustement des données et estimation des paramètres

Questions :

- 1.1. Représenter les données sur un graphique en échelle semi-logarithmique.
- 1.2. Ajuster les données du tableau 1 à une équation biexponentielle (prendre 4 points pour la phase animale). Donner les paramètres de l'équation :

$$C(t) = Y_1 \exp(-\lambda_1 t) + Y_2 \exp(-\lambda_2 t)$$

- 1.3. Calculer la clairance plasmatique, le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) et le temps de demie-vie de la phase terminale du médicament par l'approche compartimentale.

II. Interprétation des paramètres

Pour répondre aux questions suivantes, on prendra en compte le débit cardiaque du chien qui est donné par la relation allométrique suivante :

$$\text{Débit cardiaque} = 181 \cdot \text{Poids}^{-0.19}$$

Avec le débit en mL/kg/min, le poids corporel en kg (ici le chien pèse 10 kg).

On sait également que la concentration sanguine du médicament est égale à sa concentration plasmatique, que 30% du débit cardiaque va au foie et 20% au rein.

Questions :

2.1. La clairance plasmatique est-elle faible ou forte ? Argumentez votre conclusion.

2.2. Le médicament n'est éliminé que par le rein (K_r) et par métabolisme hépatique (K_h). Les coefficients d'extraction hépatique et rénal sont identiques ($E_h = E_r$).

- Quel est la valeur de E_h et E_r ?
- Quelle est la valeur de K_r ?
- Quelles est la valeur de K_h ?

III. On décide d'administrer le médicament par voie orale pour en étudier la biodisponibilité systémique. Après administration à la même dose que par voie IV, on mesure une AUC de $1500 \text{ ng.h.mL}^{-1}$.

Questions :

3.1. Quelle est la biodisponibilité systémique de ce médicament ?

3.2. Quelle est la fraction de la dose qui est effectivement absorbée par le tube digestif ?

3.3. Quel est le temps de demi-dégradation du médicament par la flore digestive en sachant que $K_{a1} = 0.4 \text{ h}^{-1}$?

3.4. Quel est le temps de demi-absorption qui est mesuré à partir des concentrations plasmatiques ?

3.5. Si on co-administre un antibiotique capable de détruire toute la flore digestive, quel sera le temps de demi-absorption du médicament qui sera mesuré au niveau plasmatique ?

IV. On décide d'administrer ce médicament par voie intramusculaire (IM) à la dose de $2000 \mu\text{g/kg}$. On sait que $K_{a3} = 0.8 \text{ h}^{-1}$ et $K_{a4} = 0.2 \text{ h}^{-1}$.

Questions :

4.1. En sachant que la cinétique du médicament est linéaire, quelle sera l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ?

- 4.2. Quel sera le temps de demi-absorption mesuré à partir des concentrations plasmatiques de ce médicament par voie IM ?
- 4.3. Quel sera le temps de demi-vie de la phase terminale après l'injection par voie IM ?

V. On a décidé d'analyser la cinétique du métabolite de ce médicament car il s'agit d'un métabolite actif sur le plan toxicologique. Le métabolite a d'abord été administré par voie IV et on a montré qu'il obéissait à un modèle monocompartimental. Son volume de distribution (V_m) est de 0.2 L/kg et sa clairance est de 10 mL/kg/h.

Questions :

- 5.1. Quel sera le temps de demi-vie de la phase terminale de ce métabolite après l'administration du médicament par voie IV ?
- 5.2. Quel sera le temps d'obtention de la concentration maximale du métabolite lorsque l'on injecte le médicament par voie IV ? (on ignorera K_{12} et K_{21}).

Tableau 1 :

Concentrations plasmatiques (ng/mL) en fonction du temps (h) après une administration par voie IV à la dose de 1 mg/kg du médicament.

Temps	Concentration
0	1375
0.1	1280
0.2	1188
0.5	958
1	676
1.5	490
2	360
4	140
9	57
12	43
23	16
48	1.8

Figure 1