

PROBLEME

I - Les creatine kinase (CK) sont des enzymes cytosoliques. Pour le coeur, il existe une isoenzyme (CKMB) spécifique dont le relargage lors d'un infarctus du myocarde permet non seulement d'établir un diagnostic mais encore d'estimer l'importance de la lésion. Un chercheur décide d'établir chez le chien qu'elle est la corrélation entre la taille d'un infarctus évalué histologiquement et évalué selon une approche cinétique.

1. Dans un premier temps, il administre par voie IV à un chien de 10 kg une dose totale de 2000 UI de CKMB. Le tableau 1 présente les valeurs observées.

Tableau 1 : Concentrations plasmatiques (UI.l⁻¹) en CKMB après une administration de CKMB par voie IV à la dose de 200 UI.kg⁻¹. Le temps 0 correspondant à l'administration sous la forme d'un bolus.

Temps (min)	Concentration (UI.l ⁻¹)
-120	25
- 90	24
- 60	26
- 15	25
1	3527
2	3343
4	3017
8	2496
15	1891
30	1285
60	935
120	684
240	386
360	223

Questions

1.1. Représentation graphique des données.

1.2. Quel est le temps de demi-vie plasmatique de la CKMB chez le chien ?

1.3. Quel est le volume du compartiment central ? Pouvez-vous le commenter en sachant que certains auteurs ont utilisés le volume de distribution des CK pour évaluer le volume plasmatique.

1.4. Quel est la clairance de la CKMB ?

1.5. Quelle est la constante d'élimination à partir du compartiment central ?

• *Il est conseillé de tenir compte des concentrations plasmatiques basales et de calculer la pente de la phase terminale sur les 3 derniers points.*

II - Dans un deuxième temps, le chien va subir une ligature des coronaires. A la suite de cette ligature va se développer une zone d'infarctissement dont on veut mesurer l'étendue. Pour cela on suit au cours du temps l'évolution des concentrations plasmatiques de CKMB avant et après la ligature des coronaires. Le tableau 2 précise les résultats obtenus.

Tableau 2 : Evolution des concentrations plasmatiques en CKMB avant et après une ligature coronaire chez le chien.

Temps (min)	Concentration (U.I.l ⁻¹)
- 120	25
- 60	25
0	25
15	195
30	330
60	521
120	700
180	743
240	729
300	692
360	648
420	603
480	558
600	478
720	410
960	302
1440	169

Questions

2.1. Quel est le temps de demi-relargage de la CKMB à partir de la zone ischémiée ?

- 2.2. A quel temps le clinicien verra-t-il la concentration maximale des CKMB et quelle est cette valeur ?
- 2.3. Quel est le poids de muscle détruit en sachant que la concentration en CKMB est de 500 UI par gramme de myocarde ?
- *Les données seront analysées selon un modèle monocompartimental.*

III - Pour prévenir une arythmie fatale lors de la ligature des coronaires le chercheur décide d'utiliser un antiarythmique dont il sait que la concentration plasmatique efficace est de $5 \mu\text{g.ml}^{-1}$, que son temps de demi-vie de 24 h et que son volume de distribution est de 0.2 l.kg^{-1} . L'antiarythmique obéit à un modèle monocompartimental.

Questions

- 3.1. On décide d'administrer le produit par voie IV. Quelle dose de charge et quelle dose d'entretien (perfusion) peut-on suggérer ?
- 3.2. En fait, avec le schéma posologique précédemment calculé, on observe des arythmies après que soient établies les concentrations à l'équilibre. Le chercheur décide d'augmenter le taux de perfusion de 50 %. En combien de temps peut-il estimer obtenir une concentration de $7 \mu\text{g.ml}^{-1}$? Est-ce réaliste ?

DU PHARMACOCINETIQUE

Durée 2.5 H

JUIN 1993

PROBLEME

1. On souhaite développer un nouvel antibiotique de type bactériostatique ; on commence par en étudier sa cinétique par voie intraveineuse ; après une injection sous la forme d'un bolus à la dose de 1 mg/kg, on mesure les concentrations plasmatiques (tableau 1)

Tableau 1

Concentration (ng/ml) en fonction du temps (min)

Temps (min)	Concentration	temps	Concentration (ng/ml)
1	1 610	60	382
2	1 475	120	330
4	1 253	240	245
8	940	360	185
15	640	720	78
30	445	1 440	14

Les données sont ajustées avec une équation biexponentielle en prenant les six derniers points pour estimer la phase terminale.

$$y(t) = y_1 \exp(-\lambda_1 t) + y_2 \exp(-\lambda_2 t)$$

Question 1 :

- Quelles sont les valeurs des paramètres Y_1 , Y_2 , λ_1 et λ_2 ?
- Quelle est la valeur de la clairance plasmatique et de V_{ss} ?
- Quelle est la fraction de la dose qui est éliminée après un délai de 360 minutes ?

2. Le même médicament est administré par voie intramusculaire à la dose de 2 mg. kg ; on mesure une AUC de $3.4 \mu\text{g}\cdot\text{h ml}^{-1}$

Question 2:

Quel est la biodisponibilité absolue de ce médicament ?

3. On décide de développer un analogue structural de ce médicament pour lui donner les propriétés d'une forme retard. On injecte cet analogue par voie intramusculaire à la dose de 1 mg par kg (tableau 2)

Tableau 2

Temps (min)	concentration (ng/ml)	temps (min)	Concentration (ng/ml)
0	0	120	0.14
5	0.16	240	0.13
10	0.20	360	0.12
15	0.22	720	0.09
20	0.21	1 440	0.05
30	0.18	2 480	0.02
60	0.15	4 290	0.004

Question 3 :

- Représenter graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques
- Ajuster les données avec une équation de la forme :

$$Y(t) = (Y_1 + Y_2) \exp(-\lambda_3 t) + Y_1 \exp(-\lambda_1 t) + Y_2 \exp(-\lambda_2 t)$$

Prendre les 8 derniers points pour calculer λ_2 , les 3 suivants pour λ_1 et les 3 premiers pour λ_3 .

- Que représente λ_1 , λ_2 , et λ_3 en termes de constante d'absorption et d'élimination en sachant que le temps moyen de résidence dans le compartiment central de cet antibiotique est de 14 minutes et que ce nouvel analogue a une cinétique qui est de type mono-compartmental ?
- Quel est le temps de demi-absorption de la fraction la plus lentement absorbée pour cet analogue ?
- Quel est le temps moyen d'absorption de l'analogue ?

4. Cet analogue peut être administré par voie orale. L'absorption du produit est de 80%, il subit un effet de premier passage de 30%.

Question 4 :

Quelle sera sa biodisponibilité systémique ?

DIPLOME D'UNIVERSITE DE PHARMACOCINETIQUE

SUJET THEORIQUE

1ère SESSION

Jeudi 25 Juin

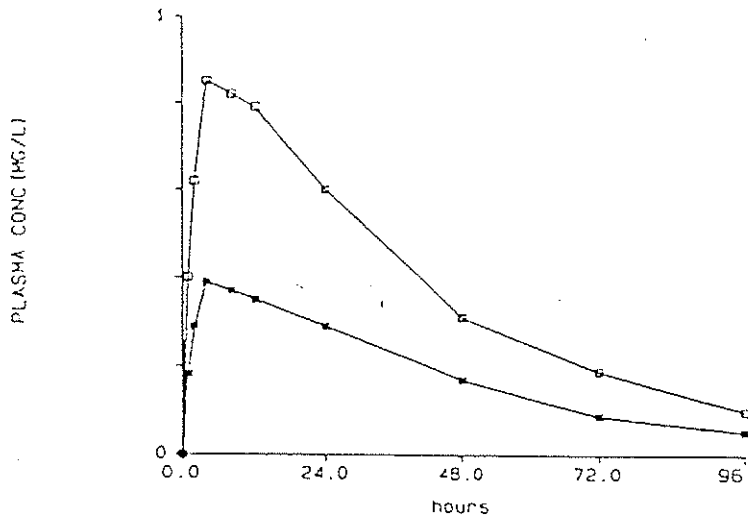
Ce sujet est fondamentalement fondé sur les sources d'interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique.

A partir de deux situations réelles, vous devez découvrir et commenter les interactions survenues.

1er cas:

Un médicament D présente les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes: $Cl_T = 2.4 \text{ l/h}$, $V = 100 \text{ l}$, $F_{\text{oral}} = 100 \%$ et 10 % sont excrétés inchangés dans les urines.

La figure suivante indique les concentrations mesurées après administration orale unique d'une dose de 100 mg soit seul (carrés), soit après administration chronique d'une seconde molécule M (étoiles).



Le tableau suivant regroupe les principaux paramètres pharmacocinétiques calculés au cours de ces deux occasions:

	Cmax mg.l ⁻¹	Tmax h	AUC mg.l ⁻¹ .h	T _{1/2} h
D seul	0.85	4	42	29
D avec M	0.39	4	20	30

QUESTIONS:

- 1) Quels sont les paramètres pharmacocinétiques ayant été modifiés. Indiquer vos calculs et vos résultats.
- 2) Décrire et justifier le(s) mécanisme(s) d'interaction pouvant expliquer ces résultats.
- 3) Quels sont les mesures expérimentales que vous auriez aimé connaître en plus dans le plasma pour connaître plus précisément les interactions. Pourquoi ?
- 4) La mesure du médicament D inchangé dans les urines vous aurait-elle été utile ? Si oui, pourquoi ?
- 5) Le ou les mécanismes d'interaction trouvés auront-ils des conséquences thérapeutiques ? Doit-on suggérer une modification de posologie ?

2ème cas:

Le médicament D est un acide (pKa 4.2) dont la forme nonionisée est modérément lipophile (coefficient de partage octanol/eau 2.2). Il est perfusé à la vitesse de 25 mg.h^{-1} pendant un temps suffisant pour atteindre et maintenir un état d'équilibre. Le tableau suivant donne les résultats de quelques paramètres pharmacocinétiques obtenus lorsqu'il est perfusé seul ou en présence d'une molécule M elle même à l'état d'équilibre.

Css de M	Css mg.l^{-1}	Vitesse d'excr. urinaire mg.h^{-1}	fu %	$T_{1/2}$ h
0.0	10.0	15	10	12
20	6.7	4	30	8

QUESTIONS:

- 1) D est-il sécrété et/ou réabsorbé par les reins ? Pourquoi ?
- 2) Décrire et justifier le(s) mécanisme(s) d'interaction pouvant expliquer ces résultats.
- 3) Le ou les mécanismes d'interaction trouvés auront-ils des conséquences thérapeutiques ? Doit-on suggérer une modification de posologie ?

LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE

Professeur G. HOUIN

Dr. E. CHATELUT - Maître de Conférence

DIPLOME D'UNIVERSITE DE PHARMACOCINETIQUE

EPREUVE THEORIQUE

JUIN 1993

Un médicament a les propriétés pharmacocinétiques suivantes :

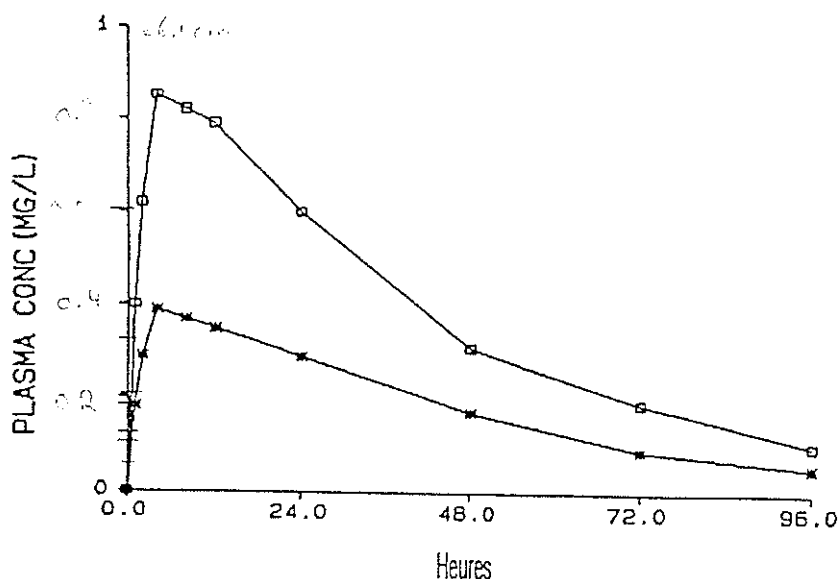
$$Cl = 2.4 \text{ l.h}^{-1}$$

$$V = 100 \text{ l}$$

fraction excrétée inchangée dans les urines : 10 %

$$F = 1,0$$

La figure suivante décrit l'évolution des concentrations plasmatiques du médicament après administration orale d'une dose de 100 mg lorsqu'il est administré seul (\square) et en présence d'un second médicament (B) lui-même administré quotidiennement depuis un mois.



Le tableau suivant résume les observations :

	Cmax (mg.L ⁻¹)	Tmax (h)	AUC (mg.L ⁻¹ .h)	T 1/2 (h)
Contrôle (A)	0.85	4	42	29
Traitement par (B)	0.39	4	20	30

- 1) Quels sont les paramètres pharmacocinétiques qui ont été modifiés ?
Expliquer vos calculs.
- 2) Quels sont les mécanismes physiologiques qui peuvent expliquer ces observations ?
- 3) Quelles mesures expérimentales supplémentaires dans le plasma auraient pu vous aider pour interpréter ces données ?
- 4) La mesure de l'excrétion urinaire de la substance inchangée vous aurait-elle aidée à interpréter les résultats ?
- 5) Les modifications observées et les mécanismes impliqués vous conduisent-ils à proposer une modification de la posologie au cours de cette interaction.