

Exercice de Pharmacocinétique : Colle septembre 2021

Papier semi-log fourni

Un antibiotique est administré par voie intraveineuse bolus à la dose de 2 g. Les concentrations mesurées en fonction du temps sont les suivantes :

Temps (heures)	Concentrations (mg/L)
0,2	114,6
0,5	82,0
1	49,0
2	25,3
4	16,0
6	13,0
8	11,0
12	7,4

- 1) Déterminer les paramètres de l'équation mathématique décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps

Tracé des concentrations en fonction du temps sur papier semi-log 3 points
 Modèle bicompartimental au vu du tracé : 2 phases de décroissance 1 point
 $C(t) = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t)$ 1 point

Détermination de B et β

Par extrapolation de la dernière pente d'élimination : $B = 23 \text{ mg/L}$ 3 points
 $T_{1/2 \beta} = 7,5 \text{ h}$
 $\beta = \ln 2 / 7,5 = 0,092 \text{ /h}$ 2 points

Détermination de A et α : méthode des résidus

1 point

Temps (heures)	Concentrations (mg/L)	$B \exp(-\beta t)$ (mg/L)	$A \exp(-\alpha t)$ = Concentration - $B \exp(-\beta t)$ (mg/L)
0,2	114,6	22,6	92,0
0,5	82,0	22,0	60,0
1	49,0	21,0	28,0
2	25,3	19,1	6,2

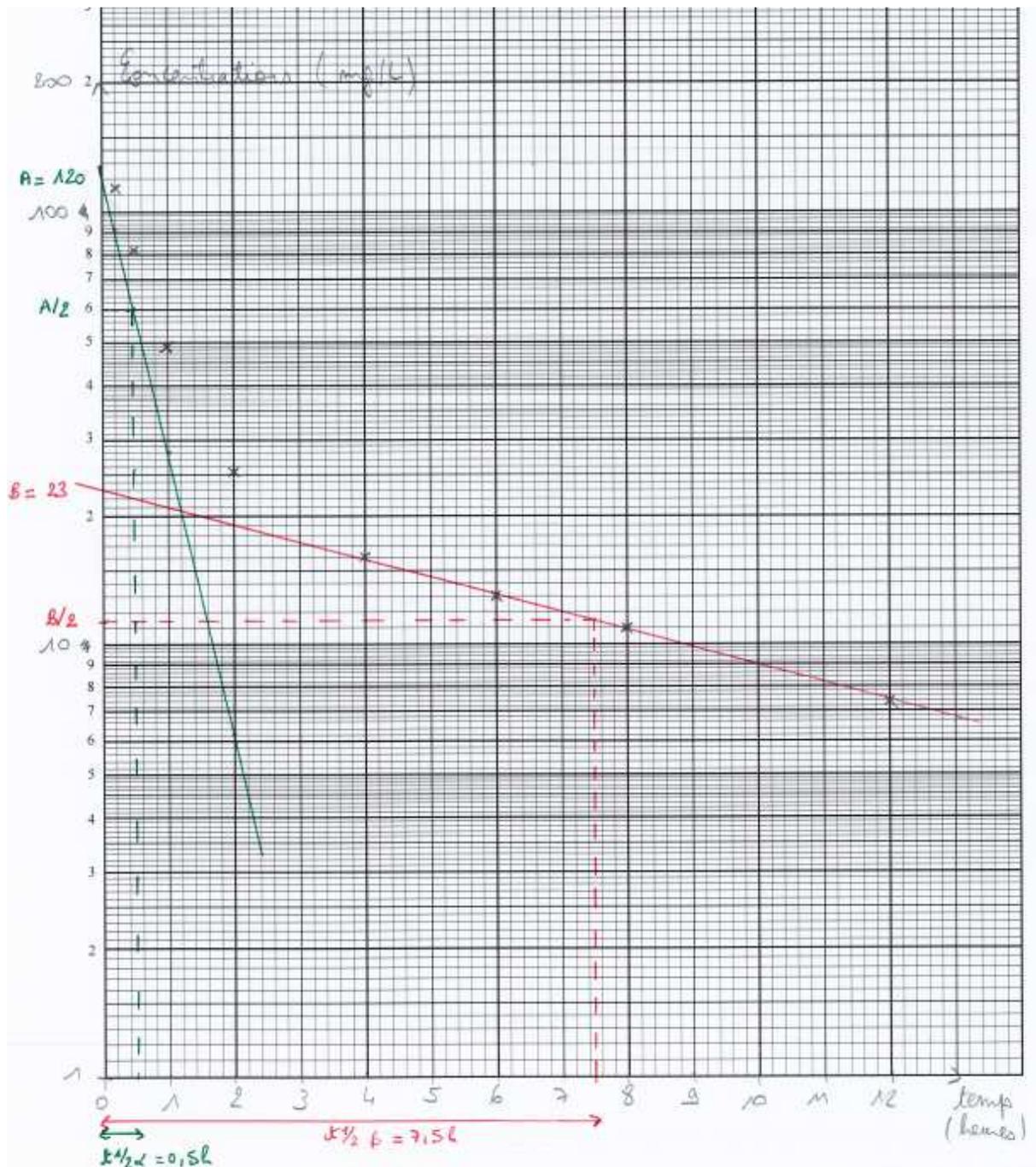
Report des concentrations correspondant à la phase de distribution pure sur le graphe 1 point

Par extrapolation : $A = 120 \text{ mg/mL}$ 3 points

$T_{1/2 \alpha} = 0,5 \text{ h}$

$\alpha = \ln 2 / t_{1/2 \alpha} = \ln 2 / 0,5 = 1,386 \text{ /h}$ 2 points

$C(t) = 120 \exp(-1,386 t) + 23 \exp(-0,092 t)$



2) Calculer l'AUC_{0-∞} et la clairance totale d'élimination

$$AUC_{0-\infty} = A/\alpha + B/\beta$$

1 point

$$AUC_{0-\infty} = 120/1,386 + 23/0,092 = 336,6 \text{ mg.h/L}$$

2 points

$$Cl = \text{dose} / AUC_{0-\infty}$$

1 point

$$Cl = 2000/336,6 = 5,9 \text{ L/h}$$

2 points

3) Calculer le volume central de distribution. En déduire la constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment central

$$V_c = \text{dose} / (A+B) \quad 1 \text{ point}$$

$$V_c = 2000 / (120+23) = 2000/143 = 14,0 \text{ L} \quad 2 \text{ points}$$

$$K_{10} = Cl/V_c \quad 1 \text{ point}$$

$$K_{10} = 5,9/14 = 0,421 \text{ /h} \quad 2 \text{ points}$$

4) Prédire la concentration de cet antibiotique à 24h. En déduire l' AUC_{0-24h}

$$C(24h) = A \exp(-\alpha \times 24) + B \exp(-\beta \times 24) \quad 1 \text{ point}$$

$$C(24h) = 110 \exp(-1,386 \times 24) + 23 \exp(-0,092 \times 24) = 2,5 \text{ mg/L} \quad 2 \text{ points}$$

$$AUC_{0-24h} = AUC_{0-\infty} - AUC_{24-\infty} \quad 1 \text{ point}$$

$$AUC_{24-\infty} = C_{24h}/\beta \quad 1 \text{ point}$$

$$AUC_{24-\infty} = 2,5/0,092 = 27,2 \text{ mg.h/L} \quad 2 \text{ points}$$

$$AUC_{0-24h} = 336,6 - 27,2 = 309,4 \text{ mg.h/L} \quad 2 \text{ points}$$

5) La CMI pour le germe d'intérêt est de 2 mg/L. Le facteur prédictif d'efficacité de cet antibiotique : l'aire sous la courbe inhibitrice ($AUIC = AUC_{0-24h}/CMI$) doit être supérieur à 125. La posologie de l'antibiotique est – elle correctement choisie pour la 1^{ère} dose ?

$$AUIC = 309,4 / 2 = 154,7 > 125 \quad 1 \text{ point}$$

Posologie correcte 1 point