

INTERNAT PHARMACIE
Exercices de Pharmacocinétique
(Annales)

Exercice 1

Un médicament dont la demi-vie d'élimination est de 2 h et le volume distribution de 80 l est perfusé à la vitesse de 20 mg par heure.

- 1)- Quelle est la concentration plasmatique de ce médicament à l'équilibre ?
- 2)- Au bout de combien de temps obtient-on la C_{eq} ?
- 3)- Quelle est la dose de charge à administrer en I.V. directe pour obtenir immédiatement la C_{eq} recherchée ?

Exercice 2

Après injection intra-veineuse de 100 mg d'un principe actif ayant une distribution monocompartmentale, on dispose des données suivantes :

-volume de distribution : 40 litres.

-demi-vie d'élimination : 8 heures (mesures plasmatique)

-dans les 48 heures qui ont suivi le patient a émis 2500 ml d'urines dont la concentration en principe actif est égale à 25 mg/l, on considère que l'excrétion urinaire est totale ($Q_{u\infty}$ est atteint).

Calculer :

- A- La concentration initiale théorique (C_0).
- B- La constante d'élimination k_{el} .
- C- La clairance totale du principe actif.
- D- La clairance rénale du principe actif.

Exercice : 3

Un antibiotique est administré par voie orale à la dose de 200 mg à un adulte de 40 ans pesant 78 kg et dont la clairance de la créatinine est de 122 ml/mn.

L'antibiotique présente les caractéristiques suivantes :

-cinétique monocompartmentale,

-volume de distribution (V_d) = 15 litres,

-demi-vie plasmatique = 2 heures,

-excrétion urinaire sous forme inchangée = 70% de la dose administrée.

Dans un deuxième temps, on décide de rechercher si la prise concomitante d'aliments influence l'absorption de l'antibiotique. Pour cela, on détermine si les concentrations plasmatiques (C_{max}) sont différentes quand les sujets sont à jeun ou après la prise d'un repas standardisé.

On obtient les séries appariées suivantes :

Concentrations plasmatiques de l'antibiotique ($\mu\text{g/ml}$)

Sujets	A jeun	Après un repas
1.....	10.....	13
2.....	12.....	14
3.....	10.....	11
4.....	14.....	18
5.....	12.....	12
6.....	15.....	18
7.....	8.....	8
8.....	6.....	9
9.....	10.....	12
10.....	14.....	15
11.....	10.....	13
12.....	15.....	19
13.....	11.....	15
14.....	13.....	13
15.....	13.....	17
16.....	14.....	17
17.....	10.....	10
18.....	10.....	12
19.....	9.....	9
20.....	6.....	12

- 1)-Quelle est la clairance totale du médicament (en ml/mn) ?
- 2)-Quelle est la clairance rénale du médicament ?
- 3)-Quel est le mécanisme probable de la clairance rénale de ce médicament ?

- 4)-Calculer la moyenne estimée sur l'échantillon des 20 différences.
 5)-Calculer la variance estimée sur l'échantillon des 20 différences.
 6)-A l'aide du test t de Student, déterminer si la prise d'un repas concomitant influence la concentration maximale de l'antibiotique.

Table de t (Student)

α	0,10	0,05	0,02	0,01
d.d.l.				
17	1,740	2,110	2,567	2,898
18	1,734	2,101	2,552	2,878
19	1,729	2,093	2,539	2,861
20	1,725	2,086	2,528	2,845
21	1,721	2,080	2,518	2,831
22	1,717	2,074	2,508	2,819
23	1,714	2,069	2,500	2,807

Exercice :4

Un médicament a été administré par voie intraveineuse à deux doses : 100 et 200 mg à 8 volontaires sains. Les surfaces sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps (mg.h/l) suivantes ont été obtenues :

Volontaire N°	100 mg	200 mg
1	58	150
2	45	110
3	52	98
4	64	164
5	57	152
6	74	208
7	48	114
8	49	134

Question : Les clairances plasmatiques totales de ce médicament au niveau des doses 100 et 200 mg, sont-elles significativement différentes pour un risque $\alpha = 5\%$?

Le test de student pour $P = 0,05$ est :

d.d.l.	t
5	2,57
6	2,45
7	2,365
8	2,31
9	2,26
10	2,23

Exercice : 5

On administre un produit A par voie intraveineuse à trois doses différentes (100, 200, 400 mg) chacune après un délai d'une semaine chez douze volontaires sains. On mesure les concentrations plasmatiques en fonction du temps. Les surfaces sous les courbes moyennes calculées de 0 à l'infini ($SSC_{0 \rightarrow \infty}$) sont respectivement de 12 mg.h/l, 25 mg.h/l et 49 mg.h/l pour 100, 200 et 400 mg. Pour le même groupe de sujets on observe une $SSC_{0 \rightarrow \infty}$ moyenne égale à 7,2 mg.h/l après administration de 100 mg de A par voie orale.

- 1- Que peut-on conclure au plan pharmacocinétique à partir des résultats de la voie intraveineuse ?
- 2- Quelle est la biodisponibilité de la forme orale de A ?
- 3- Calculer la clairance totale moyenne de A.
- 4- On sait que la demi-vie d'élimination moyenne du produit A est de 2 heures et que la pharmacocinétique de A répond à un modèle monocompartmental. Quelle dose de charge de A devra-t-on administrer par voie intraveineuse (bolus) pour obtenir une concentration maximale C_{max} de 7,5 mg/l ?
- 5- Si on décidait de débiter le traitement par une perfusion, quel débit de perfusion serait nécessaire pour obtenir et maintenir une concentration plasmatique moyenne à l'équilibre de 10 mg/l ?
- 6- En combien de temps cet équilibre sera-t-il obtenu ?

Exercice: 6

La clairance du procainamide est de 500 ml/min. et sa demi-vie de 3 heures chez un malade donné.

- 1- Quel est le débit de perfusion nécessaire pour obtenir une concentration d'équilibre de 4 mg/l ?

2- En combien de temps l'équilibre sera-t-il atteint ?

Exercice: 7

Un médicament a une demi-vie d'élimination de 5,3 heures et une clairance totale de 180 ml/min.. Il doit être perfusé à la vitesse de 3 mg/h à un homme de 70 kg.

Quelle doit - être la dose de charge à administrer en intraveineuse directe pour atteindre d'emblée la concentration à l'équilibre ? Précisez votre mode de calcul.

Exercice: 8

Rappel : $\ln 2 = 0,693$.

Un médicament a les caractéristiques suivantes :

- demi-vie d'élimination = 6 heures.
- volume de distribution = 2 l/kg.

A un malade de 75 kg, on injecte 500 mg de ce produit en I.V. directe, puis on prélève un échantillon de sang 5 minutes après une fois la phase de distribution dans l'organisme terminée.

- 1- Quel va être le taux plasmatique obtenu ?
- 2- Quel va être le taux plasmatique 24 heures après l'injection ?
- 3- Quelle est la clairance plasmatique de ce médicament ?
- 4- Quelle est la posologie à administrer en I.V. continue pour maintenir le taux initial ?

Exercice: 9

Un malade traité par la digoxine élimine en 1 heure 50 ml d'urine. La concentration urinaire de la digoxine est de 75 ng/ml. Le taux plasmatique mesuré au milieu de la période de recueil des urines est de 1,2 ng/ml.

Calculer en ml/min. la clairance urinaire de la digoxine chez ce malade. Indiquer la formule utilisée.

Exercice:10

Après administration de 6 mg/kg de théophylline par voie intraveineuse à un patient de 60 kg on trouve une demi-vie de 8 heures et une concentration maximale calculée à l'origine (C_0) égale à 20 mg/l. En considérant un modèle monocompartimental, calculer :

- 1- Le volume de distribution de la théophylline chez ce patient.
- 2- La clairance totale de la théophylline.
- 3- Après un arrêt du traitement de 4 jours quelle sera la dose de charge par voie intraveineuse nécessaire à l'obtention chez ce malade d'une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 15 mg/l.

Exercice: 11

Après injection intraveineuse d'une dose de 500 mg d'un principe actif à un patient, la concentration plasmatique initiale (immédiatement après injection) a été de 4,2 mg/l.

Les concentrations plasmatiques ont ensuite diminué de façon monoexponentielle selon une demi-vie de 13 heures.

Chez ce patient, la fraction libre plasmatique (concentration non liée aux protéines plasmatiques/concentration totale) de ce médicament est de 4%, et la fraction de la dose administrée sous forme inchangée dans les urines est de 33%. On se propose de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament chez ce patient.

- 1- Calculer le volume apparent de distribution.
- 2- Calculer la clairance totale d'élimination.
- 3- Calculer la clairance rénale d'élimination.
- 4- Sachant que la clairance de la créatinine de ce patient était de 140 ml/min., quelle est la participation respective des processus suivants : filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire, dans l'élimination rénale de ce médicament ?

Exercice : 12

Supposons l'administration en bolus intraveineux (I.V.) d'une dose unique égale à 5 grammes de ticarciline (TICARPEN) à sujet âgé de 20 ans et pesant 63 kg.

Le taux plasmatique mesuré immédiatement après la fin de l'administration I.V. (C_0) et la constante d'élimination (K_e) sont respectivement égaux à : 370 mg.l⁻¹ et 0,617 h⁻¹.

On suppose que l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps correspond à un modèle ouvert à un compartiment.

- 1- Ecrire l'équation de la courbe.
- 2- Calculer la demi-vie apparente d'élimination.
- 3- Calculer la clairance totale exprimée en ml.min⁻¹.kg⁻¹ et le volume apparent de distribution en l.kg⁻¹.

Exercice :13

Soit un médicament présenté sous deux formes pharmaceutiques : préparation injectable (A) et comprimé (B).

(A) est administré par voie I.V. directe à la dose de 350 mg. La pharmacocinétique de la forme injectable répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C(t) = 6 e^{-0,25t} \quad 6 \text{ en mg.l}^{-1} ; 0,25 \text{ en h}^{-1}$$

(B) est administré par voie orale à la dose de 500 mg. La pharmacocinétique de la forme comprimé répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C(t) = -5,2 e^{-1,5t} + 5 e^{-0,26t} \quad 5,2 \text{ et } 5 \text{ en mg.l}^{-1} ; 1,5 \text{ et } 0,26 \text{ en h}^{-1}$$

- 1)- Calculer les demi-vies plasmatiques du médicament présenté sous les formes pharmaceutiques (A) et (B).
- 2)- Déterminer la biodisponibilité absolue de la forme (B).

Exercice 14 :

Un médicament a été administré par injection intraveineuse directe à la dose de 200 mg, à un patient. La concentration initiale (immédiatement après l'injection) a été de 1,8 mg/l. Les concentrations ont diminué de façon monoexponentielle avec une demi-vie de 78 minutes. Les urines ont été recueillies durant les 24 heures qui ont suivi l'injection : leur concentration en principe actif intact a été de 8,2 mg/l et la diurèse de 1250 ml.

- 1)- Calculer le volume de distribution du principe actif.
- 2)- Calculer la clairance d'élimination plasmatique.
- 3)- Justifier le fait que la durée de recueil urinaire est, pour ce médicament, suffisante pour calculer la clairance rénale d'élimination.
- 4)- Calculer la clairance rénale d'élimination.
- 5)- Sachant que ce médicament est essentiellement métabolisé au niveau hépatique, la clairance d'élimination de ce médicament variera-t-elle parallèlement aux modifications de débit sanguin hépatique chez ce patient (débit du patient : 72 l/h) ? Justifier votre réponse.

Exercice 15 : (2000)

L'élimination urinaire d'un antibiotique administré à la dose de 1 g par voie intraveineuse (IV) rapide est mesurée chez un sujet dont la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/min.

Les résultats des dosages urinaires sont les suivants :

Début de Recueil (h)	Fin De recueil (h)	Débit urinaire (ml.h ⁻¹)	Concentration en antibiotique (µg.ml ⁻¹)
0	1	90	102,7
1	2	50	142,7
2	3,8	28,5	160,1
3,8	8,8	28	81,5
8,8	12,2	88	27,3
12,2	15,7	91	11,9
15,7	24	63	Non détectable

- 1)- Calculer la fraction de principe actif éliminée sous forme inchangée (fe) dans les urines.
- 2)- Après cette administration IV de 1 g l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) est égale à 800 mg.h.L⁻¹. Calculer la valeur de la clairance rénale (Cl_r) de l'antibiotique chez ce sujet.
- 3)- Sachant que le volume apparent de distribution (V_d) est égal à 15 l et que la cinétique de ce médicament suit un modèle monocompartimental, calculer le temps de demi-vie plasmatique d'élimination de cet antibiotique.
- 4)- Durant une séance d'hémodialyse de 4 heures effectuée chez ce sujet, le temps de demi-vie plasmatique d'élimination est égal à 0,42 heure. Combien de temps après la fin de la dialyse sera-t-il souhaitable de réinjecter cet antibiotique ?

Exercice 16 : (2000)

Un médicament a été perfusé par voie intraveineuse à un patient selon deux débits de perfusion différents à une semaine d'intervalle.

La première perfusion était de 100 mg/h et s'est accompagnée d'une concentration plasmatique à l'équilibre de 2,4 mg/l ; la deuxième était de 200 mg/h et la concentration plasmatique à l'équilibre a été de 6,3 mg/l.

Ce médicament est exclusivement éliminé par métabolisation hépatique et une seule voie enzymatique est impliquée dans son métabolisme. On sait, par ailleurs, que cette activité et que le volume de distribution varient peu, pour un patient donné, dans le temps.

- 1)- Calculer la clairance d'élimination correspondant à chaque perfusion. Commenter les résultats.

- 2)- Quel type d'équation décrit la vitesse de métabolisation de ce médicament ? Quels sont les paramètres caractéristiques correspondant à cette équation ?
- 3)- Les temps pour parvenir à l'état d'équilibre ont-ils été identiques pour la perfusion de 100 mg/h et celle de 200 mg/h ?

Exercice 17 : (2001)

A son entrée à l'hôpital, un sujet masculin de 30 ans, pesant 82 kg, est mis sous perfusion intraveineuse d'un médicament M à la vitesse de $1 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$.

1)-Le médicament M présente chez le patient les paramètres pharmacocinétiques suivants :

-demi-vie plasmatique du médicament = 10 heures.

-volume de distribution = $0,3 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$.

-fraction de la dose administrée éliminée dans les urines sous forme inchangée = 70%.

Calculer les clairances totale et rénale de ce médicament, la concentration à l'équilibre, le temps d'atteinte de l'état d'équilibre et la dose de charge qui permettrait d'atteindre immédiatement cette concentration à l'équilibre.

2)-Par la suite, le malade présente, après une antibiothérapie par un aminoside le bilan biologique suivant :

-urémie = $8 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$.

-créatininémie = $150 \text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

-créatininurie = $4,42 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Cette concentration correspond à un recueil urinaire de 342 mL obtenu sur une période de 190 min.

Sachant que l'élimination rénale de ce médicament varie proportionnellement à la clairance de la créatinine et que celle-ci était de $120 \text{ mL}/\text{min}$ chez ce patient à son entrée à l'hôpital, calculer la nouvelle valeur de la clairance totale de ce médicament et proposer une modification de posologie.

Exercice 18 : (2002)

Un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines est administré par voie orale à la dose de 20 mg. La cinétique suit un modèle ouvert bi-compartmental :

$C(t) = -Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + De^{-\gamma t}$ avec $A = 90 \text{ ng/ml}$, $B = 80 \text{ ng/ml}$ et

$D = 0,7 \text{ ng/ml}$.

1-Existe-t-il un temps de retard à la résorption (lag-time) ? Justifier votre réponse.

La constante de vitesse d'absorption plasmatique est $\alpha = 1 \text{ h}^{-1}$

La constante de vitesse de distribution plasmatique est $\beta = 0,693 \text{ h}^{-1}$

La constante de vitesse d'élimination plasmatique est $\gamma = 0,0533 \text{ h}^{-1}$

2-Calculer les temps de demi-vie plasmatique correspondant à ces différentes phases.

La concentration plasmatique mesurée 24 h après l'administration par voie orale d'une dose unique de 20 mg de cette dihydropyridine est égale à $0,20 \text{ ng/ml}$.

3- Considérant que cette cinétique plasmatique est linéaire :

a)- Calculer la concentration plasmatique obtenue 50 heures après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de ce principe actif.

b)- Peut-on calculer, à partir des données précédentes, la quantité de principe actif restant dans l'organisme 50 heures après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de ce principe actif ? Justifier votre réponse.

4- l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) obtenue après l'administration de ce principe actif par voie IV rapide à la dose de 10 mg est égale à $96,425 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Quelle est la biodisponibilité absolue de ce principe actif par voie orale ?

Exercice 19 : (2002)

Le médicament A est administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg à un sujet de 70 kg. On sait que la pharmacocinétique de A répond à un modèle bicompartimental .On dispose des données suivantes :

-aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (forme totale : libre + liée) entre le premier prélèvement et l'infini ($ASC_{0 \rightarrow \infty}$) : $11900 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$.

-demi-vie d'élimination : 3,5 h.

-liaison aux protéines plasmatiques : 30%

1)- Déterminer chez ce sujet :

-La clairance plasmatique totale

-Le volume de distribution une fois l'équilibre entre les compartiments atteint.

Ce sujet reçoit 15 jours après cette administration intraveineuse, le même médicament par voie orale à la dose de 400 mg.

-aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (forme totale : libre + liée) entre le premier prélèvement et l'infini ($ASC_{0 \rightarrow \infty}$) : $17136 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$.

2)- Calculer la biodisponibilité absolue de la forme orale.

Chez ce sujet, après administration intraveineuse et orale, les urines sont recueillies et analysées.

Après administration intraveineuse, on trouve 96 mg de produit A dans les urines entre le temps 0 (injection) et l'infini.

Après administration orale, on trouve 141 mg de produit A dans les urines entre le temps 0 (prise orale) et l'infini.

3)- Déterminer chez ce sujet :

- la biodisponibilité absolue de la forme orale à partir des données urinaires.
- la clairance rénale.
- comparer clairance rénale et clairance plasmatique totale.

4)- Sachant que ce sujet a une fonction rénale normale, indiquer si ce médicament est plus réabsorbé ou sécrété au niveau rénal.

Exercice 20 (2003)

Après injection intraveineuse d'une dose de 50 mg d'un médicament à un patient, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en mg.L^{-1}) en fonction du temps (en heures) :

Temps 0 : 3,45

Temps 1h : 2,55

Temps 2h : 1,65

Temps 4h : 0,75

Temps 8h : 0,15

1)-Tracer la courbe des concentrations en fonction du temps.

2)-Calculer : la demi-vie d'élimination, la clairance plasmatique totale, le volume de distribution.

3)-Le même médicament est administré en perfusion intraveineuse (I.V.) continue au même malade.

a)-Après quelle durée de perfusion, la concentration plasmatique sera-t-elle égale à 75 % de concentration à l'équilibre ?

b)-Calculer la vitesse de perfusion nécessaire pour atteindre une concentration d'équilibre de 5 mg.L^{-1} .

Exercice 21 (2003)

Un médicament a été administré à la dose de 50 mg par voie intraveineuse bolus à 2 patients adultes présentant des fonctions rénales normales (débit de filtration glomérulaire (DFG) = 120 ml.min^{-1}).

Le tableau ci-dessous indique les valeurs de clairance totale d'élimination plasmatique (CL), de fraction libre plasmatique (fu) et la quantité totale de médicament éliminé sous forme inchangée dans les urines (Qu) observées chez chacun des patients :

	Cl (L.h^{-1})	fu (%)	Qu (mg)
Patient 1	1,29	2,2	5,8
Patient 2	2,54	3,8	5,5

1)-Citer les principales techniques utilisées pour mesurer la fraction libre plasmatique des médicaments.

2)-Calculer les clairances rénales (Clr) et non rénales (Clnr) d'élimination plasmatique de ce médicament chez chacun des deux patients.

3)-Quel (s) mécanisme (s) d'élimination subit ce médicament au niveau rénal ?

4)-Sachant que l'élimination non rénale de ce médicament correspond à un phénomène de métabolisation au niveau du foie et que le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 90 L/h , quels sont les facteurs qui peuvent expliquer la différence de clairance non rénale de ces deux patients ?

Exercice : 22 (2003)

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'amprénavir (AGENERASE), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

Absorption : Après administration orale, la biodisponibilité est estimée à environ 90%. Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 et 1 heure pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures. Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la Cmax moyenne de l'amprénavir à l'état d'équilibre est de $5,36 \mu\text{g/mL}$ et la Cmin à l'état d'équilibre est de $0,28 \mu\text{g/mL}$. L'aire sous la courbe (AUC) moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de $18,46 \mu\text{g.h/mL}$. Les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes ($50 \text{ mg} \times 3$ équivalent à $150 \text{ mg} \times 1$).

Distribution : Le volume de distribution est d'environ 430 litres (6 L/kg pour un poids corporel de 70 kg). La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalorachidien représente moins de 1% de la concentration plasmatique. Dans les études in vitro, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90%. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1-glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral.

Métabolisme : L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3% étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4.

Élimination : La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'amprénavir est de 9 heures.

- 1)-Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est-elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentrations plasmatiques ?
- 2)-En faisant l'hypothèse que les concentrations décroissent de façon exponentielle entre la C_{max} et la C_{min} avec un pic obtenu après 1 heure, estimer la demi-vie plasmatique de l'amprénavir. Commenter la différence entre la valeur obtenue et la demi-vie d'élimination observée de 9 heures.
- 3)-Calculer la clairance d'élimination plasmatique de l'amprénavir :
 - a)-En prenant en compte les valeurs du volume de distribution et du temps de demi-vie indiquées dans le RCP.
 - b)-En prenant en compte la valeur moyenne de l'AUC sur un intervalle d'administration de 12 heures à l'état d'équilibre (18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$).
- 4)-Que signifie : "les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes" ?
- 5)-Comment peut-on expliquer que les taux d'amprénavir au niveau du liquide céphalorachidien ne représentent que 1% des taux plasmatiques ?
- 6)-Quelle(s) caractéristique(s) physicochimique(s) explique(nt) que l'amprénavir soit fixé à 90% et principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide (AAG) ?
- 7)-Pour quelles raisons l'association amprénavir-rifampicine est-elle contre-indiquée et celle amprénavir-ritonavir doit-elle s'accompagner d'une diminution de la posologie des deux dérivés ?

Exercice 23 (2004)

On sait que la pharmacocinétique d'un médicament A répond à un modèle monocompartimental. On dispose des données suivantes :

-demi-vie d'élimination : 3,3 heures.

-clairance plasmatique totale : 140 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

1)-Quelle dose de médicament A devra-t-on administrer par voie intraveineuse flash (bolus) pour obtenir une concentration plasmatique maximale (C_{MAX}) de 7,5 mg/L ?

2)-Si on décidait de débiter le traitement par l'administration du médicament A en perfusion intraveineuse continue :

a)-Quel débit de perfusion serait nécessaire pour obtenir et maintenir une concentration plasmatique à l'équilibre de 10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$?

b)-Quel est le délai nécessaire pour atteindre cette concentration à l'équilibre ?

3)-Un médicament B est administré par voie orale à la dose de 400 mg toutes les 12 h. On sait que la pharmacocinétique de B répond à un modèle monocompartimental. On dispose des données suivantes :

-constante apparente de vitesse d'élimination : 0,0577 h^{-1} .

-volume de distribution : 155 L.

-biodisponibilité : 50%.

a)-Calculer la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre ?

b)-A partir de quelle prise orale, la concentration moyenne correspondra-t-elle à 90% de la concentration moyenne à l'état d'équilibre ?

4)-L'excrétion rénale du médicament B est seulement de 0,5% ; il est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. Ce médicament a été également quantifié dans le sang total. On dispose des données suivantes :

-clairance sanguine (CL_{sg}) du médicament B : 200 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

-débit sanguin hépatique chez l'homme Q : 1,5 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$.

a)-Calculer le coefficient d'extraction hépatique.

b)-La clairance hépatique de ce médicament dépend-elle du débit sanguin hépatique ?

Exercice 24 (2004)

Une céphalosporine de 3^{ème} génération est administrée par voie intramusculaire (IM) à la dose de 1 g. Le pic sérique est égal à 24 $\mu\text{g}/\text{L}$ (C_{max}). A partir de ce C_{max} la cinétique sérique suit une fonction mono exponentielle. Le temps de demi-vie d'élimination sérique est égal à 1 h. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la plupart des germes sensibles à cet antibiotique est inférieure à 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

1)-Pendant combien de temps après l'obtention du pic sérique, la dose de 1 g par voie IM permettra-t-elle de se maintenir au-dessus de cette CMI ?

2)-Sachant que le volume apparent de distribution (V_d) pour cet antibiotique est égal à 22,5 L, calculer la valeur de la clairance sérique totale CL de cette céphalosporine.

3)-Par voie intraveineuse (IV), la cinétique sérique de cette céphalosporine suit un modèle d'élimination monocompartimental ouvert. Quelle sera la dose d'antibiotique à administrer par voie IV rapide pour obtenir immédiatement la concentration sérique de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

4)-Cet antibiotique est administré en perfusion IV continue. Quelle sera la vitesse de perfusion nécessaire pour obtenir une concentration sérique d'état d'équilibre (C_{eq}) stable et égale à 10 $\mu\text{g/ml}$?

Exercice 25 (2004)

Un médicament est entièrement éliminé par métabolisme selon une réaction enzymatique saturable dans la zone des concentrations thérapeutiques. Ce médicament a été perfusé par voie intraveineuse de façon continue à deux reprises selon deux vitesses de perfusion différentes à un même patient :

- a)- Quand la vitesse de perfusion était de 50 mg/h, la concentration plasmatique à l'équilibre a été de 0,22 mg/L.
 - b)- Quand la vitesse de perfusion était de 500 mg/h, la concentration plasmatique à l'équilibre a été de 3,4 mg/L.
- 1)-Calculer les paramètres correspondant à la vitesse d'élimination de ce médicament chez ce patient : Constante de Michaelis-Menten (K_m) et vitesse d'élimination maximale (V_{max}).
 - 2)-Quelle vitesse de perfusion se serait accompagnée d'une concentration plasmatique à l'équilibre égale à K_m ?
 - 3)-Pour laquelle des deux perfusions l'état d'équilibre a-t-il été atteint le plus rapidement ? Justifier votre réponse.
 - 4)-Quelle serait la concentration plasmatique à l'équilibre si la perfusion était de 20 mg/h ? Commenter ce résultat.

Exercice 26 (2005)

Un médicament est prescrit à un patient de 75 kg ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) rénale de 45 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. Ce médicament est administré par perfusion intraveineuse de 24 heures.

Il a été montré au cours d'études pharmacocinétiques préalables que le devenir du médicament dans l'organisme suivait un modèle monocompartimental et que :

- la clairance d'élimination rénale de ce médicament varie proportionnellement au débit de filtration glomérulaire ; elle représente 80% du DFG en moyenne ;
- sa clairance non rénale varie peu d'un individu à l'autre avec une valeur moyenne de 60 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;
- son volume de distribution plasmatique (exprimé en litres par kg de poids corporel) est égal à 0,65 $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$.

- 1)-Calculer les paramètres pharmacocinétiques attendus chez ce patient : clairance d'élimination, volume apparent de distribution en litres et demi-vie d'élimination.
- 2)-Calculer la dose totale recommandée à partir des relations précédemment obtenues entre paramètres pharmacocinétiques et caractéristiques morphologiques et fonctionnelles, permettant d'obtenir une concentration plasmatique de 1,2 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ à la fin d'une perfusion de 24 heures.
- 3)- La dose administrée à ce patient a été de 200 mg au cours d'une perfusion de 24 heures. La concentration plasmatique en fin de perfusion a été de 0,8 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ et de 0,3 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, cinq heures après la fin de la perfusion. Calculer le volume apparent de distribution réel du médicament chez ce patient.

Exercice 27 (2005)

Un médicament est administré à un patient par perfusion intraveineuse à la vitesse de 3 $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$ durant 1 heure. Le tableau des concentrations plasmatiques ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) en fonction du temps est le suivant :

Temps (min)	10	20	30	40	50	60
Concentrations ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	4,6	7,0	8,4	9,2	10,4	10,4

On considère qu'à la fin de la perfusion, l'équilibre des concentrations est obtenu.

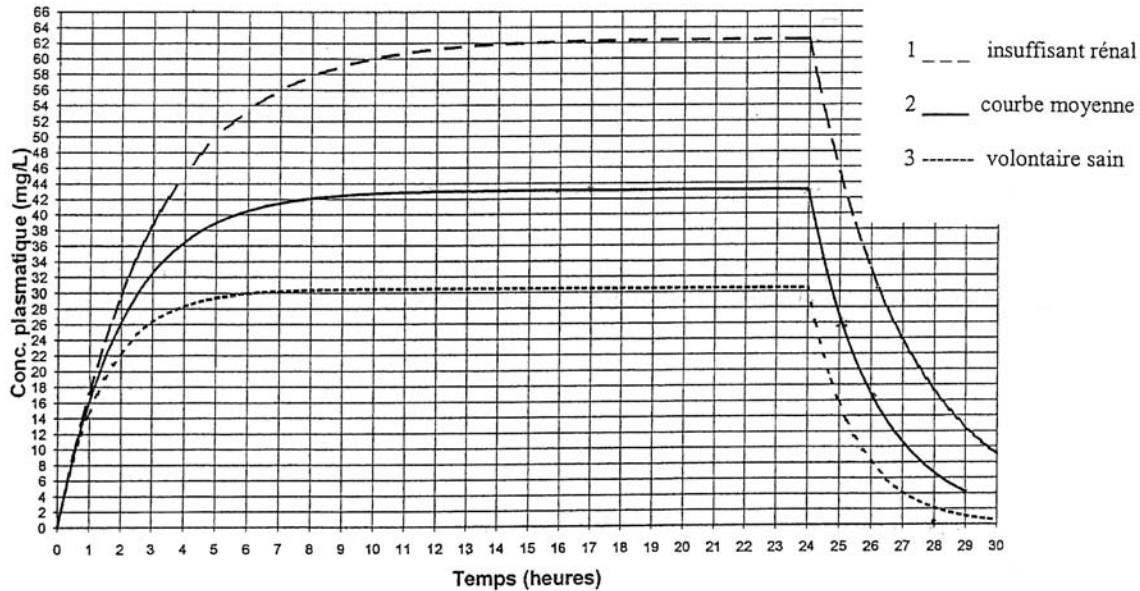
- 1)-Au moyen du papier semi-logarithmique ci-après, calculer la constante d'élimination k_{el} .
- 2)-Calculer la clairance d'élimination plasmatique et le volume de distribution plasmatique.
- 3)-Quelle est la dose de charge qui aurait permis, chez ce patient, d'obtenir immédiatement une concentration plasmatique de 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$?
- 4)-Quelle serait la vitesse de perfusion permettant de maintenir cette concentration plasmatique de 20 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$?

Exercice 28 (2006)

Un médicament a été administré à un groupe de patients tous traités par perfusion intra-veineuse 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 (préciser le principe de la détermination graphique).

- 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)-Calculer la clairance du médicament chez le volontaire sain et le patient dialysé (dont la clairance de la créatinine est proche de 0). En faisant l'hypothèse que la clairance du médicament (CL) varie en fonction de la clairance de la créatinine (CICr) selon une équation : $CL=a \times CICr + b$ où a et b sont des valeurs peu différentes d'un patient à un autre, déterminer ces valeurs. A quel paramètre pharmacocinétique correspond b ?
- 4)-Le volume de distribution du médicament est-il dépendant de la fonction rénale ?



Exercice 29 (2006)

Un médicament a été administré à un patient selon deux voies : intraveineuse et sous-cutanée, à la même dose (500 mg) à une semaine d'intervalle.

Après administration intraveineuse, l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (exprimé en heure) correspond à la fonction :

$$C(\text{mg.L}^{-1}) = 8,3 \text{ mg.L}^{-1} \cdot e^{-0,09 \text{ h}^{-1} \cdot t}$$

Après administration sous-cutanée, la fonction qui représente l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (exprimé en heure) est la suivante :

$$C(\text{mg.L}^{-1}) = 2,1 \text{ mg.L}^{-1} \cdot e^{-0,02 \text{ h}^{-1} \cdot t} - 2,1 \text{ mg.L}^{-1} \cdot e^{-0,085 \text{ h}^{-1} \cdot t}$$

- 1)-Calculer la clairance d'élimination plasmatique de ce médicament chez ce patient.
- 2)-Calculer le volume apparent de distribution plasmatique.
- 3)-Calculer le coefficient de biodisponibilité absolue par voie sous-cutanée
- 4)-Calculer les demi-vies de décroissances des concentrations plasmatiques après chaque administration. Que peut-on en conclure ?

Exercice 30 (2007 Zone nord)

Suite à l'administration IV d'une solution aqueuse de principe actif X à la dose de 100 mg, le dosage de X dans les prélèvements plasmatiques a donné les valeurs suivantes :

Temps (H)	0,5	1	2	4	6	8	12	18	24
C (mg/L)	4,36	4,115	3,666	2,91	2,31	1,833	1,155	0,578	0,289

- 1)-Représenter les concentrations plasmatiques en fonction du temps sur papier semi-logarithmique.
Calculer la constante d'élimination (k_{el}), la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), le volume de distribution (Vd) et la clairance plasmatique totale $CL_{T,a}$
- 2)-Une étude de biodisponibilité du principe actif X administré en gélule à la dose de 75 mg, par rapport à l'administration IV précédente, a permis de calculer la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de X après administration orale unique ($SSC_{ORALE} = 24 \text{ mg.h/L}$). Calculer la biodisponibilité absolue de X en gélule.

Exercice 31 (2007 Zone sud)

Un médicament a été administré à un volontaire sain par injection intraveineuse bolus à la dose de 200 mg. Des prélèvements ont été réalisés à partir du temps 2 heures après l'injection. L'analyse des concentrations plasmatiques a montré que la décroissance des concentrations était monoexponentielle ; les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été obtenus : volume de distribution de 112 L, temps de demi-vie d'élimination de 36 heures.

1)-Calculer la clairance d'élimination.

2)-a)En faisant l'hypothèse qu'un modèle pharmacocinétique monocompartimental peut être appliqué à ce médicament pour l'ensemble des concentrations (c'est-à-dire dès l'injection), calculer la concentration plasmatique attendue 10 minutes après l'injection.

b)Si un prélèvement avait été effectivement réalisé à cet horaire, indiquer pour quelle raison une valeur supérieure à celle calculée aurait très certainement été observée.

3)-Si ce médicament est injecté par voie intraveineuse de façon répétée à la dose de 200 mg toutes les 24 heures à ce patient :

a)Au bout de combien d'injections, l'équilibre des concentrations plasmatiques sera-t-il atteint ?

b)Quelle sera la concentration moyenne à l'équilibre ?

4)L'index thérapeutique de ce médicament, exprimé par le rapport entre la concentration maximale (concentration au-delà de laquelle le risque d'effets indésirables est trop important) et la concentration minimale efficace est de 2. Un traitement prolongé consistant en une injection intraveineuse bolus tous les 2 jours est-il envisageable pour ce patient ?