

Internat 2009

L'administration IV bolus d'une dose de 150 mg d'un médicament chez un patient A conduit après dosage à partir du plasma à une cinétique bicompartimentale d'équation :

$$C_t = 0,45 \times e^{-0,285 \times t} + 0,62 \times e^{-0,018 \times t}$$

(Ct en mg/L et t en heure)

On sait par ailleurs que ce médicament présente une liposolubilité élevée, qu'il est éliminé à 5 % sous forme inchangée dans les urines, que son métabolisme est essentiellement hépatique, qu'il se fixe sur l'albumine.

Chez un patient B après IV bolus de 150 mg on obtient l'équation suivante :

$$C_t = 0,42 \times e^{-0,26 \times t} + 0,58 \times e^{-0,0085 \times t}$$

Le sujet B présente une albuminémie diminuée et une baisse du taux du complexe prothrombinique par rapport au patient A.

- 1)- Pour les deux patients déterminer la clairance plasmatique totale et la demi-vie plasmatique à la phase d'élimination. Calculer le volume de distribution du compartiment central (ou volume de distribution initial) et la constante d'élimination (kel) pour le patient A.
- 2)- Comment peut-on expliquer la différence de demi-vie d'élimination entre les deux patients ?
- 3)- Quelles modifications de dose s'imposent chez le patient B par rapport à celle du patient A ? Justifier votre réponse.

1-CLAIRANCE :

$$Cl = \frac{\text{DOSE}}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

PATIENT A:

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{0,45}{0,285} + \frac{0,62}{0,018} = 36 \text{ mg.h/L}$$

$$Cl = \frac{150}{36} = 4,16 \text{ L/H} \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{0,018} = 38,5 \text{ H}$$

-VOLUME DE DISTRIBUTION DU COMPARTIMENT 1 :

$$V_1 = \frac{q_0}{A+B} = \frac{150}{0,45+0,62} = 140 \text{ L}$$

-Cte D'ELIMINATION :

$$k_{el} = \frac{Cl}{V_1} = \frac{4,16}{140} = 0,0297 \text{ H}^{-1}$$

PATIENT B:

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{0,42}{0,26} + \frac{0,58}{0,0085} = 69,85 \text{ mg.H / L} \quad Cl = \frac{150}{69,58} = 2,15 \text{ L / H}$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{0,0085} = 81,53 \text{ H}$$

2- Augmentation de la demi-vie, diminution des taux d'albumine et du complexe prothrombinique chez le patient B, certainement les signes d'une insuffisance hépatique.

On devrait noter une augmentation de la forme libre du médicament donc une plus grande diffusion vers les tissus. Ceci se traduit généralement par une augmentation du volume de distribution et de la demi-vie.

$$\text{PATIENT B: } V_1 = \frac{150}{0,42 + 0,58} = 150 \text{ L} \qquad V_2 = \frac{Cl}{\beta} = \frac{2,15}{0,0085} = 253 \text{ L}$$

$$\text{PATIENT A: } V_2 = \frac{Cl}{\beta} = \frac{4,16}{0,018} = 231 \text{ L}$$

3- Pour éviter tout phénomène toxique il faudra adapter la posologie.

La clairance du patient B diminue de 50% par rapport à celle du patient (2,15 L/H au lieu de 4,16 L/H). En toute logique il faudra diminuer la dose de 50%.

Internat 2009

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la péfloxacine (PEPLACINE^R), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

“ Après administration orale de 400 mg de péfloxacine, le coefficient de biodisponibilité est de 90%.

La concentration sérique maximale après une administration intraveineuse unique de 400 mg, à la fin de la perfusion (1 heure), est de l'ordre de 4mg/mL.

La demi-vie sérique d'élimination est d'environ 12 heures. Après une administration répétée de 400 mg toutes les 12 heures par perfusion iv de 1 heure, on obtient, après la 9^{ème} administration, des concentrations sériques maximales d'environ 10mg/mL.

Le volume de distribution est d'environ 1,7 L/kg.

La métabolisation hépatique est importante. Les deux principaux métabolites sont la péfloxacine déméthylée (ou norfloxacin) et la péfloxacine-N-oxyde. Les modifications de la pharmacocinétique de la péfloxacine se sont traduites chez le sujet cirrhotique, par une diminution importante de la clairance plasmatique du médicament, entraînant une augmentation importante de la demi-vie d'élimination (multipliée par 4).”

1)- Citer les médicaments susceptibles de diminuer la biodisponibilité de la péfloxacine par voie orale. Préciser le mécanisme d'interaction.

2)- a)- Calculer la clairance d'élimination plasmatique de la péfloxacine pour un patient de 70 kg.

b)- A partir de la valeur obtenue, calculer la concentration plasmatique à la fin d'une perfusion de 1 heure de 400 mg (dose unique) administrée à ce patient.

3)- Quelles sont les concentrations maximales observées après la 9^{ème} administration ?

4)- En faisant l'hypothèse que le volume de distribution de la péfloxacine n'est pas modifié chez le sujet cirrhotique, calculer la concentration plasmatique attendue à la fin d'une perfusion de 1 heure de 400 mg (dose unique) administrée à un sujet cirrhotique de 70 kg.

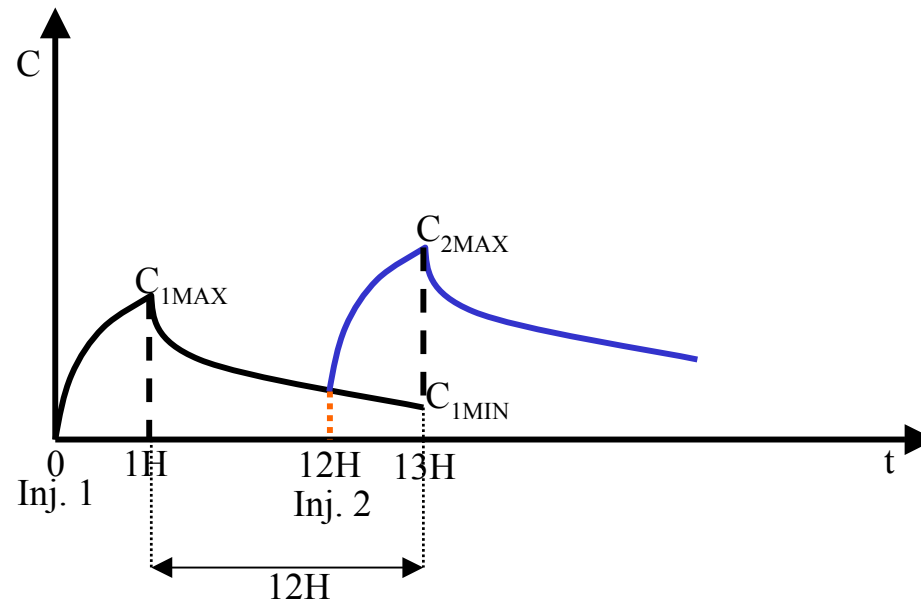
5)- La péfloxacine possède-t-elle des métabolites actifs ? Justifier.

1-Médicaments qui diminuent la biodisponibilité de la PFLOXACINE selon le RCP:

- Phosphates d'aluminium
- Hydroxydes d'aluminium
- Hydroxydes de magnésium
- Sels de calcium

Mécanisme d'action : les anti-acides qui agissent par consommation des ions H^+ induisent une diminution de l'absorption gastro-intestinale de la péfloxacine.

2- Schéma de l'administration :



2-a)-CALCUL DE LA CLAIRANCE:

$$Vd = 1,7 \times 70 = 119 \text{ L} \qquad Cl = Vd \times \frac{0,693}{t_{1/2}} = 119 \times 0,0577 = 6,87 \text{ L/H}$$

2-b)-CONCENTRATION APRES UN PERFUSION DE 1 HEURE :

$$C_{eq} = \frac{q_0}{T \times Vd \times kel} = \frac{400}{1 \times 6,87} = 58,2 \text{ mg / L}$$

$$C_{1H} = 58,22(1 - e^{-0,0577}) = 3,26 \text{ mg / L}$$

3)-DANS LE CAS D'UNE PERFUSION REPETEE ON MONTRE QUE:

$$C_{nMAX} = Ceq(1 - e^{-kel \times t}) \frac{1 - e^{-n \times kel \times T}}{1 - e^{-kel \times T}}$$

$$C_{nMIN} = Ceq(1 - e^{-kel \times t}) \left[\frac{1 - e^{-n \times kel \times T}}{1 - e^{-kel \times T}} \right] \times e^{-kel \times T}$$

$$R = \frac{C_{nMAX}}{C_{1MAX}} = \frac{Ceq(1 - e^{-kel \times t}) \frac{1 - e^{-n \times kel \times T}}{1 - e^{-kel \times T}}}{Ceq(1 - e^{-kel \times t})}$$

$$R = \frac{C_{nMAX}}{C_{1MAX}} = \frac{1 - e^{-n \times kel \times T}}{1 - e^{-kel \times T}}$$

LORSQUE L 'EQUILIBRE EST ATTEINT ON PEUT CONSIDERER QUE:

$$e^{-n \times kel \times T} \Rightarrow \Rightarrow 0$$

DONC :

$$R = \frac{C_{nMAX}}{C_{1MAX}} = \frac{1}{1 - e^{-kel \times T}}$$

POUR UNE IV BOLUS EN DOSE REPETEE ON A:

IMMEDIATEMENT APRES LA 1^{ère} INJECTION :

$$C_{1MAX} = \frac{q_0}{V_1}$$

ET :

$$C_{\infty MAX} = \frac{q_0}{V_1} \times \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \times T}}$$

DONC :

$$R = \frac{C_{\infty MAX}}{C_{1MAX}} = \frac{\frac{q_0}{V_1} \times \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \times T}}}{\frac{q_0}{V_1}} = \frac{1}{1 - e^{-k_{el} \times T}}$$

3- Calcul en utilisant la formule de la perfusion répétée :

$$C_{nMAX} = 58,22(1 - e^{-0,0577 \times 1}) \frac{1 - e^{-9 \times 0,0577 \times 12}}{1 - e^{-0,0577 \times 12}}$$

$$C_{nMAX} = 58,22 \times 0,05607 \times \frac{0,998}{0,5}$$

$$C_{nMAX} = 3,264 \times 1,996 = 6,51 \text{ mg / L}$$

R

Calcul en utilisant la formule de l'IV bolus en dose répétée:

$$R = \frac{C_{\infty MAX}}{C_{1MAX}} = \frac{1}{1 - e^{-kel \times T}}$$

$$C_{\infty MAX} = \frac{1}{1 - e^{-kel \times T}} \times C_{1MAX} = \frac{1}{1 - e^{-0,0577 \times 12}} \times 3,26 = 2 \times 3,26 = 6,52 \text{ mg / L}$$

Calcul qui ne nécessite que la connaissance de la formule suivante :

$$\frac{C_{\infty MIN}}{C_{\infty MAX}} = e^{-kel \times T} = e^{-0,0577 \times 12} = 0,5 \quad (1)$$

Après 9 administrations l'équilibre est atteint (9 fois la demi-vie). A la 7^{ème} injection on aura un état d'équilibre correspondant à 99,2 % de la concentration maximale. C_{1MIN} est atteint au bout de 13 heures c. a. d. après environ une demi-vie du médicament. On peut calculer C_{MIN} à la 7^{ème} administration par exemple.

$$C_{1MIN} = 3,26 \times e^{-0,0577 \times 12} = 1,63 \text{ mg / L}$$

$C_{1MIN} \Rightarrow$ une demi-vie \Rightarrow 50% de C à l'équilibre

Pour 7 fois la demi-vie on a 99,2% de C à l'équilibre

donc C_{MIN} à l'équilibre:

$$C_{MIN \text{ équi}} = \frac{1,63 \times 0,992}{0,5} = 3,23 \text{ mg / L}$$

$$(1) \Rightarrow C_{\infty MIN} = 0,5 \times C_{\infty MAX} \Rightarrow C_{\infty MAX} = \frac{3,24}{0,5} = 6,48 \text{ mg / L}$$

4)-MÊME CALCUL QUE POUR LA QUESTION 2

NOUVELLE CONCENTRATION A L 'EQUILIBRE:

$$C_{eq} = \frac{q_0}{T \times Vd \times kel} = \frac{400}{1 \times 119 \times \frac{0,693}{48}} = 233 \text{ mg / L}$$

$$C_{1H} = 233(1 - e^{-\frac{0,693 \times 1}{48}}) = 3,34 \text{ mg / L}$$

CONCENTRATION PEUT DIFFERENTE DE CELLE D 'UN PATIENT
NON CIRRHOTIQUE.

5- Norfloxacin : métabolite actif ; activité bactérienne proche de celle de Péfloxacin. La déméthylation n'entraîne pas la perte d 'activité
-métabolite N-oxyde : inactif.

Exo 10

Un médicament a été administré à un groupe de patients tous traités par perfusion intraveineuse de 24 heures selon une vitesse de perfusion de 250 mg/h. Au niveau de la figure ci-dessous, est représentée la courbe correspondant aux paramètres pharmacocinétiques moyens ; les deux autres courbes correspondent aux concentrations observées (après administration de la même dose selon le même schéma) chez un volontaire sain et un patient insuffisant rénal sévère (devant être hémodialysé régulièrement) dont la clairance de la créatinine était, respectivement, de 140 et proche de 0 mL/minute.

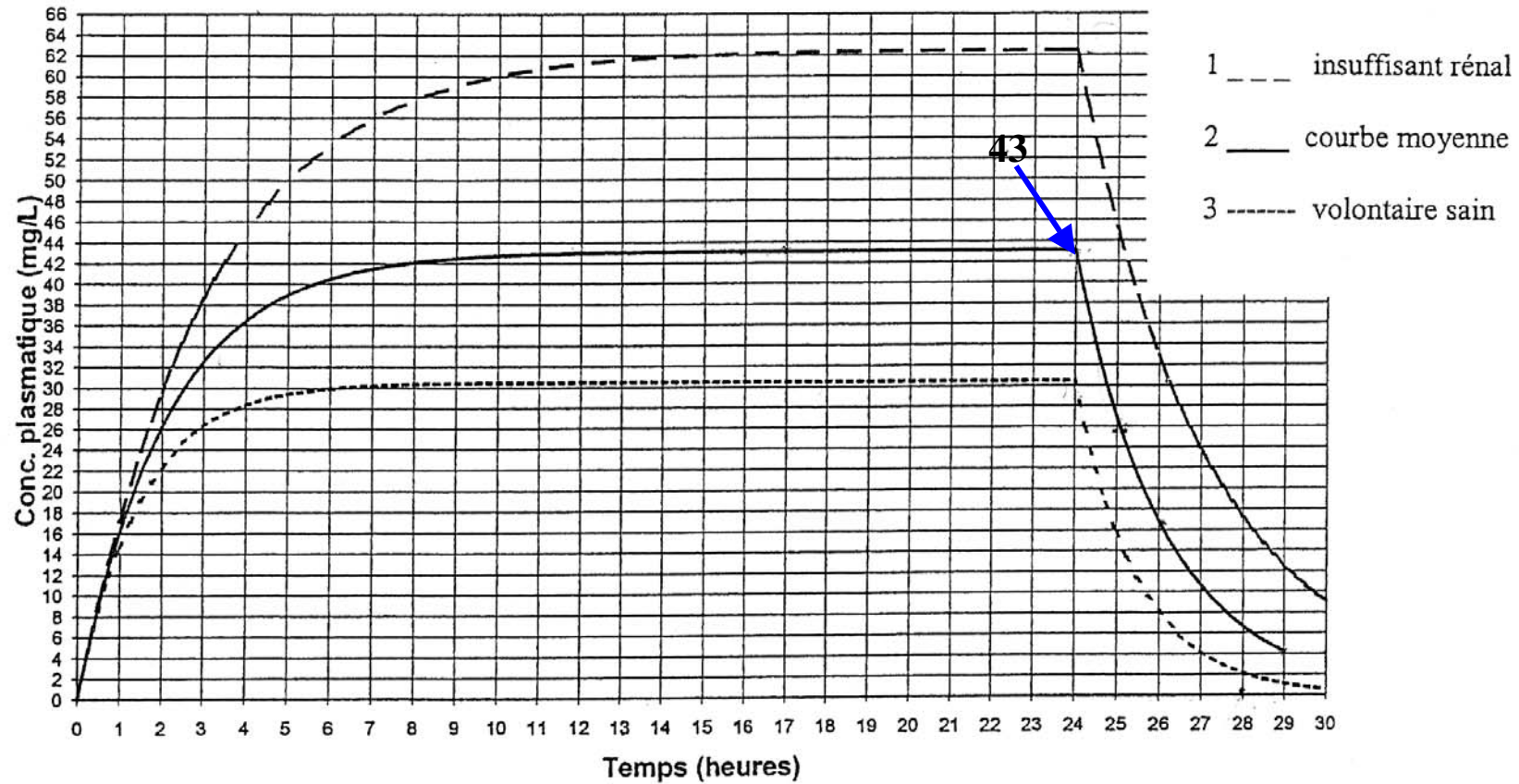
1)-A partir de la courbe moyenne, déterminer la clairance d'élimination, le volume de distribution moyen de ce médicament .

2)-Ce médicament est-il éliminé par voie rénale sous forme inchangée ? Si oui, est-ce la seule voie d'élimination ? Justifier vos réponses.

3)-Déterminer le volume de distribution du patient dialysé. Que peut on conclure à propos de ce paramètre pharmacocinétique?

4)-L'intervalle thérapeutique de ce principe actif est compris entre 20 et 65 mg/L. Est-il possible 26 heures après le début de la perfusion d'administrer une nouvelle perfusion de 24 heures à un débit de 250 mg/H au patient dialysé ? Justifier votre réponse.

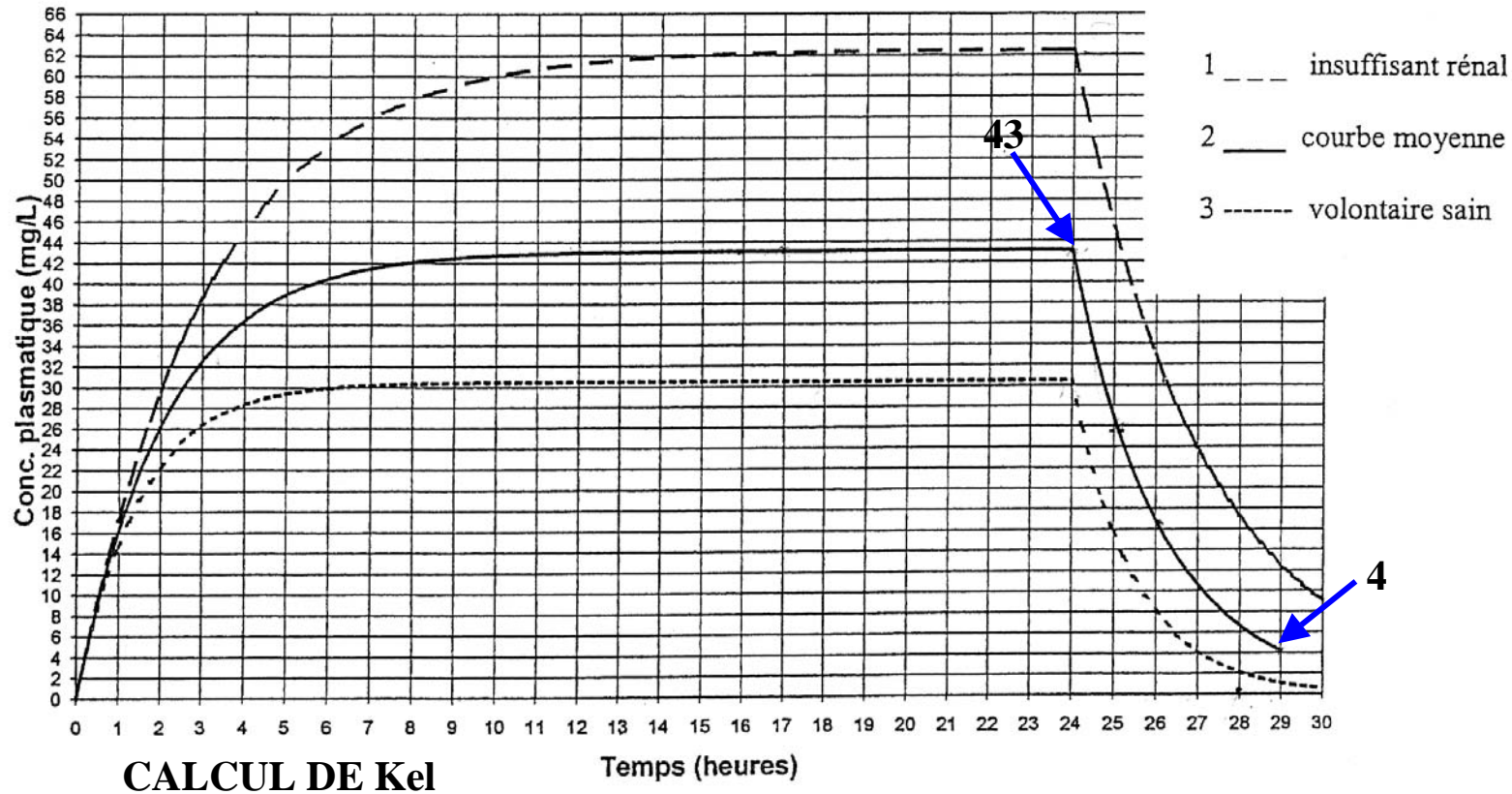
5)- Peut-on 26 heures après le début de la perfusion de 24 heures administrer une dose IV bolus de 400 mg au patient dialysé ? Justifier votre réponse.



SOLUTION :

1)- CALCUL DE LA CLAIRANCE

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{250}{43} = 5,81 \text{ L/H}$$



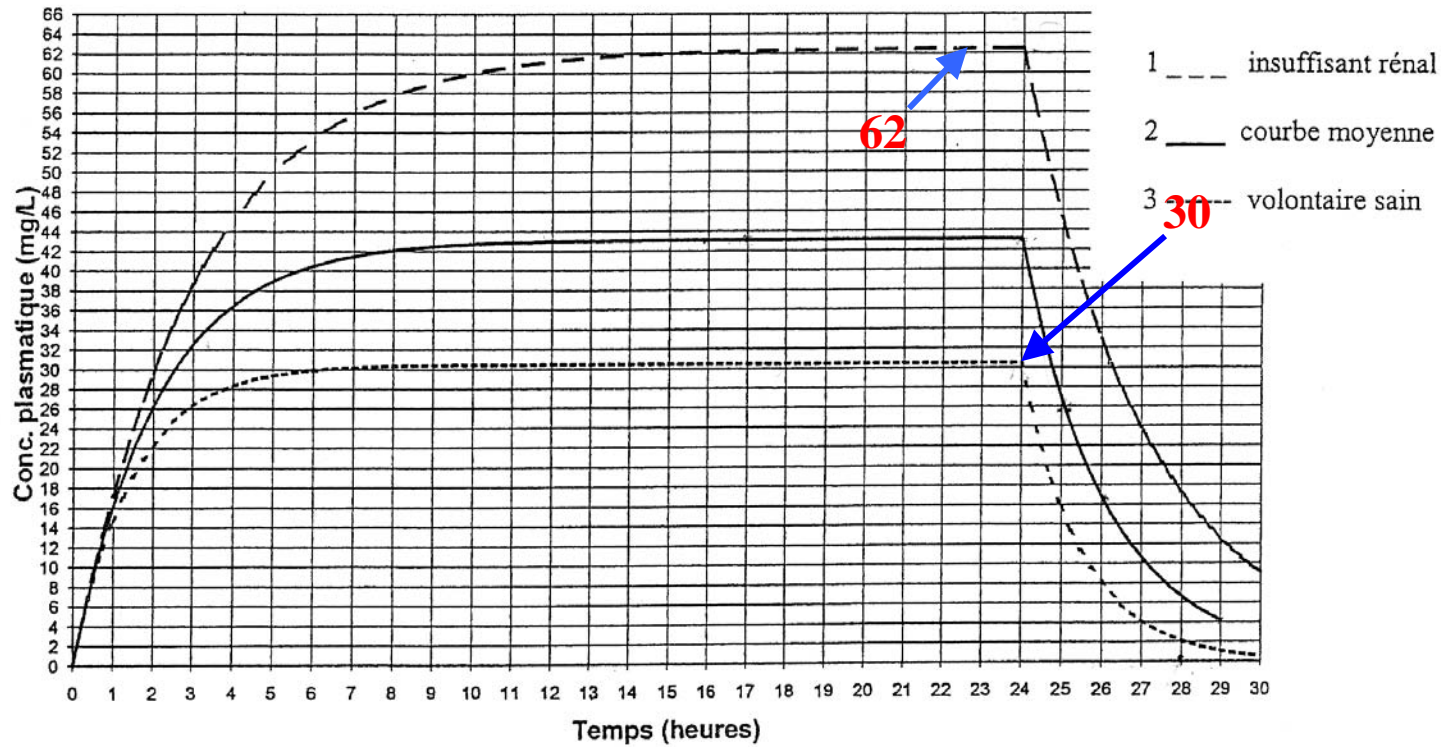
$$C_1 = C_0 \times e^{-kel \times t}$$

$$4 = 43 \times e^{-kel \times 5} \Rightarrow 0,093 = e^{-kel \times 5} \Rightarrow \ln 0,093 = -kel \times 5$$

$$kel = \frac{-2,3751}{-5} = 0,475 H^{-1}$$

CALCUL DE Vd

$$Vd = \frac{Cl}{kel} = \frac{5,81}{0,475} = 12,23 L$$



2- CLAIRANCE INSUFFISANT RENAL

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{250}{62} = 4,03 \text{ L/H}$$

CLAIRANCE VOLONTAIRE SAIN

$$\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times Cl \Rightarrow Cl = \frac{250}{30} = 8,33 \text{ L/H}$$

CLAIRANCE RENALE 50 % ENVIRON DE LA CLAIRANCE TOTALE

→ CLAIRANCE METABOLIQUE 50 % ENVIRON

3- VOLUME DE DISTRIBUTION DU PATIENT DIALYSE

$$9 = 62 \times e^{-kel \times 6} \Rightarrow 0,14516 = e^{-kel \times 6} \Rightarrow \ln 0,14516 = -kel \times 6$$

$$kel = \frac{-1,9299}{-6} = 0,322 \text{ H}^{-1} \quad Vd = \frac{Cl}{kel} = \frac{4,03}{0,322} = 12,51 \text{ L}$$

LE VOLUME DE DISTRIBUTION **NE DEPEND PAS** DE LA FONCTION RENALE.

3- La concentration à l'équilibre est atteinte au bout 7 demi-vie:

$$2,14 \times 7 = 15,05 \text{ H}$$

17 heures (2 h+ 15 h) après la fin de la 1ère perfusion la concentration résiduelle sera égale à :

$$C_{17H} = 62 \times e^{-0,322 \times 17} = 0,26 \text{ mg / L}$$

Donc :

$$C_{TOTALE} = 62 + 0,26 = 62,26 \text{ mg / L}$$

→ AU DESSOUS DU SEUIL DE TOXICITE (65mg/L)

5- Il faut, ici, calculer le Co de l'IV bolus de 400 mg

$$C_o = \frac{Dose}{V_d} = \frac{400}{12,51} = 31,97 \text{ mg / L}$$

$$C_{TOTALE} = 31,97 + 33 = 64,97 \text{ mg / L}$$



LEGEREMENT AU DESSOUS DU SEUIL DE TOXICITE (65 mg/L)
PAS DE RISQUE.

Internat 2006

Une dose de 200 mg d'un médicament a été administrée par voie intraveineuse (IV) rapide à un patient A de 70 kg.

Les concentrations plasmatiques de ce principe actif ont évolué suivant un modèle monocompartimental avec une demi-vie de 18 heures. Un volume de distribution de 0,571 L/kg a été déterminé. On sait par ailleurs que le débit sanguin hépatique du patient est de 1,5L/min.

1)-Ecrire l'équation de la courbe IV obtenue chez ce patient; déterminer la clairance plasmatique totale.

2)-Il a été retrouvé 20 mg de ce principe actif dans les urines; calculer la clairance rénale. Sachant que l'excrétion biliaire représente 20% de l'élimination rénale, déterminer la clairance métabolique.

3)-Ce principe actif est essentiellement métabolisé au niveau du foie. Que pouvez-vous dire à propos de la clairance hépatique de ce composé ? Justifier votre réponse.

4)-Après administration d'une dose orale de 300 mg de ce médicament, au même patient, l'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C_{(t)} = -3 \times e^{-1,2 \times t} + 2,7 \times e^{-0,039 \times t}$$

Est-ce qu'on observe un retard à l'absorption avec ce médicament ? Justifier votre réponse.

5)-L'intervalle thérapeutique de ce médicament est compris entre 0,8 et 6 mg/L. Est-il possible, 4 heures après une administration orale de 300 mg, d'effectuer une injection IV rapide de 200 mg sans engendrer des problèmes de toxicité ? Justifier votre réponse.

1)

$$V_d = 70 \times 0,571 = 39,97 L \quad kel = \frac{0,693}{18} = 0,0385 H^{-1} \quad C_0 = \frac{200}{40} = 5 mg / L$$

Equation : $C_{(t)} = 5 \times e^{-0,0385 \times t}$ $Cl = 40 \times 0,0385 = 1,54 L / H$

2)

$$Cl_R \Rightarrow 10\% \text{ de } Cl \Rightarrow Cl_R = 1,54 \times 0,1 = 0,154 L / H$$

$$Cl_B \Rightarrow 20\% \text{ de } Cl_R \Rightarrow Cl_B = 0,154 \times 0,2 = 0,0308 L / H$$

$$Cl_M = Cl - (Cl_R + Cl_B) = 1,54 - (0,154 + 0,0308) = 1,36 L / H$$

3)

$$Cl_M = Cl_H \quad E_H = \frac{Cl_H}{Q_H} = \frac{1,36}{90} = 0,015 \quad Cl_H \text{ débit indépendante}$$

4) On observe un retard à l'absorption en effet somme des Co négative :

$$\sum (Co) = 2,7 - 3 = -0,3$$

5)-Concentration de la voie orale à 4 heures :

$$C_{(4H)} = -3 \times e^{-1,2 \times 4} + 2,7 \times e^{-0,039 \times 4} = -3 \times 0,008229 + 2,7 \times 0,8555 = -0,02468 + 2,309 = 2,28 mg / L$$

Injection IV Co=5 mg/L

$$C_{Totale} = 2,28 + 5 = 7,28 mg / L$$

Au dessus du seuil de toxicité (6mg/L)