

**Exercice 1**

Un médicament est administré par voie orale, sous forme de comprimé à la posologie de 50 mg par jour chez un patient pesant 70 kg.

La cinétique de ce médicament suit un modèle monocompartimental sans retard à l'absorption avec un temps maximal à l'absorption de 1h. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 15 h et le volume de distribution est de 20 L. Le médicament est fixé à 99% aux protéines plasmatiques.

Le médicament est éliminé exclusivement par métabolisme hépatique par le CYP3A4. Le débit sanguin hépatique du patient est de 90 L/h avec un hématicrite égal à 45%.

- 1) Commentez la valeur du volume de distribution
- 2) Calculez la clairance hépatique de ce médicament
- 3) Estimez le coefficient d'extraction hépatique et l'interprétez
- 4) La clairance de ce médicament est-elle impactée (Justifiez)
  - a. Par une diminution de concentrations des protéines plasmatiques ?
  - b. Par une association avec un bêta-bloquant
  - c. Par une association avec un inhibiteur du CYP3A4
- 5) Déterminez la biodisponibilité absolue du comprimé.
- 6) Déterminez la Cmax

**Exercice 2 (1 feuille de papier semi-log fournie)**

Un médicament est administré à la dose de 2 mg. Les concentrations mesurées sont les suivantes :

Temps (h)	Concentration (ng /mL)
0,1	116
0,2	90
0,3	72
0,5	47
0,75	31
1	23
1,5	16
2	14
3	11
4	9
6	6

- 1) Quelle est la voie d'administration de ce médicament ? Quel est le nombre de compartiments caractérisant cette cinétique ?
- 2) Déterminez l'équation des concentrations en fonction du temps
- 3) Calculez l'aire sous la courbe
- 4) Calculez le volume de distribution initial
- 5) Déterminez la clairance totale d'élimination et la constante d'élimination  $k_e$ .
- 6) Ce même médicament est administré par voie nasale à la dose de 20 mg. L'équation des concentrations en fonction du temps est la suivante :  $C(t) = 91 e^{-0,9t} + 74 e^{-0,2t} - 165 e^{-1,1t}$  avec C en ng/mL et t en heures.
  - a. Identifiez les différentes phases
  - b. Déterminez la biodisponibilité absolue de cette forme nasale.

### **Exercice 3**

Un patient reçoit un antibiotique par voie IV bolus à la posologie suivante : 1000 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.

Les concentrations maximales et minimales à l'équilibre sont respectivement de 150 et 0,5 mg/L.

La cinétique de cet antibiotique est monocompartimentale, linéaire à la dose prescrite et stationnaire.

- 1) Que signifie « la cinétique est stationnaire » ?
- 2) Calculez la demi-vie d'élimination de cet antibiotique et son temps de résidence moyen. En déduire le temps d'atteinte de l'équilibre
- 3) Calculez le rapport d'accumulation et commentez sa valeur
- 4) Calculez le volume de distribution de cet antibiotique et la clairance totale d'élimination
- 5) Déterminez l'aire sous la courbe 0-tau à l'équilibre
- 6) Déterminez la concentration moyenne à l'équilibre

### **Exercice 4**

Un médicament est administré par perfusion IV une fois par jour à un débit de 4 mg/h pendant 30 min.

La clairance totale est de 500 mL/h. Le volume de distribution est de 70 L.

La cinétique est monocompartimentale et linéaire.

- 1) Calculez la demi-vie d'élimination
- 2) Calculez la concentration à l'équilibre et le délai pour atteindre cet équilibre.
- 3) Le médicament est considéré efficace si la concentration à l'équilibre déterminée à la question précédente est atteinte. Justifier la nécessité d'une dose de charge et la calculer
- 4) En l'absence de dose de charge, quelle serait la concentration
  - a) à la fin de la première perfusion
  - b) à la fin de la 1ère journée de traitement
  - c) à la fin de la 2ème perfusion

### **Exercice 5**

Un médicament est administré par voie orale en dose unique de 400 mg chez un volontaire sain dont la clairance de la créatinine est estimée à 120 mL/min. Ce médicament est fixé à 18% aux protéines plasmatiques. Sa biodisponibilité absolue par voie orale est de 92%.

Un recueil des urines est réalisé pendant 24 heures et donne les résultats suivants : volume d'urines émises = 1600 mL et concentration du médicament dans les urines : 218 mg /L.

L'équation des concentrations plasmatiques (en mg/L) en fonction du temps (h) est la suivante :

$$C(t) = 44 e^{-0,25 t} - 44 e^{-0,82t}$$

- 1) Quel est le nombre de compartiments caractérisant cette cinétique ? Identifiez les différentes phases
- 2) Y a-t-il un retard à l'absorption ? Justifiez
- 3) Déterminez le Tmax
- 4) Déterminez la demi-vie d'élimination, l'aire sous la courbe, la clairance totale d'élimination et le volume de distribution
- 5) Déterminez la fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines. En déduire la clairance rénale et la voie principale d'élimination
- 6) Quels sont les mécanismes subis par le médicament au niveau rénal ?

## **Exercice 6**

Un médicament est administré par voie IV bolus à la dose de 250 mg. La concentration initiale est de 3,3 mg/L et la demi-vie d'élimination est de 5,2h. Le médicament a une cinétique monocompartimentale.

Un recueil des urines est réalisé entre 3h et 5 h après l'injection. Le volume d'urines recueilli est de 240 mL. La concentration de médicament dans les urines est 130 mg/L.

- 1) Déterminer la constante de vitesse d'élimination  $k_e$ , l'aire sous la courbe et le volume de distribution et la clairance de ce médicament.
- 2) Déterminer la clairance rénale d'élimination et la fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines. En déduire la voie principale d'élimination.

Deux autres doses ont été testées par voie IV bolus. Les résultats sont les suivants :

Dose (mg)	125	500
AUC (mg.h/L)	12	50

- 3) La cinétique de ce médicament est -elle linéaire ? Justifier.

## **Exercice 7**

Le tacrolimus est un médicament largement utilisé en transplantation chez l'adulte et l'enfant. Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du tacrolimus, les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

**Absorption :** l'absorption du tacrolimus est variable. Les résultats d'une étude de bioéquivalence d'administration à dose unique à des volontaires sains adultes ont montré que la biodisponibilité orale moyenne du tacrolimus est comprise entre 20 et 25 %. La biodisponibilité orale du tacrolimus est réduite lorsqu'il est administré après un repas. Il existe une excellente corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles à l'état d'équilibre et l'efficacité thérapeutique.

**Distribution :** dans la circulation systémique, le tacrolimus est fortement lié aux érythrocytes, avec pour résultat un rapport de distribution des concentrations sang total/plasma d'environ 20 pour 1. Dans le plasma, le tacrolimus est fortement lié (> 98,8 %) aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine sérique et à la  $\alpha$ -1-glycoprotéine acide. Le tacrolimus est largement distribué dans l'organisme. A l'état d'équilibre, le volume de distribution déterminé à partir des concentrations plasmatiques est d'environ 1300 L ; la valeur correspondante à partir des concentrations dans le sang total est de 47,6 L. Les concentrations sanguines jugées efficaces sont comprises entre 5 et 15 ng/mL.

**Métabolisme :** le tacrolimus est largement métabolisé dans le foie (principalement par le cytochrome P450-3A4) et dans la paroi intestinale. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente in vitro une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres métabolites ne présentant qu'une activité immunosuppressive faible voire nulle. Dans la circulation systémique, un seul des métabolites inactifs est présent à faible concentration. Par conséquent, les métabolites ne contribuent pas à l'activité pharmacologique du tacrolimus. Le tacrolimus est substrat de la P-glycoprotéine.

**Élimination :** la clairance du tacrolimus est faible, en moyenne de 2,25 L/h. La demi-vie chez les patients transplantés est en moyenne de 12 heures.

Une grande variabilité de la biodisponibilité, de la clairance corporelle totale et de la demi-vie a été observée dans des études cliniques.

- 1) Commentez la biodisponibilité du tacrolimus. Comment pouvez-vous l'expliquer ?
- 2) Commentez les valeurs du volume de distribution.
- 3) Retrouvez dans le texte du RCP les éléments qui permettent de dire que le tacrolimus est un bon candidat pour le suivi thérapeutique pharmacologique.
- 4) Au vu des informations données par le RCP, quelle matrice biologique (sérum, plasma, sang total...) allez-vous utiliser pour le dosage du tacrolimus ? Justifiez.
- 5) Sachant que l'administration du tacrolimus s'effectue en deux prises par jour à 12 heures d'intervalle, quand et comment ferez-vous les prélèvements destinés au suivi de ce médicament ?
- 6) Pour quelle raison les associations suivantes sont-elles contre-indiquées ?
  - a. association tacrolimus – rifampicine ?
  - b. association tacrolimus – ritonavir ?

### **Exercice 8**

Deux pharmacocinétiques complètes sur 24 heures, à un mois d'intervalle, sont réalisées chez un même volontaire sain (23 ans, 62 kg) après administration unique d'une gélule de 100 mg d'itraconazole :

- à J0 : courbe en triangle, itraconazole administré avec de l'eau
- à M1 : courbe en carré, itraconazole administré avec un soda

Les caractéristiques physico-chimiques et pharmacocinétiques de l'itraconazole sont les suivantes :

Log P = 6,2

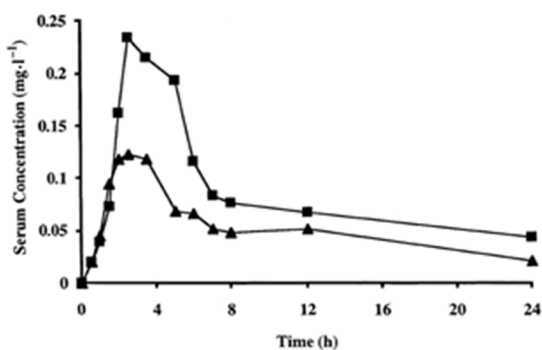
Solubilité dépendante du pH, très faible en milieu neutre, fortement augmentée en milieu acide

Liaison aux protéines plasmatiques = 99,8%

Volume de distribution = 11 L/kg

L'itraconazole est un bon substrat du cytochrome 3A4

Demi-vie d'élimination = 12 heures



- 1) Quels paramètres pharmacocinétiques sont modifiés entre les deux pharmacocinétiques?
- 2) Quelle(s) hypothèse(s) pouvez-vous formuler pour expliquer ces différences ?

Les paramètres pharmacocinétiques de l'itraconazole en gélule et en solution buvable sont les suivants :

	dose	AUC ( $\mu\text{g.h/mL}$ )
Gélule	100 mg	1,2
Solution buvable 10 mg/mL	100 mg	1,8

3) Déterminez la biodisponibilité relative de l'itraconazole en solution buvable par rapport à la gélule. Comment pouvez-vous expliquer ce résultat ?

### Exercice 9

Pour rechercher une éventuelle interaction entre la rifampicine et le principe actif T, une étude pharmacocinétique a été faite chez 8 sujets volontaires sains. Le plan expérimental suivant a été suivi :

- étude randomisée, en cross-over, avec deux périodes d'étude séparées de 12 semaines.
- administration unique par voie orale ou intra-veineuse de 1 mg de principe actif T, après administration de rifampicine (600 mg par jour pendant 10 jours) ou de placebo.
- prélèvements sanguins avant et après l'administration du principe actif T.
- recueil des urines après l'administration du principe actif (U0-infini : quantité de principe actif T recueilli à l'infini)

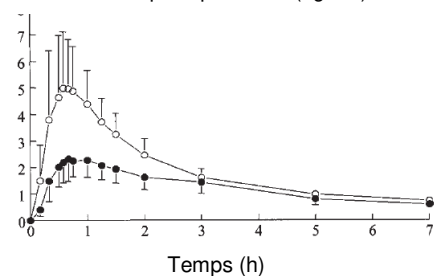
L'évolution des concentrations plasmatiques du principe actif T en fonction du temps pour les deux périodes d'étude sont données sur les deux graphes ci-dessous :

Graphes a : principe actif T (1 mg) administré par voie orale après administration d'un placebo (—○—) ou de rifampicine (—●—)

Graphes b : principe actif T (1 mg) administré par voie intra-veineuse après administration d'un placebo (—○—) ou de rifampicine (—●—)

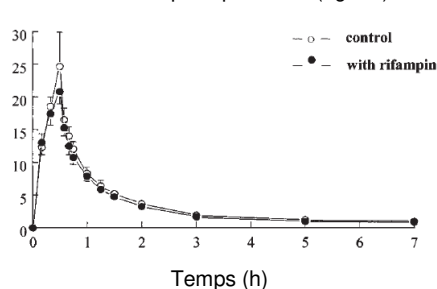
graphe a

Concentration principe actif T (ng/mL)



graphe b

Concentration principe actif T (ng/mL)



Les paramètres pharmacocinétiques du principe actif T après administration orale ou intraveineuse et traitement par la rifampicine sont indiqués dans la table ci-dessous :

	Voie orale		Voie intraveineuse	
	Contrôle	Avec Rifampicine	Contrôle	Avec rifampicine
AUC (0-infini) (ng.h/mL)	54,8	38,2	87,3	86,8
Tmax (min)	42	52		
Cmax (ng/mL)	5,4	2,6	24,0	20,9
Demi-vie (h)	56	54	58	53
U0-infini (mg)	0,523	0,364		

- 1) Pourquoi administrer la rifampicine 10 jours avant la prise du principe actif T ?
- 2) Calculer la biodisponibilité du principe actif T administré avec ou sans rifampicine.
- 3) Calculer en L/h la clairance totale du principe actif T par voie IV avec et sans rifampicine.
- 4) Calculer la clairance rénale du principe actif T administré per os, avec et sans rifampicine.
- 5) Calculer la fraction excrétée inchangée dans les urines. Conclure sur la voie principale d'élimination du principe actif
- 6) En vous aidant des données graphiques et des paramètres pharmacocinétiques, commenter l'interaction entre le principe actif T et la rifampicine selon la voie d'administration. Proposer un mécanisme d'interaction.