

Université de la Méditerranée - U.F.R. de Pharmacie



**LE PRINCIPE DE SUPERPOSITION
APPLICATIONS**

4ème Année

Réservé à l'usage exclusif des étudiants de l'UFR de Pharmacie

Pr. Athanassios ILIADIS

Marseille, 1 Mars 2008

Service de Toxicocinétique et de Pharmacocinétique EA 3286

<http://pharmapk.pharmacie.univ-mrs.fr/>

PREDICTION DES CONCENTRATIONS

La cinétique d'un médicament est linéaire et parfaitement connue.

| t (h) | y ($\mu\text{g/mL}$) |
|-------|------------------------|
| 1 | 9.96 |
| 2 | 17.19 |
| 3 | 22.30 |
| 4 | 25.78 |
| 5 | 28.00 |
| 6 | 29.25 |
| 7 | 29.78 |
| 8 | 29.76 |
| 9 | 29.33 |
| 10 | 28.61 |
| 11 | 27.68 |
| 12 | 26.61 |
| 13 | 25.45 |
| 14 | 24.24 |
| 15 | 23.00 |
| 16 | 21.78 |
| 17 | 20.57 |
| 18 | 19.38 |
| 19 | 18.24 |
| 20 | 17.15 |
| 21 | 16.10 |
| 22 | 15.10 |
| 23 | 14.15 |
| 24 | 13.25 |

Après administration de 100 mg de ce médicament par voie orale chez un individu, ses concentrations au cours du temps sont données dans le tableau ci-contre.

Le médicament est destiné à être administré trois fois par jour le matin (08:00), à midi (12:00) et le soir (20:00) en utilisant respectivement des doses :

1. soit de 100, 50 et 200 mg,
2. soit de 200, 50 et 150 mg.

Prédire au premier jour de traitement les concentrations du médicament aux temps :

1. 14:00 et 22:00 dans le premier cas et
2. 15:00 et 24:00 dans le second cas.

Réponse :

Pour assurer les calculs demandés, il faut établir le tableau de contributions, croisant des lignes correspondant aux temps de contrôle (ou temps de prédiction) et des colonnes correspondant aux temps d'administration. Dans chaque cellule, nous rapportons :

- le temps écoulé entre administration et contrôle,
- la concentration de référence à ce temps, et
- le poids qui pondère les concentrations en fonction des doses utilisées.

Dans la colonne de bilan, on retrouve le résultat de la superposition.

Premier cas

| | | Temps d'administration | | | Bilan |
|-------------------|----|------------------------|----------------|-------------|-------|
| | | 8 | 12 | 20 | |
| Temps de contrôle | 14 | 6 : 1·29.25 | 2 : 0.5·17.19 | - | 37.84 |
| | 22 | 14 : 1·24.24 | 10 : 0.5·28.61 | 2 : 2·17.19 | 72.92 |
| Poids dose | | 1 | 0.5 | 2 | |

Les concentrations prédites à 14:00 et 22:00 sont donc égales à 37.84 et 72.92 µg/mL.

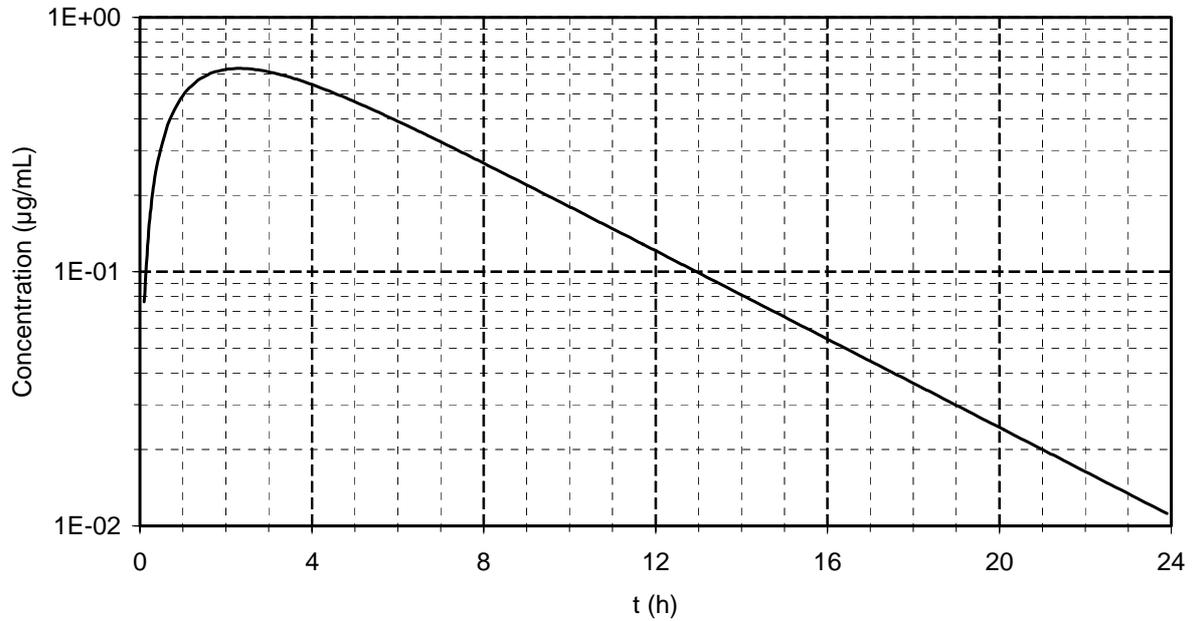
Second cas

| | | Temps d'administration | | | Bilan |
|-------------------|----|------------------------|----------------|---------------|-------|
| | | 8 | 12 | 20 | |
| Temps de contrôle | 15 | 7 : 2·29.78 | 3 : 0.5·22.30 | - | 70.71 |
| | 24 | 16 : 2·21.78 | 12 : 0.5·26.61 | 4 : 1.5·25.78 | 95.53 |
| Poids dose | | 2 | 0.5 | 1.5 | |

Les concentrations prédites à 15:00 et 24:00 sont donc égales à 70.71 et 95.53 µg/mL.

L'EMPREINTE CINÉTIQUE

La cinétique d'un médicament est linéaire et parfaitement connue. Le graphique illustre la cinétique de référence après administration de 100 mg par voie orale.



Ce graphique de référence constitue la base commune des données cinétiques qui seront utilisées dans les exercices suivants.

PROBLEMES D'INTOXICATION

Situation A

Un individu a été intoxiqué en absorbant 1 g de médicament. Pour le traitement de l'intoxication, il est important de connaître l'heure exacte de la prise de cette dose. Pour ceci, on prélève un échantillon sanguin et on y dose la concentration du médicament. Le dosage donne 3.906 µg/mL. Déterminer l'heure de la prise à partir de ce dosage.

Réponse :

Puisque la cinétique est linéaire et que le médicament a été pris à une dose 10 fois supérieure à la dose de référence, nous traçons sur le graphique de référence le niveau de concentrations à la hauteur de $3.906/10=0.3906$ µg/mL. L'intersection de ce niveau avec la cinétique est réalisée soit à 1 soit à 6 h approximativement. Le temps de prise est vraisemblablement 6 h avant le temps du dosage (le temps de 1 h est trop court pour intercaler l'intervention et le dosage).

Situation B

Un individu a été intoxiqué en absorbant ce médicament et il se trouve hospitalisé au CAP. Lors de son entrée et 3 h après la prise du médicament, un prélèvement a été effectué et la concentration a été mesurée à 2.7 µg/mL. Pour le traitement de l'intoxication, il est important de connaître la dose absorbée. Déterminer la dose exacte à partir de ce dosage.

Réponse :

La proportionnalité entre les doses et les concentrations permet d'établir le rapport :

Si la prise de 100 mg conduit à une concentration de 0.6 µg/mL à 3 h,

Quelle est la dose D qui conduit à une concentration de 2.7 µg/mL à 3 h ?

De cette proportionnalité, on calcule :

$$D = 100 \cdot \frac{2.7}{0.6} = 450 \text{ mg}$$

PRESCRIPTION DE LA POSOLOGIE

Situation A

La cinétique de référence a été obtenue sur un groupe d'individus ayant un volume de distribution de 100 L. Par ailleurs, le médicament est efficace quand ses concentrations sont supérieures à 0.4 $\mu\text{g/mL}$.

Pour un individu ayant un volume de distribution de 50 L, on doit prescrire la posologie sur 24 h. Deux prises aux temps 0 et 12 h sont proposées, soit 100, soit 200 mg. Parmi les deux propositions, laquelle est efficace ?

Réponse :

Les temps de contrôle pour l'efficacité sont les temps à concentration minimale, c'est-à-dire 12 et 24 h, les temps du début des administrations successives. Nous établissons d'abord le tableau de contributions, croisant les temps de contrôle et les temps d'administration pour $D = 100$ mg et $V = 100$ L. Dans la première colonne de bilan, on retrouve le résultat de la superposition.

- Comme le volume de distribution de l'individu est deux fois plus faible que celui de la population, nous mettons à jour le résultat précédent, en reportant les valeurs corrigées dans la deuxième colonne de bilan.
- Comme la cinétique est linéaire, nous pouvons prédire les concentrations après administrations de 200 mg. Ces résultats sont reportés à la troisième colonne de bilan.

Nous constatons ainsi que seules les administrations de 200 mg assurent des concentrations minimales aux temps de contrôle supérieures au seuil d'efficacité de 0.4 $\mu\text{g/mL}$.

| | | Temps d'administration | | Bilan | | |
|-------------------|----|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | 0 | 12 | D, V | $D, V/2$ | $2 \cdot D, V/2$ |
| Temps de contrôle | 12 | $12 : 1.2 \cdot 10^{-1}$ | - | $1.2 \cdot 10^{-1}$ | $2.4 \cdot 10^{-1}$ | $4.8 \cdot 10^{-1}$ |
| | 24 | $24 : 1.2 \cdot 10^{-2}$ | $12 : 1.2 \cdot 10^{-1}$ | $1.3 \cdot 10^{-1}$ | $2.6 \cdot 10^{-1}$ | $5.2 \cdot 10^{-1}$ |

Situation B

On souhaite atteindre, 24 h depuis le début des administrations, une concentration cible située entre 0.2 et 0.4 $\mu\text{g/mL}$. Quatre protocoles sont proposés :

- 100 mg aux temps 0 et 12 h,
- 100 mg aux temps 0, 8 et 16 h,
- 200 mg aux temps 0 et 12 h, et
- 200 mg aux temps 0, 8 et 16 h.

Parmi ces protocoles, le(s)quel(s) permet(tent) d'atteindre l'objectif fixé ? S'il y en a plusieurs, lequel choisiriez-vous ? Justifier vos réponses.

Réponse :

Le temps de contrôle est 24 h. Pour les deux rythmes d'administration, nous établissons les tableaux de contributions, croisant le temps de contrôle et les temps d'administration :

Premier rythme

| | | Administrations | | Bilan | |
|-----------|----|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | | 0 | 12 | 100 mg | 200 mg |
| Contrôles | 24 | $24 : 1.2 \cdot 10^{-2}$ | $12 : 1.2 \cdot 10^{-1}$ | $1.3 \cdot 10^{-1}$ | $2.6 \cdot 10^{-1}$ |

Second rythme

| | | Administrations | | | Bilan | |
|-----------|----|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| | | 0 | 8 | 16 | 100 mg | 200 mg |
| Contrôles | 24 | $24 : 1.2 \cdot 10^{-2}$ | $16 : 5.5 \cdot 10^{-2}$ | $8 : 2.5 \cdot 10^{-1}$ | $3.2 \cdot 10^{-1}$ | $6.4 \cdot 10^{-1}$ |

D'après ces tableaux, nous constatons qu'il faut utiliser soit 200 mg administrés aux temps 0 et 12 h, soit 100 mg administrés aux temps 0, 8 et 16 h. Pour la première configuration la dose totale par jour est de 400 mg, pour la seconde, 300 mg. Pour des raisons d'économie, on préférerait la seconde solution, pour des raisons de commodité d'administrations, la première.