

université
PARIS-SACLAY

FACULTÉ DE
PHARMACIE

UE93

Exercices de Pharmacocinétique

Aurélie Barrail-Tran

aurelie.barrail-tran@universite-paris-saclay.fr

Septembre 2024

Conseils généraux

Bien lire l'énoncé

Formules

Unités +++

Matériel : calculatrice + règle + criterium + gomme...

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%.

- Dose = 50 mg
- Poids = 70 kg
- Voie orale / modèle monocompartimental / pas de retard à l'absorption → équation des concentrations en fonction du temps
- $T_{max} = 1h$
- $T_{1/2} = 15h$
- $V_d = 20L$
- $F_p = 99\%$
- $Q_H = 90 L/h$
- $H_t = 45\%$

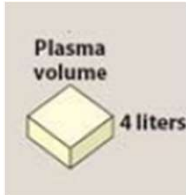
1) Commenter la valeur du volume de distribution

Volume de distribution $\rightarrow V_d = 20L$

- Faible
- $< 1L/kg$

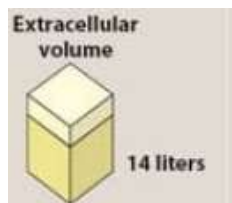
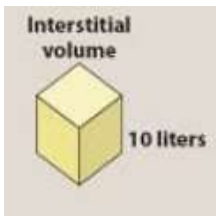
\rightarrow Faible distribution de ce médicament dans l'organisme

Taille relative des volumes liquidiens pour un organisme et volumes de distribution



Compartiment plasmatique : $V_d = 4 \text{ L}$

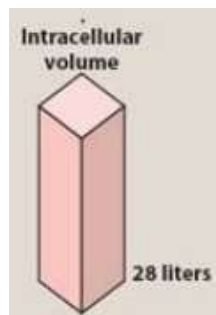
Molécules à haut PM et /ou fortement liées aux protéines plasmatiques Ex : Héparine ($V_d = 3-5 \text{ L}$)



Fluide extracellulaire : $V_d = 4-14\text{L}$

Médicaments de faible PM et très hydrophiles

Ex : atracuronium (11 L)



Fluide intracellulaire

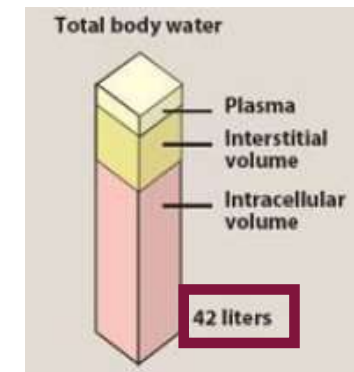
➤ $V_d = \text{vol de l'eau corporelle totale}$

Ex : alfentanyl 56 L

➤ $V_d > \text{vol de l'eau corporelle totale}$

Médicaments à forte diffusion et liaison tissulaire

Ex : fentanyl (280 L), digoxine (385 L)



2) Calculer la clairance hépatique de ce médicament

Clairance hépatique = Clairance totale

→ “médicament totalement éliminé par métabolisme hépatique”

$$Cl_T = k_e \cdot V_d$$

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

$$k_e = \frac{\ln 2}{15} = 0,0462/h$$

$$Cl_T = 0,0462 \times 20 = 0,924 \text{ L/h} = Cl_H$$

3) Estimer le coefficient d'extraction hépatique et interpréter sa valeur

$$Cl_H = Q_H \times E_H \rightarrow E_H = \frac{Cl_H}{Q_H}$$



Il faut comparer la clairance plasmatique à un débit plasmatique ou la clairance sanguine à un débit sanguin

$$Q_{H \text{ plasmatique}} = Q_{H \text{ sanguin}} \cdot (1 - Ht)$$

$$Q_{H \text{ plasmatique}} = 90 \cdot (1 - 0,45) = 49,5 \text{ L/h}$$

$$E_H = \frac{0,924}{49,5} = 0,019$$

$$E_H < 0,3$$

→ Clairance hépatique débit indépendante

→ Clairance dépendante de la fraction libre f_u et de la clairance intrinsèque : $Cl_H \approx f_u \times Cl_i$

Clairance hépatique

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

débit hépatique

Q_H sanguin
 $\approx 1,5L/min$
 $\approx 90L/h$

coefficient d'extraction
hépatique

$$E_H = \frac{fu \cdot Cl_{int}}{Q_H + fu \cdot Cl_{int}}$$

fu : fraction libre

Cl_{int} : clairance intrinsèque

= capacité métabolique

Cl_H sanguine



Cl_H plasmatique



Q_H plasmatique
= Q_H sanguin . (1 - Hématocrite)

Interprétation du coefficient d'extraction hépatique

$$E_H = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}}$$

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

Coefficient d'extraction fort

$$E_H \longrightarrow 1$$

$$E_H > 0.7$$

$$Cl_H \longrightarrow Q_H$$

Coefficient d'extraction faible

$$E_H \longrightarrow \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H}$$

$$E_H < 0.3$$

$$Cl_H \longrightarrow f_u \cdot Cl_{int}$$

4) La clairance de ce médicament est-elle impactée (Justifiez)
Par une diminution de concentrations des protéines plasmatiques ?
Par une association avec un bêta-bloquant
Par une association avec un inhibiteur du CYP3A4

$$E_H = \frac{0,924}{49,5} = 0,019 \quad < 0,3 \quad \rightarrow Cl_H \approx fu \times Cl_i$$

Si diminution de concentrations des protéines plasmatiques

- $f_u \uparrow$
- $Cl_H \uparrow$

Si association avec un bêta bloquant

- $Q_H \downarrow$
- Pas d'impact sur Cl_H

Si association à un inhibiteur du CYP3A4 : « Le médicament est éliminé exclusivement par métabolisme hépatique par le CYP3A4 »

- $Cl_i \downarrow$
- $Cl_H \downarrow$

5) Calculer la biodisponibilité absolue du comprimé

$$F = 1 - E_H$$

$$F = 1 - 0,019 = 0,981$$

→ 98,1%

6) Déterminer la concentration maximale Cmax

On ne connaît pas k_a et A dans l'équation.

Par simplification (en supposant k_a grand), on peut utiliser :

$$C_{\max} = C(t = T_{\max}) = \frac{F \text{ Dose}}{V_d} e^{-k_e T_{\max}}$$

$$C_{\max} = \frac{0,981 \times 50}{20} e^{-0,0462 \times 1} = 2,34 \text{ mg/L}$$

Exercice 2

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

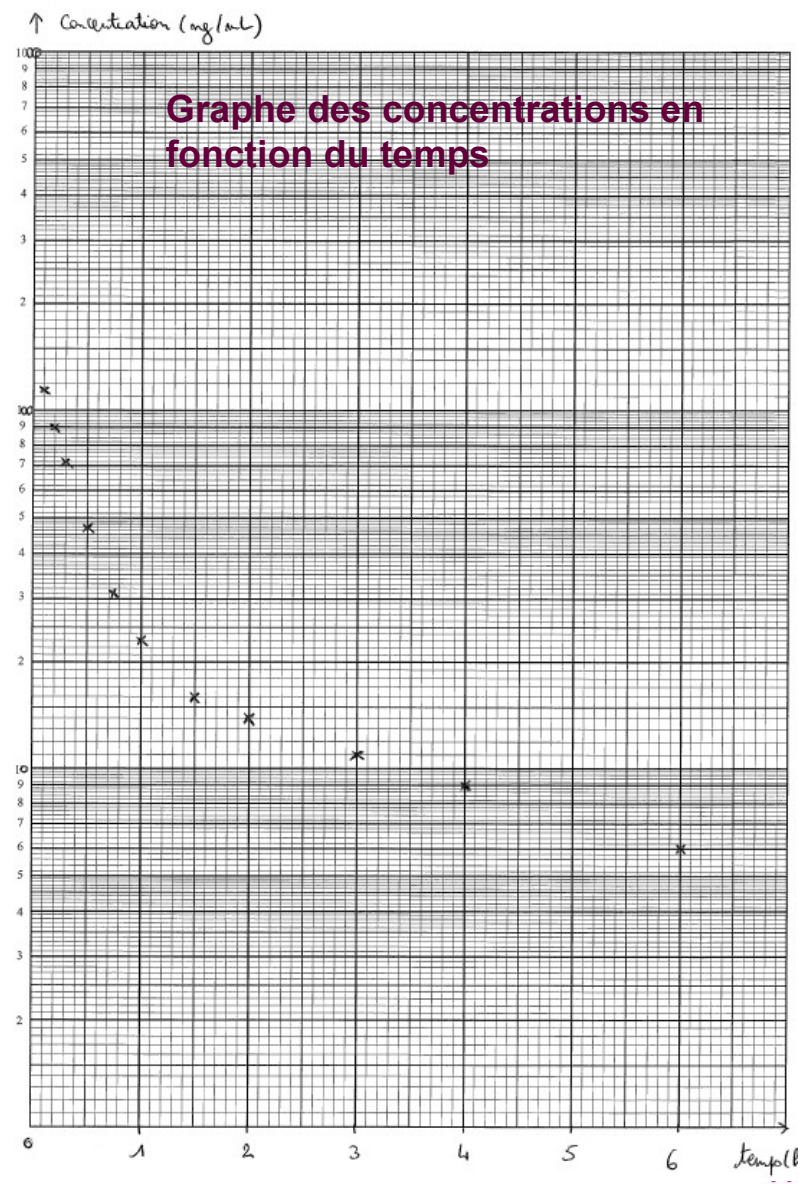
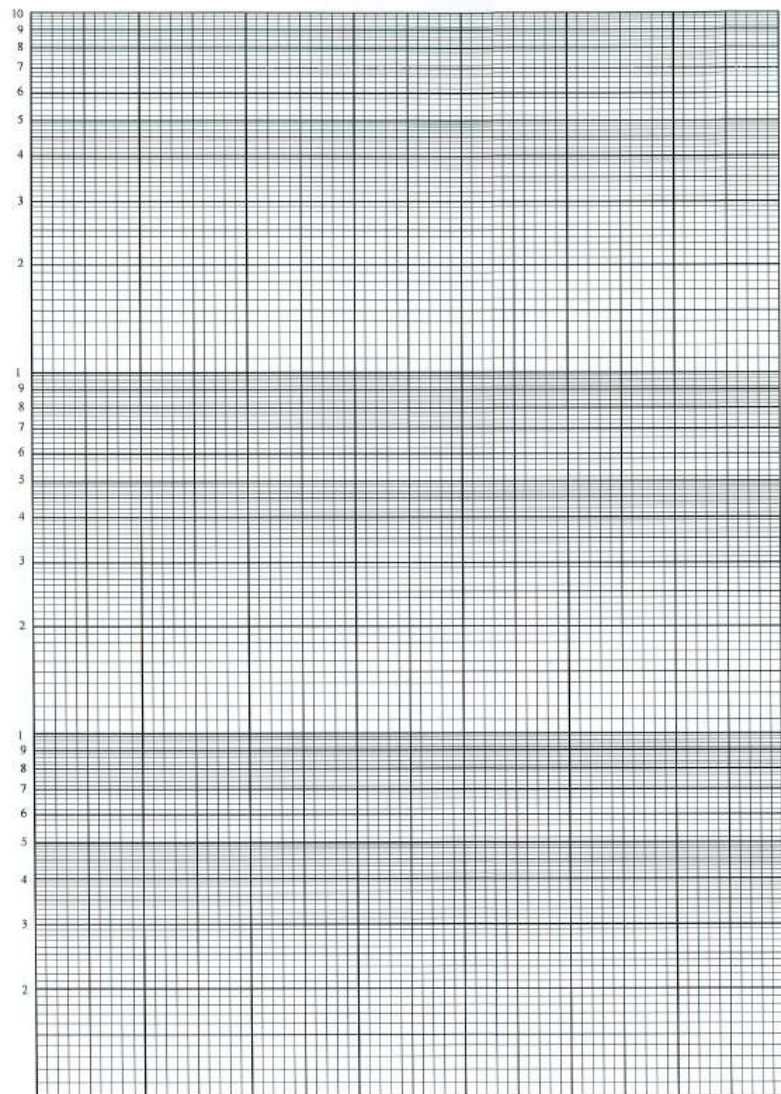
Temps (h)	Concentration (ng /mL)
0,1	116
0,2	90
0,3	72
0,5	47
0,75	31
1	23
1,5	16
2	14
3	11
4	9
6	6

1) Quelle est la voie d'administration de ce médicament ?

Uniquement de la décroissance des concentrations
→ Voie IV bolus

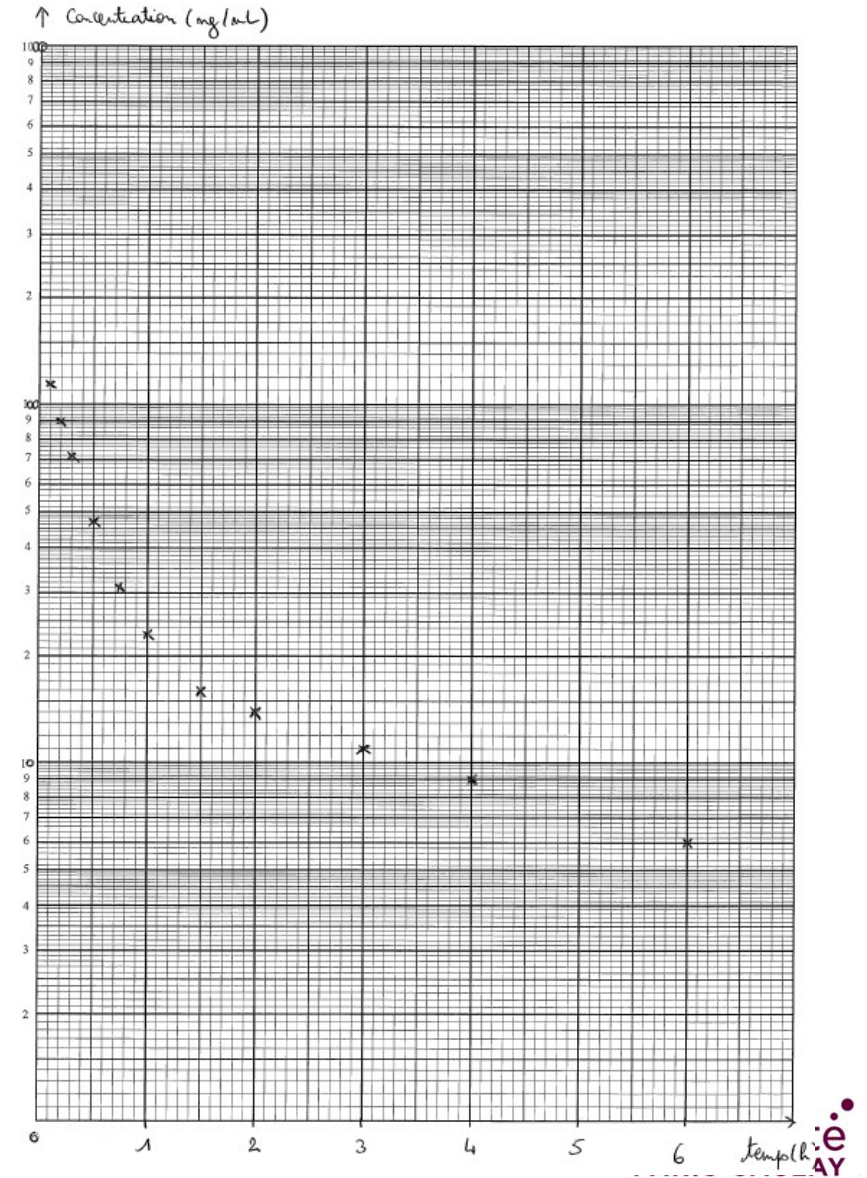
Temps (h)	Concentration (ng /mL)
0,1	116
0,2	90
0,3	72
0,5	47
0,75	31
1	23
1,5	16
2	14
3	11
4	9
6	6

Quel est le nombre de compartiments caractérisant cette cinétique ?



Quel est le nombre de compartiments caractérisant cette cinétique ?

2 phases de décroissance
→ 2 compartiments



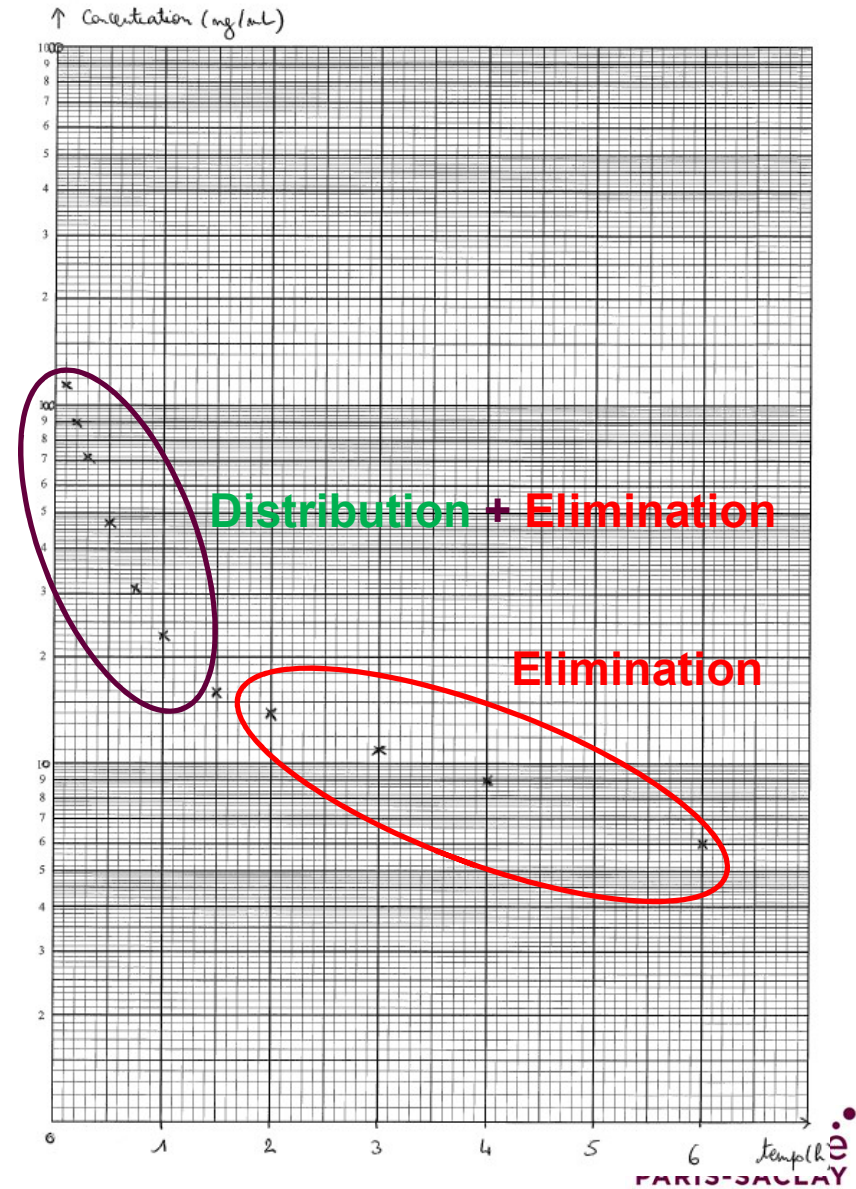
2) Déterminez l'équation des concentrations en fonction du temps

a) Identifier les phases sur le graphe

Voie IV bolus, 2 compartiments

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

- $A e^{-\alpha t}$ phase de distribution
- $B e^{-\beta t}$ phase d'élimination

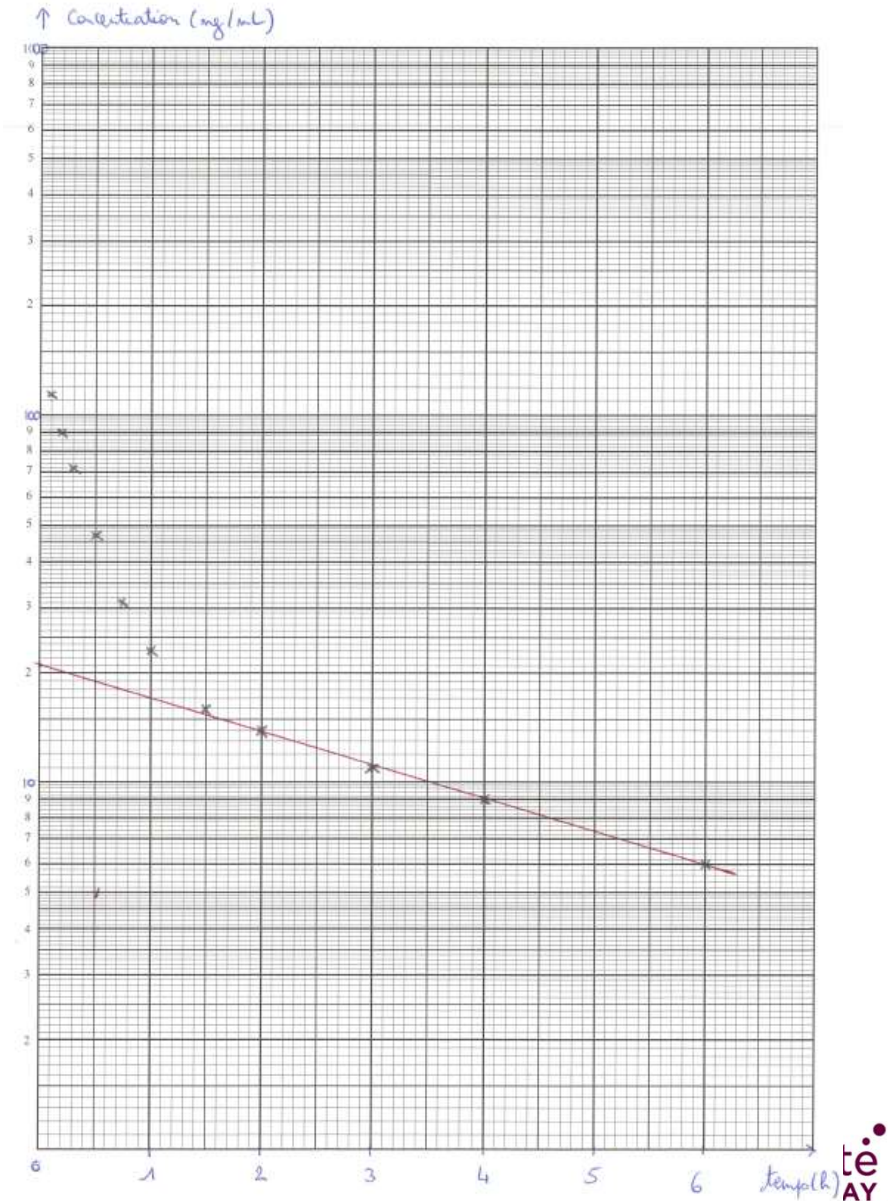


b) Déterminer les paramètres d'élimination $B e^{-\beta t}$

• **Déterminer B**

Par extrapolation à l'origine de la droite d'élimination :

$$B = 21 \text{ ng/mL}$$



- Détermination de β : 2 possibilités

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

- Calcul de la pente

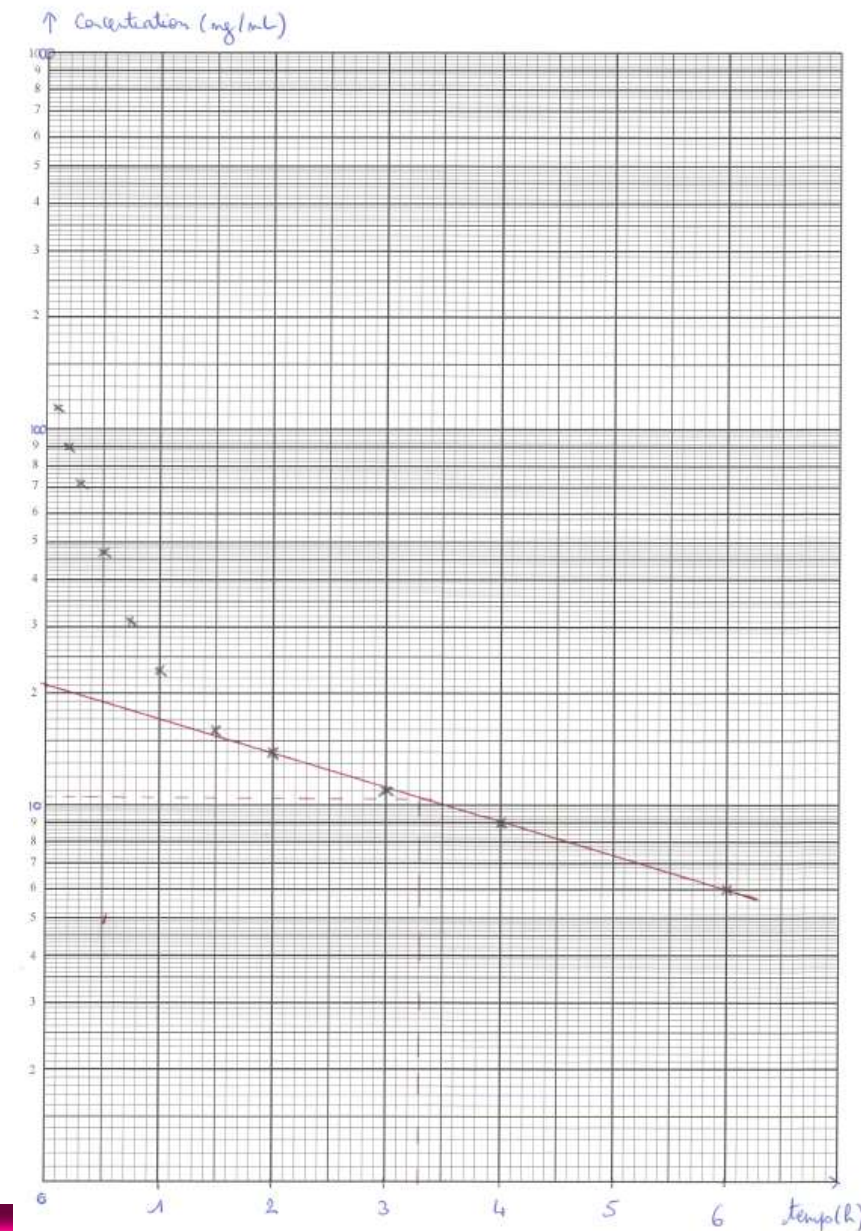
$$\beta = -\text{pente}$$

$$= - \frac{\ln(y_2) - \ln(y_1)}{x_2 - x_1} = - \frac{\ln(14) - \ln(6)}{2 - 6} = 0,21 /h$$

- Calcul du $T_{1/2\beta}$

$$T_{1/2\beta} = 3,3 \text{ h}$$

$$\beta = \frac{\ln 2}{T_{1/2\beta}} = 0,21 /h$$



c) Déterminer les paramètres de distribution $A e^{-\alpha t}$

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

Méthode des résidus

Temps (h)	C (ng/mL)	B exp(-beta t)	C – B exp(-beta t) = A exp(-alpha t)
0,1	116		
0,2	90		
0,3	72		
0,5	47		
0,75	31		
1	23		
1,5	16		

c) Déterminer les paramètres de distribution $A e^{-\alpha t}$

Méthode des résidus

Temps (h)	C (ng/mL)	B exp(-beta t)	C – B exp(-beta t) = A exp(-alpha t)
0,1	116	= $21 e^{-0.21 \times 0,1}$ = 20,6	= 116-20,6 = 95,4
0,2	90	20,1	69,9
0,3	72	19,7	52,3
0,5	47	18,9	28,1
0,75	31	17,9	13,1
1	23	17,0	6,0
1,5	16	15,3	0,7

C) Déterminer les paramètres de distribution $A e^{-\alpha t}$

- Déterminer A

Par extrapolation à l'origine de la droite de distribution

- $A = 120 \text{ ng/mL}$

- Détermination de α : 2 possibilités

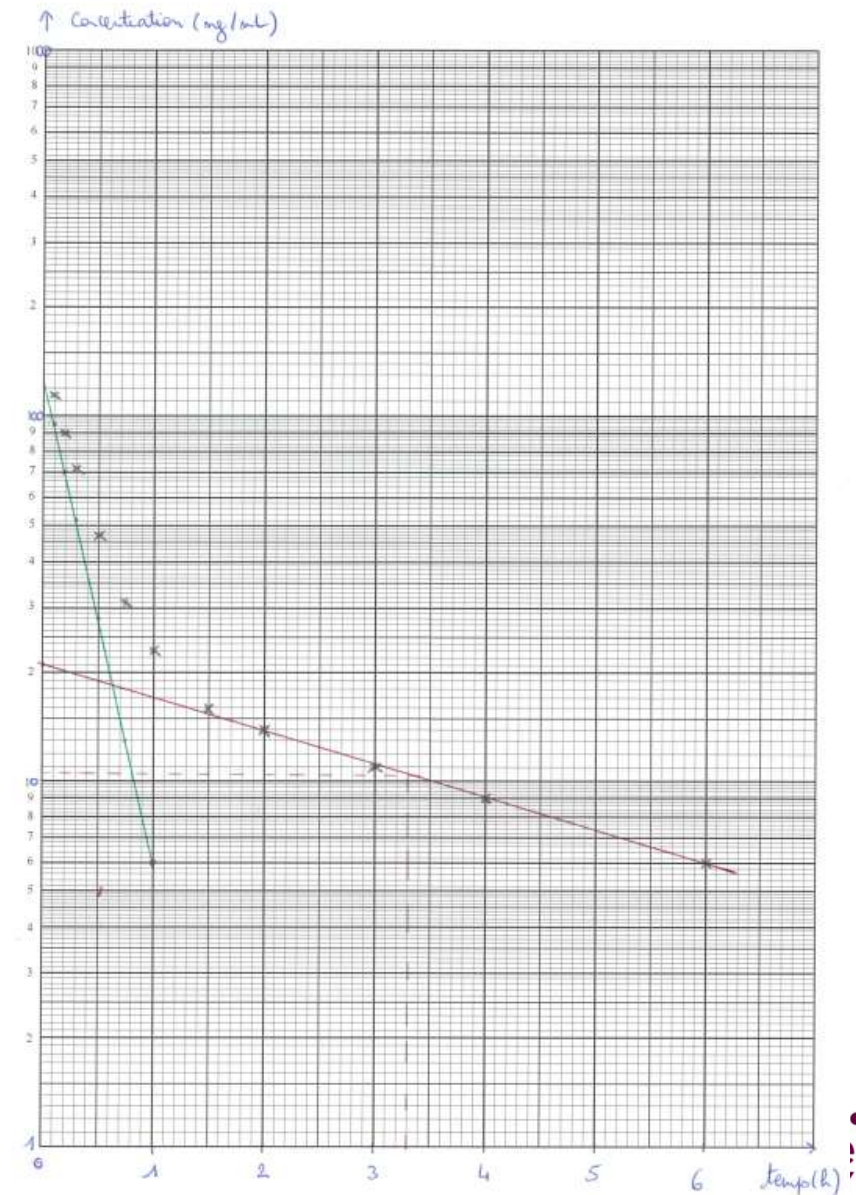
- Calcul de la pente

$$\alpha = -\text{pente} \\ = -\frac{\ln(y_2) - \ln(y_1)}{x_2 - x_1} = -\frac{\ln(95,4) - \ln(28,1)}{0,1 - 0,5} = 3,01 \text{ /h}$$

- Calcul du $T_{1/2\alpha}$

$$T_{1/2\alpha} = 0,25 \text{ h} \\ \alpha = \frac{\ln 2}{T_{1/2\alpha}} = 2,77 \text{ /h}$$

$$\rightarrow C(t) = 120e^{-2,77t} + 21e^{-0,21t}$$



3) Calculez l'aire sous la courbe

$$C(t) = 120e^{-2,77t} + 21e^{-0,21t}$$

Voie IV bolus, 2 compartiments

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$AUC = \frac{120}{2,77} + \frac{21}{0,21} = 143,3 \text{ ng.h/mL}$$

4) Calculez le volume de distribution initial

$$V_i = V_c = \frac{Dose}{A+B}$$

!! unités

$$V_i = \frac{2\,000\,000}{120+21} = 14184 \text{ mL} = 14 \text{ L}$$

5) Déterminez la clairance totale d'élimination et la constante d'élimination k_e

$$Cl_{\text{totale}} = \frac{F \text{ Dose}}{AUC} \quad \text{voie IV bolus } F=1$$

$$Cl_{\text{totale}} = \frac{2\,000\,000}{143,3} = 13956 \text{ mL/h} = 14 \text{ L/h}$$

$$Cl_{\text{totale}} = k_e V_C = k_e V_i$$

$$\rightarrow k_e = \frac{14}{14} = 1/\text{h}$$

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

$$C(t) = 91e^{-0,9t} + 74e^{-0,2t} - 165e^{-1,1t}$$

Phase de distribution (signe + et $0,9 > 0,2$)

Phase d'élimination (signe + et $0,2 < 0,9$)

Phase d'absorption (résorption) (signe -)

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.

b) Déterminez la biodisponibilité absolue de cette forme nasale

$$C(t) = 91e^{-0,9t} + 74e^{-0,2t} - 165e^{-1,1t}$$

$$C(t) = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} - C e^{-\gamma t} \quad \text{voie extravasculaire, 2 compartiments}$$

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} - \frac{C}{\gamma}$$

$$AUC = \frac{91}{0,9} + \frac{74}{0,2} - \frac{165}{1,1} = 321 \text{ ng.h/mL}$$

$$F = \frac{AUC_{nasale}}{AUC_{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{nasale}}$$

$$F = \frac{321}{143} \times \frac{2}{20} = 22\%$$

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 » ?

PK stationnaire = pas de modification au cours du temps des paramètres PK (Clairance, volume...)

Par ex : pas d'auto-inhibition ou d'auto-induction du métabolisme

2) Calculer la demi-vie d'élimination de cet antibiotique et son temps de résidence moyen. En déduire le temps d'atteinte de l'équilibre des concentrations.

Tau = τ = intervalle entre 2 administrations = 8h (3 fois/ j)

$C_{\max_{ss}} = 150 \text{ mg/L}$ $C_{\min_{ss}} = 0,5 \text{ mg/L}$

$$C_{\max_{ss}} = C_0 \times R$$

$$C_{\min_{ss}} = C_{\max_{ss}} e^{-ke\tau}$$

$$\rightarrow \frac{C_{\max_{ss}}}{C_{\min_{ss}}} = e^{ke\tau}$$

$$ke = \ln \left(\frac{C_{\max_{ss}}}{C_{\min_{ss}}} \right) / \tau$$

$$ke = \ln \left(\frac{150}{0,5} \right) / 8 = 0,713/h$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{ke}$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{0,713} = 0,97 \text{ h}$$

→ temps d'atteinte de l'équilibre : 5 à 7 demi-vies = 4,9 à 6,8 h après le début du traitement

$$\text{TRM} = \frac{1}{ke} \text{ (voie IV bolus monocompartimental)}$$

$$\text{TRM} = \frac{1}{0,713} = 1,4 \text{ h}$$

3) Calculer le rapport d'accumulation et commenter sa valeur

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_e \tau}}$$

$$R = \frac{1}{1 - e^{-0,713 \times 8}} = 1,003$$

R proche de 1 \rightarrow pas d'accumulation

4) Déterminer le volume de distribution et la clairance totale d'élimination

$$C_{ssmax} = C_0 R = \frac{Dose}{V_d} R$$

$$\rightarrow V_D = \frac{Dose}{C_{ssmax}} R$$

$$V_D = \frac{1000}{150} \times 1,003 = 6,7L$$

$$Cl = k_e V_d$$

$$Cl = 0,713 \times 6,7 = 4,8 \text{ L/h}$$

5) Déterminer l'aire sous la courbe 0-tau à l'équilibre

$$AUC_{ss,0 \rightarrow \tau} = AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{F \text{ Dose}}{Cl}$$

F= 1 IV bolus

$$AUC_{ss,0 \rightarrow \tau} = \frac{1000}{4,8} = 209,7 \text{ mg.h/L}$$

6) Déterminer la concentration moyenne à l'équilibre

$$C_{ss \text{ moy}} = \frac{AUC}{\tau}$$

$$C_{ss \text{ moy}} = \frac{209,7}{8} = 26,2 \text{ mg/L}$$

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) Calculer la demi-vie d'élimination

$$Cl = k_e Vd$$

$$\rightarrow k_e = \frac{Cl}{Vd}$$

$$k_e = \frac{0,5}{70} = 0,007/h$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{0,007} = 97h$$

2) Calculer la concentration à l'équilibre et le délai pour l'obtenir

$$C_{ss} = \frac{R_0}{cl}$$

$$C_{ss} = \frac{4}{0,5} = 8,0 \text{ mg/L}$$

Temps d'atteinte de la $C_{ss} = 5 \text{ à } 7 T_{1/2}$

Soit 485 à 679 j (20-28 j)

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.

Dose de charge nécessaire pour atteindre directement la concentration à l'équilibre et donc l'efficacité (sinon délai très important pour atteindre les concentrations à l'équilibre)

$$D_c = C_{ss} \times V_d$$

$$D_c = 8,0 \times 70 = 560 \text{ mg}$$

4) En l'absence de dose de charge, quelle serait la concentration

a) Fin de la 1^{ère} perfusion (de 30 min)

$$C(t) = C_{ss} (1 - e^{-ket})$$

$$C(t=0,5h) = 8,0 (1 - e^{-0,007 \times 0,5}) = 0,0285 \text{ mg/L}$$

b) Fin de la 1^{ère} journée (24h = 23,5h après arrêt de la perfusion)

$$C = C_{\text{findeperfusion}} e^{-ke t_{\text{postperfusion}}}$$

$$C = 0,0285 e^{-0,007 \times 23,5} = 0,0241 \text{ mg/L}$$

c) Fin de la 2^{ème} perfusion (24 h après arrêt de la 1^{ère} perfusion ou 0,5 h après fin de la 1^{ère} journée)

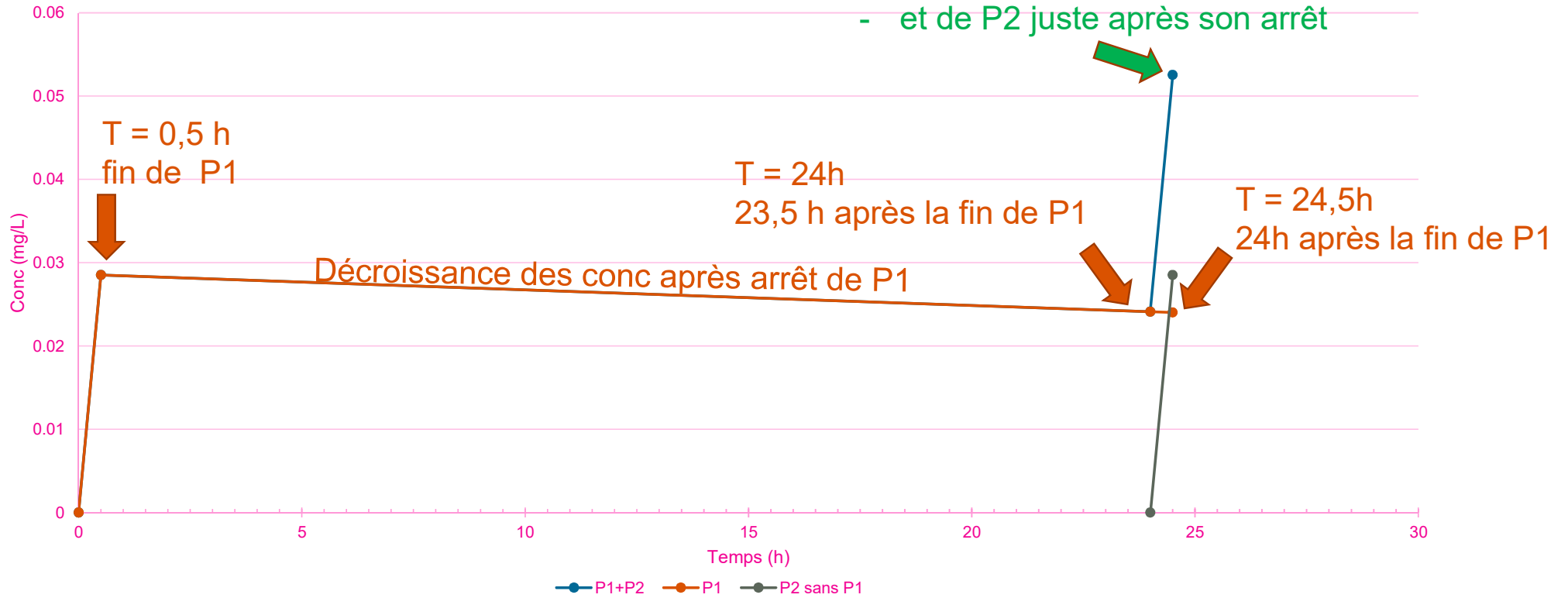
$$C = C_{\text{restante 1ère perfusion}} + C_{\text{fin2èmeperfusion}}$$

$$C_{\text{restante 1ère perfusion}} = C_{\text{finde1èreperfusion}} e^{-ke \times 24} = 0,0285 e^{-0,007 \times 24} = 0,0240 \text{ mg/L}$$

$$\text{Ou} \quad = C_{\text{finde1èrejournée}} e^{-k \times 0,4} = 0,0241 e^{-0,007 \times 0,5} = 0,0240 \text{ mg/L}$$

$$C = 0,0240 + 0,0285 = 0,0525 \text{ mg/L}$$

T = 24,5h
Somme des conc issues de
- P1, 24h après son arrêt
- et de P2 juste après son arrêt



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

1) Quel est le nombre de compartiments caractérisant cette cinétique ? Identifiez les différentes phases

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

Nombre de compartiment = nombre de phases de décroissance

→ 1 compartiment

$44 e^{-0,25 t}$ → élimination

$- 44 e^{-0,82 t}$ → absorption

$$C(t) = A e^{-k_{el} t} - A e^{-k_{ab} t}$$

2) Y a-t-il un retard à l'absorption ? Justifiez

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

$$C(t) = A e^{-k_1 t} - A e^{-k_2 t}$$

$$A=A$$

→ pas de Tlag

À $t=0$, $C = 0$

3) Déterminez le Tmax

$$C(t) = 44 e^{-0,25 t} - 44 e^{-0,82 t} \quad C(t) = A e^{-k_e t} - A e^{-k_a t}$$

$$T_{\max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_e}\right)}{k_a - k_e}$$

$$T_{\max} = \frac{\ln\left(\frac{0,82}{0,25}\right)}{0,82 - 0,25} = 2,1 \text{ h}$$

4) Déterminez la demi-vie d'élimination, l'aire sous la courbe, la clairance totale d'élimination et le volume de distribution

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

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{0,25} = 2,8 \text{ h}$$

$$AUC = \frac{A}{k_e} - \frac{A}{k_a}$$

$$AUC = \frac{44}{0,25} - \frac{44}{0,82} = 122,3 \text{ mg.h/L}$$

$$Cl = \frac{F \text{ dose}}{AUC}$$

$$Cl = \frac{0,92 \times 400}{122,3} = 3,0 \text{ L/h}$$

$$V_d = \frac{Cl}{k_e}$$

$$V_d = \frac{3,0}{0,25} = 12,0 \text{ L}$$

5) Déterminez la fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines. En déduire la clairance rénale et la voie principale d'élimination

$$f_e = \frac{U_{\text{infini}}}{F \text{ Dose}}$$

$$U_{24h} = U_{\text{infini}} \text{ car temps de recueil (24h) } > 7 \text{ demi-vies (8,6)}$$

$$U_{24h} = U_{\text{infini}} = 1,6 \times 218 = 348,8 \text{ mg}$$

$$f_e = \frac{348,8}{0,92 \times 400} = 94,8\%$$

$$\text{Clr} = f_e \text{ Clt}$$

$$\text{Clr} = 0,948 \times 3$$

$$\text{Clr} = 2,85 \text{ L/h}$$

$$\text{ou } \text{Clr} = \frac{U_{\text{infini}}}{\text{AUC}_{\text{infini}}} \text{ Clr} = \frac{348,8}{122,3}$$

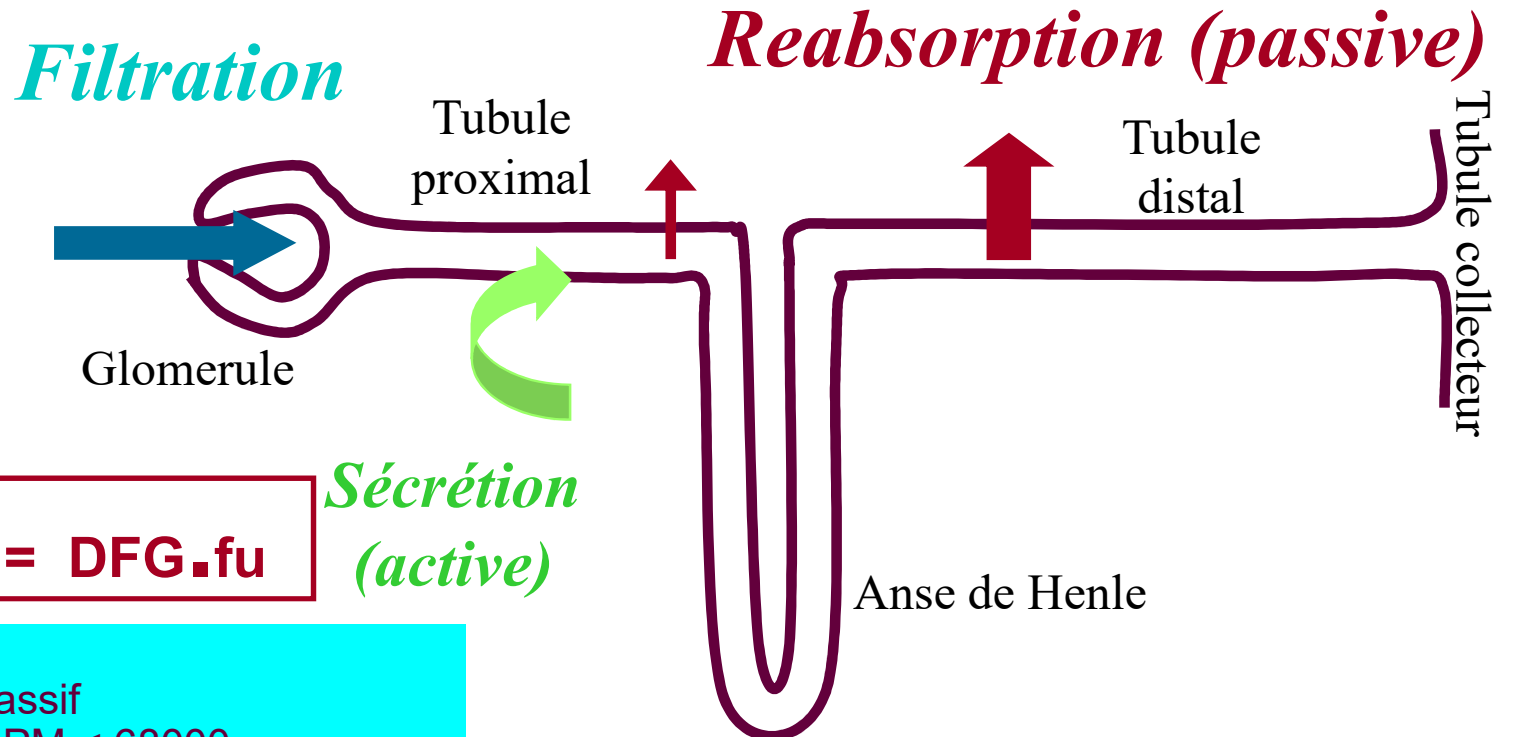
Un recueil des urines est réalisé pendant 24 heures et donne les résultats suivants :
volume d'urines émises = 1600 mL et
concentration du médicament dans les urines :
218 mg /L.

Voie rénale majoritaire

6) Quels sont les mécanismes subis par le médicament au niveau rénal ?

La clairance rénale

$$Cl_R = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$$



Filtration

Reabsorption (passive)

Glomerule

Tubule proximal

Tubule distal

Tubule collecteur

Sécrétion (active)

Anse de Henle

$$Cl_{\text{filtration}} = DFG \cdot fu$$

Ultrafiltration
Mécanisme passif
Molécules de PM < 68000
Seule la **fraction libre** est filtrée

Mécanismes subis par le médicament au niveau rénal

$$Cl_R = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$$

- 1) Calculer la clairance rénale du médicament : Cl_R
- 2) Calculer la clairance de filtration glomérulaire du médicament

$$Cl_{FG} = DFG \cdot fu$$

DFG estimé par la clairance de la créatinine

- 3) Comparer Cl_R et Cl_{FG}

$Cl_R > Cl_{FG} \rightarrow$ FG + sécrétion tubulaire (si réab, négligeable)

$Cl_R < Cl_{FG} \rightarrow$ FG – réabsorption tubulaire (si sécrétion, négligeable)

$Cl_R = Cl_{FG} \rightarrow$ FG uniquement

ou FG + sécrétion tubulaire – réabsorption qui se compensent

6) Quels sont les mécanismes subis par le médicament au niveau rénal ?

$$Cl_r = Cl_{FG} + Cl_{ST} - Cl_{reab}$$

$$Cl_{FG} = f_u DFG$$

DFG estimé par la clairance de la créatinine = 120 mL/min = 7,2 L/h

$$F_p = 18 \% \rightarrow f_u = 82\%$$

$$Cl_{FG} = 0,82 \times 7,2 = 5,90 \text{ L/h}$$

$$Cl_r = 3,0 \text{ L/h} < Cl_{FG} = 5,90 \text{ L/h}$$

→ Filtration glomérulaire + réabsorption tubulaire

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.

$$k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

$$k_e = \frac{\ln 2}{5,2} = 0,133 \text{ /h}$$

IV bolus monocompartimental

$$C(t) = C_0 e^{-k_e t}$$

$$AUC = \frac{C_0}{k_e}$$

$$AUC = \frac{3,3}{0,133} = 24,76 \text{ mg} \times \text{h/L}$$

$$V_d = \frac{D}{C_0}$$

$$V_d = \frac{250}{3,3} = 75,8 \text{ L}$$

$$Cl_T = k_e V_d$$

$$Cl_T = 0,133 \times 75,8 = 10,1 \text{ L/h}$$

2) Déterminer la clairance rénale d'élimination et la fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines. En déduire la voie principale d'élimination.

$$Cl_R = \frac{UV}{P}$$

U = concentration urinaire = 130 mg/L

V = débit urinaire = $0,24/2 = 0,12$ L/h

P = concentration plasmatique au milieu de l'intervalle de recueil
= $C(t=4h) = C_0 e^{-k_e \times t} = 3,3 e^{-0,133 \times 4} = 1,94$ mg/L

$$Cl_R = \frac{130 \times 0,12}{1,94} = 8,06 \text{ L/h}$$

$$f_e = \frac{Cl_R}{Cl_T}$$

$$f_e = \frac{8,06}{10,1} = 79,8\% \rightarrow \text{voie rénale majoritaire}$$

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.

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

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

Dose (mg)	125	500	250
AUC (mg.h/L)	12	50	25

Cinétique linéaire : AUC et dose proportionnelles

Méthodes de calcul de la clairance rénale selon les données disponibles

- Temps de recueil > 5-7 t_{1/2} : U_{infini}

- $f_e = \frac{U_{\text{infini}}}{F \text{ Dose}}$

- $\text{Clr} = f_e \text{ Clt}$ ou $\text{Clr} = \frac{U_{\text{infini}}}{\text{AUC}_{\text{infini}}}$

- Temps de recueil < 5-7 t_{1/2} : U_{infini}

- Recueil de 0 (temps de l'administration) à x heures : U_{0-x}

- $\text{Clr} = \frac{U_{0-x}}{\text{AUC}_{0-x}}$

- avec $\text{AUC}_{0-x} = \text{AUC}_{\text{infini}} - \text{AUC}_{x-\text{infini}} = \text{AUC}_{\text{infini}} - \frac{C_x}{\text{dernière pente d'élimination}}$ (cf méthode des trapèzes)

- Il faut cependant que x soit dans la phase d'élimination pure (si modèle bicompartimental)

- Recueil de xh à yh (recueil court)

$$\text{Cl}_R = \frac{U V}{P}$$

U = concentration urinaire

V = débit urinaire (volume recueilli pendant le temps de recueil / temps de recueil)

P = concentration plasmatique au milieu de l'intervalle de recueil (temps = (x+y)/2)

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 α -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 ?

- « 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. »

→ Faible F

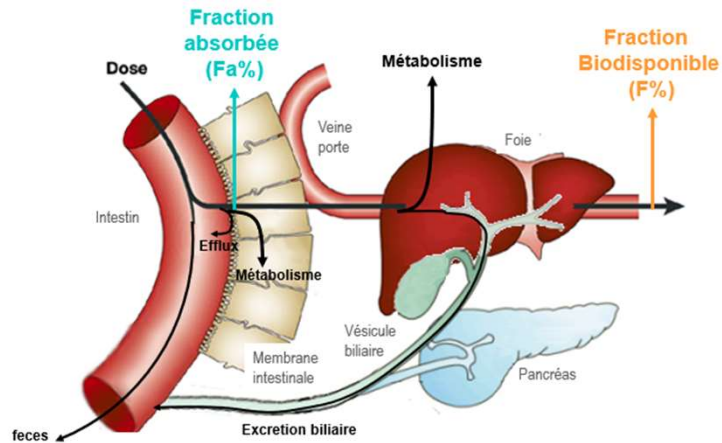
1) Commentez la biodisponibilité du tacrolimus. Comment pouvez-vous l'expliquer ?

• Hypothèses

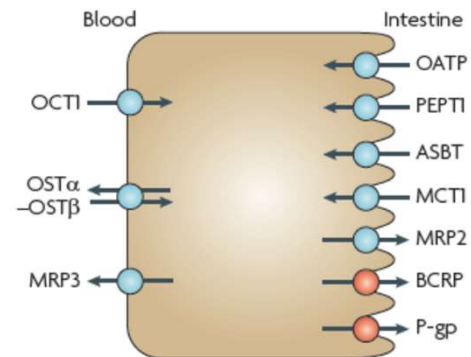
- Métabolisme : le tacrolimus est **largement métabolisé dans le foie** (principalement par le **cytochrome P450-3A4**) et dans la **paroi intestinale**. Plusieurs métabolites ont été identifiés mais un seul présente in vitro une activité immunosuppressive similaire à celle du tacrolimus, les autres 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**.

→ Fort effet de 1^{er} passage (EPP) hépatique et intestinal (CYP3A4)

→ Absorption limitée au niveau des entérocytes (Pgp)



a Intestinal epithelia



Pgp : présente notamment au niveau intestinal → protéine d'efflux réduisant l'absorption

2) Commentez les valeurs du volume de distribution

- « 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 α -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. »
- Vd plasmatique = 1300 → Forte distribution du tacrolimus
- Vd sanguin = 47,6 L
- Car fort tropisme intra-erythrocytaire (20 pour 1)

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.

- **Variabilité inter-individuelle de la PK**
 - « Absorption : l'absorption du tacrolimus est variable. »
 - « Une grande variabilité de la biodisponibilité, de la clairance corporelle totale et de la demi-vie a été observée dans des études cliniques. »
- **Relation PK/PD : corrélation entre concentrations sanguines résiduelles et efficacité**
 - « Il existe une excellente corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles à l'état d'équilibre et l'efficacité thérapeutique. »
- **ET ... faible marge thérapeutique**

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.

- Forte liaison aux érythrocytes (rapport 20/1)
→ Dosage sur le sang total

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 ?

Prélèvement à réaliser :

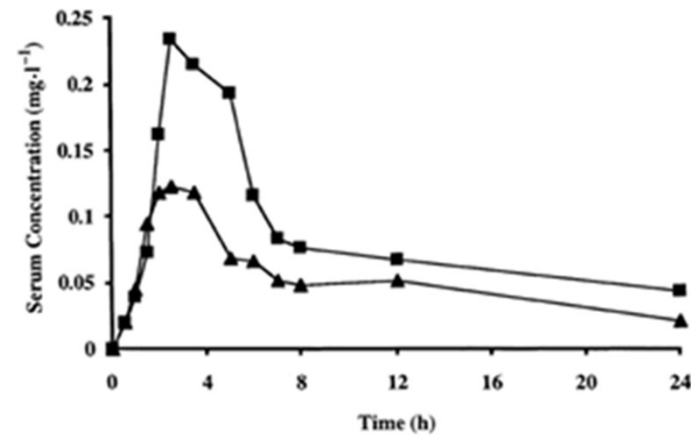
- **En résiduel** = juste avant la prise
 - Car « excellente corrélation entre les concentrations sanguines résiduelles à l'état d'équilibre et l'efficacité thérapeutique »
- **A l'état d'équilibre** = atteint en 5 (à 7) demi-vies (12h) après initiation du traitement ou changement de dose
 - Soit 2,5 jours

6) Pour quelle raison les associations suivantes sont-elles contre-indiquées ?
association tacrolimus – rifampicine ?
association tacrolimus – ritonavir ?

- Tacrolimus substrat du CYP3A4 et de la Pgp
- Rifampicine
 - = fort inducteur du CYP3A4 et de la Pgp
 - ↑ EPPh et i, ↓ absorption, ↑ métabolisme du tacrolimus
 - Risque : sous-dosage du tacrolimus → inefficacité
- Ritonavir
 - = fort inhibiteur du CYP3A4 et de la Pgp
 - ↓ EPPh et i, ↑ absorption, ↓ métabolisme du tacrolimus
 - Risque : sur-dosage en tacrolimus → toxicité (notamment rénale +++)

Exercice 8

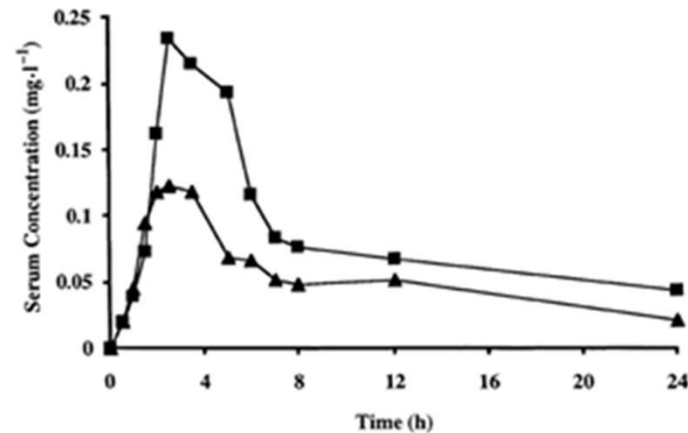
- Deux pharmacocinétiques complètes sur 24 heures, à un mois d'intervalle, sont réalisées chez un même volontaire sain (23 ans, 62 kg) après administration unique d'une gélule de 100 mg d'itraconazole :
 - à J0 : courbe en triangle, itraconazole administré avec de l'eau
 - à M1 : courbe en carré, itraconazole 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?

- Graphiquement :

- C_{max}
- AUC

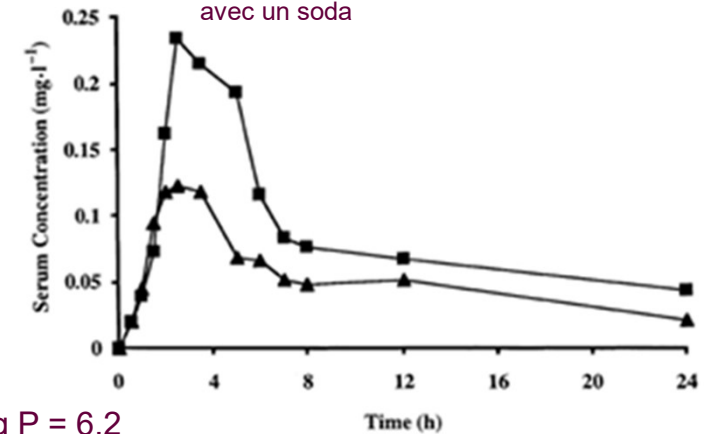


- à J0 : courbe en triangle, itraconazole administré avec de l'eau
- à M1 : courbe en carré, itraconazole administré avec un soda

2) Quelle(s) hypothèse(s) pouvez-vous formuler pour expliquer ces différences ?

- ↑ absorption ?
 - Prise de la gélule avec un liquide acide pour augmenter sa solubilité (ex : coca, vitamine C)
- Erreur de prise ?
 - Par ex : double dose
- Association avec un inhibiteur du CYP3A4 (médicament, pamplemousse) ?
 - mais pas d'effet sur l'élimination donc peu probable...

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



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

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

$$F = \frac{AUC_{SB}}{AUC_G} \times \frac{Dose_G}{Dose_{SB}}$$

$$F = \frac{1,8}{1,2} = 1,5 = 150\%$$

↑ 50% de la F de la solution buvable par rapport à la gélule
→ itraconazole déjà solubilisé dans la suspension
(solubilisation = 1 des facteurs limitants l'absorption)

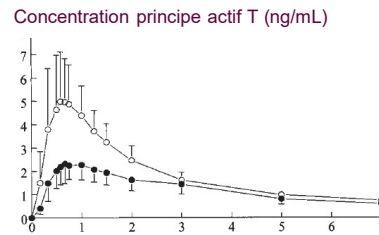
Exercice 9

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 :

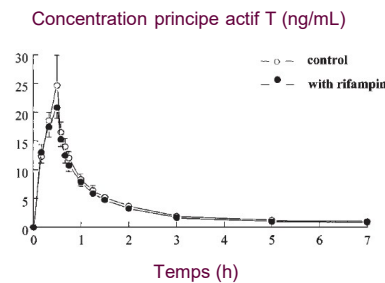
- étude randomisée, en cross-over, avec deux périodes d'étude séparées de 12 semaines.
- administration unique par voie orale ou intra-veineuse de 1 mg de principe actif T, après administration de rifampicine (600 mg par jour pendant 10 jours) ou de placebo.
- prélèvements sanguins avant et après l'administration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

Evolution des concentrations plasmatiques du principe actif T en fonction du temps

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



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



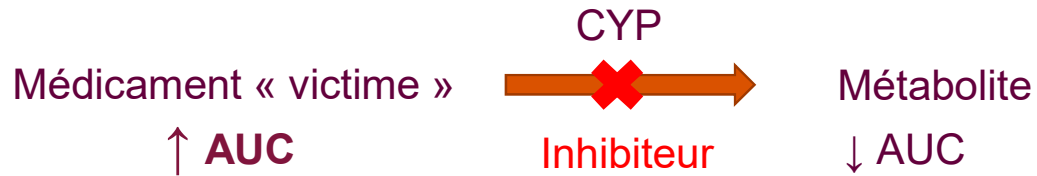
Paramètres PK du principe actif T après administration orale ou intraveineuse et traitement par la rifampicine

	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 ?

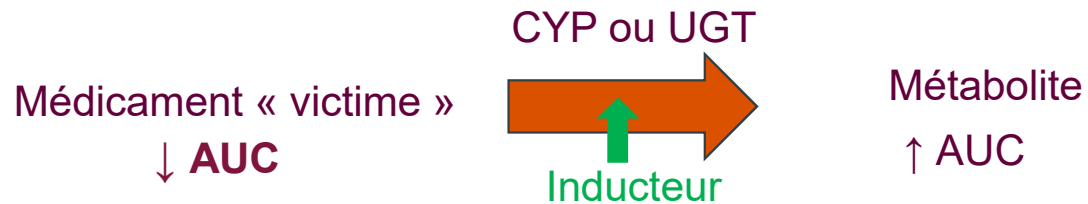
- Rifampicine → Inducteur enzymatique
 - induction lente = synthèse d'enzymes
 - a minima 7 jours pour que l'induction soit visible

Rappels : interactions au niveau du métabolisme



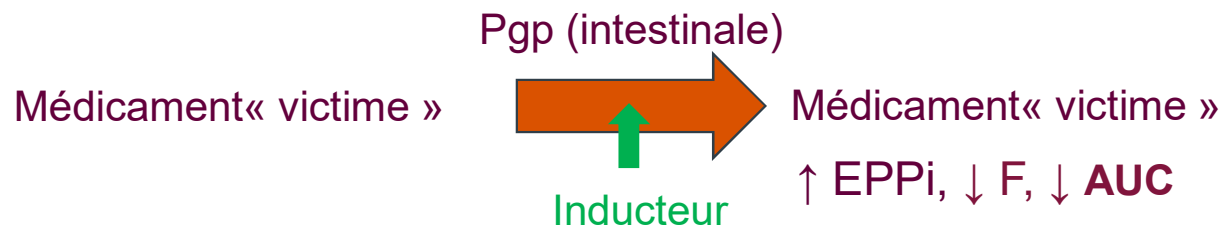
Inhibition

Par compétition ou fixation
Délai d'apparition : immédiat
Délai de disparition : selon la $t_{1/2}$ de l'inhibiteur



Induction

Synthèse enzymatique ou de transporteurs
Délai d'apparition : 10-21 jours
Délai de disparition : lent et graduel selon turn-over des enzymes/transporteurs et la $t_{1/2}$ de l'inducteur



2) Calculer la biodisponibilité du principe actif T administré avec ou sans rifampicine

$$F = \frac{AUC_{PO}}{AUC_{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{PO}}$$

	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		

Sans Rifampicine : $F = \frac{54,8}{87,3} = 0,628 = 62,8\%$

Avec Rifampicine : $F = \frac{38,2}{86,8} = 0,440 = 44,0\%$

3) Calculer en L/h la clairance totale du principe actif T par voie IV avec et sans rifampicine.

$$Cl_T = \frac{FDose}{AUC} \quad \text{Par voie IV, F=1}$$

/!\ unités

- Dose = 1 mg = 1000 µg
- AUC en ng.h/mL = µg.h/L

$$\text{Avec R : } Cl_T = \frac{1000}{87,3} = 11,5 \text{ L/h}$$

$$\text{Sans R : } Cl_T = \frac{1000}{86,7} = 11,5 \text{ L/h}$$

	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		

4) Calculer la clairance rénale du principe actif T administré per os, avec et sans rifampicine

$$Cl_R = \frac{U_\infty}{AUC}$$

Unités

- U_∞ en mg à convertir en μg (x 1000)
- AUC en $\text{ng.h/mL} = \mu\text{g.h/L}$

$$\text{Avec R : } Cl_R = \frac{364}{38,2} = 9,5 \text{ L/h}$$

$$\text{Sans R : } Cl_R = \frac{523}{54,8} = 9,5 \text{ L/h}$$

	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		

5) Calculer la fraction excrétée inchangée dans les urines. Conclure sur la voie principale d'élimination du principe actif

$$f_e = \frac{U_\infty}{F \text{ Dose}} = \frac{Cl_R}{Cl_T}$$

$$\text{Avec R : } f_e = \frac{0,364}{0,44} = 82,7\%$$

$$\text{Sans R : } f_e = \frac{0,523}{0,628} = 83,2\%$$

Voie rénale majoritaire

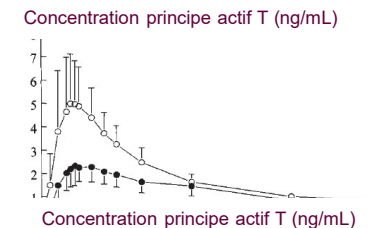
6) En vous aidant des données graphiques et des paramètres pharmacocinétiques, commenter l'interaction entre le principe actif T et la rifampicine selon la voie d'administration. Proposer un mécanisme d'interaction

- Pas de modification des paramètres d'élimination de T
 - $\cong t_{1/2}, Cl_T, Cl_R, fe$
- Pas d'impact de la rifampicine sur T administré par voie IV
 - $\cong AUC, C_{max}, \text{demi-vie}, Cl_T, Cl_R$
- Impact uniquement si T administré par voie orale
 - $\downarrow AUC, C_{max}, U_{\text{infini}}, F$
- Interaction ?
 - au niveau de l'absorption
- Rifampicine = inducteur enzymatique (CYP, UGT, transporteurs : pgP ...)
 - EPP par métabolisme peu probable car élimination principalement rénale
 - EPP liée aux transporteurs

→ Hypothèse : T est substrat de la Pgp

	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		
F (%)	62,8	44		
Cl _t (L/h)			11,5	11,5
Cl _R (L/h)			9,5	9,5
Fe (%)			82,7	83,2

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



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

