

D.U. de Pharmacocinétique

Session de Juin 1996 - Temps accordé : 3 heures

Problème :

On étudie la cinétique d'un médicament 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 également 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 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 terminale). 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 V_{ss} et le temps de demi-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 :

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

avec le débit en mL/kg/min, le poids corporel en kg (ici le chien fait 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 ? Argumenter votre conclusion.
- 2.2. Le médicament n'est éliminé que par le rein (Kr) et par métabolisme hépatique (Km) et cela avec un même coefficient global d'extraction (E).
 - Quel est le coefficient E pour le foie et le rein ?
 - Quelle est la valeur de Kr ?
 - Quelle est la valeur de Kh ?

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 $Ka_1 = 0.4 \text{ h}^{-1}$
- 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 à la dose de 2000 µg/kg . On sait que $Ka_3 = 0.8 \text{ h}^{-1}$ et $Ka_4 = 0.2 \text{ h}^{-1}$

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 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}).

VI. Ce métabolite a des propriétés cardio-vasculaires. Il est capable de réduire le débit sanguin local dans les tissus où est distribué le médicament. Il a été montré que la clairance de distribution du médicament pouvait être réduite de 20% au maximum. Dans ces conditions,

Questions :

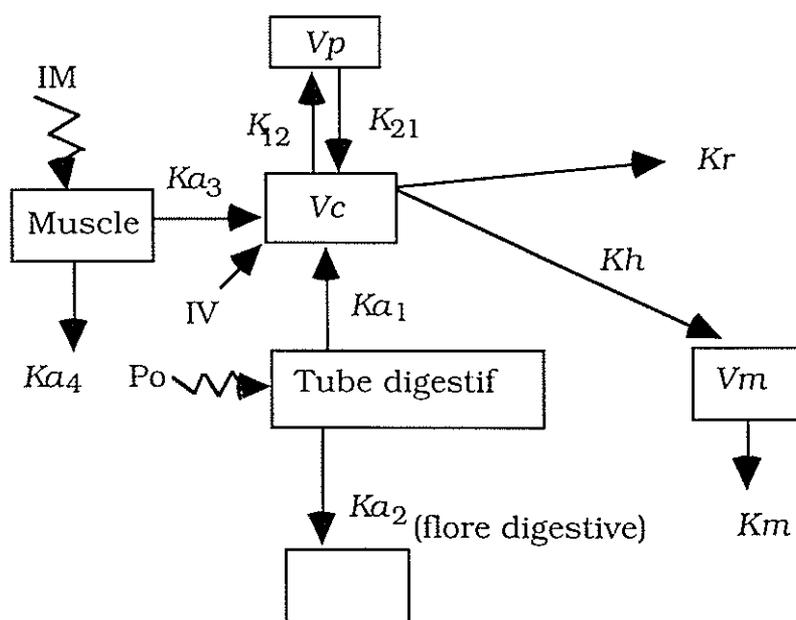
- 6.1. Le temps de demi-vie sera-t-il modifié (augmenté, diminué, identique) ?
- 6.2. Quelle est sa nouvelle valeur si la clairance de distribution est réduite de 30% alors que V_c n'a pas été modifié ? (Rappel : le temps de demi-vie est fonction des microconstantes avec :

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{1/2 \left[(K_{12} + K_{21} + K_{10}) - \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - 4K_{21}K_{10}} \right]}$$

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

D.U. de Pharmacocinétique - Session Septembre 1996

On injecte par voie IV un principe actif ; la dose est de 10 mg/kg ; on réalise une série de prélèvements ; les concentrations plasmatiques sont données dans le tableau 1 :

Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g/ml}$)
0	120
0.1	106
0.2	93
0.4	74
0.5	65
1.0	40
2.0	20
3.0	14
6.0	8.0
12	3.3
24	0.5

Question 1 :

Représenter graphiquement les données en coordonnées semilogarithmiques (1 point)

Question 2 :

Ajuster les données à une équation biexponentielle (prendre 4 points pour la phase terminale) (3 points)

Question 3 :

Calculer la clairance plasmatique (1 point)

Question 4 :

Doit-on envisager pour ce médicament un effet de premier passage hépatique après une administration orale ? (2 points)

Question 5 :

Calculer le volume de distribution (V_{area}) (1 point)

Question 6 :

De quel espace physiologique ce volume de distribution est-il caractéristique ? (2 points)

Question 7 :

On administre ce médicament par voie orale à la dose de 20 mg/kg ; l'aire sous la courbe de concentration plasmatique a été de $200 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{ml}^{-1}$; quelle est la biodisponibilité (2 points)

Question 8 :

Après cette administration orale, on récupère par les urines une quantité de 10mg/kg du principe actif ; quelle sont les valeurs de la clairance rénale et hépatique de ce principe actif ? (2 points)

Question 9 :

Chez un sujet ayant une insuffisance rénale, la clairance plasmatique est diminuée de moitié ; dans ces conditions que vaut V_{area} en sachant que tous les autres paramètres cinétiques sont identiques à ceux d'un sujet témoin. (2 points)

Question 10 :

On décide de faire une polyadministration de ce principe actif à raison d'une injection IV toutes les 12 heures ; quelle sera la concentration plasmatique 3 h après la 3ème administration ? (2 points)

Question 11 :

Dans les conditions d'équilibre, on souhaite maintenir une concentration plasmatique supérieure à 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sur l'intervalle de dosage. Quelle est la dose minimale de principe actif à injecter par voie IV pour réaliser cet objectif thérapeutique ? (2 points)