

UE 18 – ED PK

Asok RAJKUMAR

asok.rajkumar@aphp.fr

Assistant Hospitalo-Universitaire (AHU)

2024-2025

Exercice 1

Un patient pesant 70 kg est traité par un principe actif B par voie intraveineuse, à la dose de 3 mg/kg/24h, répartie en deux prises ($t = 12h$). Dans ces conditions, la cinétique obtenue est d'ordre 1 et monocompartimentale. Chez ce patient, la constante d'élimination (k_e) est égale à $0,173 \text{ h}^{-1}$ et le volume de distribution (V_d) du principe actif B est de 0,2 L/kg.

Exercice 1

Un patient pesant **70 kg** est traité par un principe actif B par **voie intraveineuse**, à la **dose de 3 mg/kg/24h**, répartie en **deux prises (t = 12h)**. Dans ces conditions, la **cinétique obtenue est d'ordre 1 et monocompartimentale**. Chez ce patient, la constante d'élimination (**ke**) est égale à **0,173 h⁻¹** et le volume de distribution (**Vd**) du principe actif B est de **0,2 L/kg**.

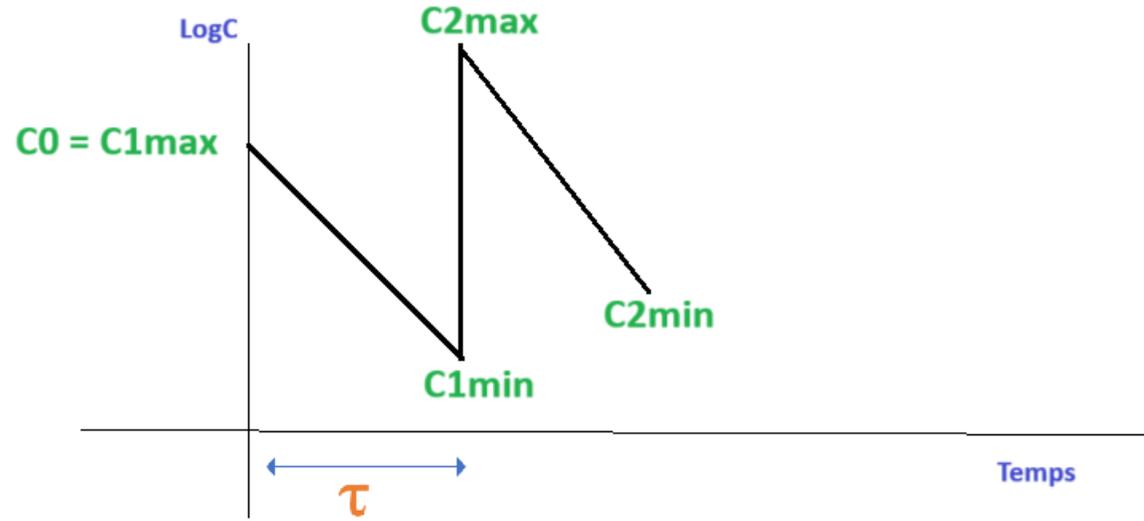
1/ Calculer les concentrations maximales et minimales obtenues à l'équilibre ($C_{ss \text{ max}}$ et $C_{ss \text{ min}}$)

1/ Calculer les concentrations maximales et minimales obtenues à l'équilibre (C_{ss} max et C_{ss} min)

Dose totale administrée
= 3mg/kg/24h

Nombre d'administration : 2
 $\tau = 12h$

Dose par prise = 1,5mg/kg
 $K_e = 0,173 h^{-1}$
 $V_d = 0,2 L/kg$



C_{ss}max : concentration maximale à l'état d'équilibre
R : Facteur d'accumulation

$$C_{ssmax} = C_0 \times R$$
$$R = 1 / (1 - e^{-k_e \tau})$$

$$C_{ssmin} = C_{ssmax} e^{-k_e \tau}$$

A.N :

$$C_{ssmax} = C_0 \times R = (D_0/V_d) \times R$$
$$= (1,5/0,2) \times (1 / (1 - e^{-0,173 \times 12}))$$
$$= 8,58 \text{ mg/L}$$

$$C_{ssmin} = 8,58 \times e^{-0,173 \times 12}$$
$$= 1,08 \text{ mg/L}$$

2/La zone thérapeutique du principe actif B étant comprise entre 2 et 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, conclure sur le profil thérapeutique

- $C_{ss\max} = 8,58 \text{ mg/L}$
- $C_{ss\min} = 1,08 \text{ mg/L}$

2/La zone thérapeutique du principe actif B étant comprise entre 2 et 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, conclure sur le profil thérapeutique

Cssmin en dessous de la ZT (2-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ = mg/L)

3/ Pour atteindre plus rapidement le niveau d'équilibre, il est possible d'administrer une dose de charge (DC) suivie de la dose d'entretien (DE). Calculer DC et DE et conclure sur l'intérêt potentiel de cette stratégie.

3/ Pour **atteindre plus rapidement le niveau d'équilibre**, il est possible d'administrer une dose de charge (DC) suivie de la dose d'entretien (DE). Calculer DC et DE et conclure sur l'intérêt potentiel de cette stratégie.

On veut $C_0 = C_{SS\ max} = 8,58\text{mg/L}$

$$DC = C_{ss\max} \times V_d = 8,58 \times 0,2 = 1,7 \text{ mg/kg}$$

$$DC = DE \times R \text{ soit } DE = DC/R \text{ et } R = 1,143$$

$$DE = 1,7/1,143 = 1,5 \text{ mg/kg}$$

On obtient plus rapidement les C_{ss} , mais la $C_{ss\min}$ reste inchangée

4/ Quel(s) paramètre(s) peut-on modifier pour que la concentration à l'équilibre oscille à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique ? Le(s) calculer et conclure sur l'intérêt et/ou la faisabilité de cette (ces) stratégie(s).

Plusieurs stratégies :

Modifier D pour que $C_{ssmin} = 2$ mg/L ? $\tau = 12H$

$$C_{ssmin} = (D/Vd) \times (R \times e^{-ke\tau})$$

$$\text{Donc } D = (C_{ssmin} \times Vd) / (R \times e^{-ke\tau})$$

A.N. :

$$D = (2 \times 0,2) / 1,143 \times e^{-(0,173 \times 12)}$$

soit **D = 2,8 mg/kg/12h**

Mais à cette dose,

$$C_{ssmax} = C_{ssmin} / e^{-ke\tau} = 2 / e^{-(0,173 \times 12)} \rightarrow$$

$$C_{ssmax} = 16 \text{ mg/L} > ZT$$

Modifier τ pour que

$C_{ssmin} = 2\text{mg/L}$ et $C_{ssmax} = 10\text{mg/L}$?

$$C_{ssmin} = C_{ssmax} \cdot e^{-ke\tau}$$

$$\text{A.N. : } 2 = 10 \times e^{-(0,173 \times \tau)}$$

$$0,2 = e^{-(0,173 \times \tau)}$$

$$\ln 0,2 = -0,173 \times \tau$$

$$\tau = 1,61/0.173 = \mathbf{9,3 \text{ h}}$$

En pratique : difficile !

Modifier τ et la D :

Pour $\tau = 8h$, et $C_{ssmin} = 2\text{mg/L}$ alors

$$D = (C_{ssmin} \times Vd) / (R \times e^{-ke\tau})$$

$$\mathbf{R = 1 / (1 - e^{-ke\tau}) = 1,334}$$

$$C_{ssmin} = (D/Vd) \times R \times e^{-ke\tau}$$

$$\text{Soit } D = (C_{ssmin} \times Vd) / R \times e^{-ke\tau}$$

A.N :

$$D = (2 \times 0,2) / (1,334 \times e^{-0,173 \times 8}) = \mathbf{1,20 \text{ mg/kg toutes les 8h}}$$

$$\text{Donc } C_{ssmax} = (D/Vd) \times R$$

$$= (1,2 / 0,2) \times 1,334 = \mathbf{8\text{mg/L}}$$

Exercice 2

Le bromopride est un principe actif anti-émétique proche chimiquement du métoclopramide. Après l'administration d'un comprimé dosé à 20 mg, les données pharmacocinétiques sont les suivantes :

- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 7 h
- La demi-vie d'absorption ($t_{1/2}$)_{abs} est de 0,6 h
- L'intercept avec l'axe des ordonnées (A) du profil de la représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est de 34 mg/L
- La biodisponibilité absolue est de 65%

Exercice 2

Le bromopride est un principe actif anti-émétique proche chimiquement du métoclopramide. Après **l'administration d'un comprimé dosé à 20 mg**, les données pharmacocinétiques sont les suivantes :

- La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 7 h
- La demi-vie d'absorption ($(t_{1/2})_{abs}$) est de 0,6 h
- **L'intercept avec l'axe des ordonnées (A)** du profil de la représentation des concentrations plasmatiques en fonction du temps **est de 34 mg/L**
- La **biodisponibilité absolue** est de 65%

1/ Déterminer le temps de concentration maximale (T_{max}) après une administration unique d'un comprimé de 20 mg

Dose = 20 mg

T_{1/2} = 7 h

T_{1/2} abs = 0,6 h

F = 65 %

A = 34 mg/L

$$T_{\max} = \ln(k_a/k_e) / (k_a - k_e)$$

$$k_a = \ln 2 / T_{1/2 \text{ abs}} = \ln 2 / 0,6 = 1,155 \text{ h}^{-1}$$

$$k_e = \ln 2 / T_{1/2 \text{ el}} = \ln 2 / 7 = 0,10 \text{ h}^{-1}$$

$$T_{\max} = \ln(1,155/0,1) / (1,155 - 0,1) = 2,45 / 1,055 = 2,3 \text{ h}$$

Etant entendu que 1) le modèle est mono-compartmental, 2) qu'il n'y a pas de retard à l'absorption et 3) que la cinétique est linéaire ;

2/ Déterminer la concentration moyenne à l'état d'équilibre (C_{ss} moy) pour une administration de comprimés dosés à 15 mg toutes les 6h, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 8h.

Etant entendu que 1) **le modèle est mono-compartmental**, 2) qu'il n'y a **pas de retard à l'absorption** et 3) que **la cinétique est linéaire** ;

2/ Déterminer la concentration moyenne à l'état d'équilibre (C_{ss} moy) pour une administration de **comprimés dosés à 15 mg toutes les 6h**, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 8h.

Voie EV, modèle monocompartmental, cinétique linéaire et pas de retard à l'absorption

$$C(t) = A e^{-k_e \times t} - A e^{-k_a \times t}$$

2/ Déterminer la concentration moyenne à l'état d'équilibre (C_{ss} moy) pour une administration de comprimés dosés à 15 mg toutes les 6h

$$C_{\text{moy ss}} = AUC_{0-\tau} / \tau \text{ avec } AUC_{0-\tau} = AUC_{0-\infty} \text{ car on est à l'équilibre}$$

$$AUC = A/k_e - A/k_a$$

Cinétique linéaire donc :

Si pour $D = 20\text{mg}$ on a $A = 34\text{mg/L}$ alors pour $D = 15\text{mg}$ on a $A = 25,5\text{mg/L}$

$$A = 25,5 \text{ mg/L}, k_e = 0,10\text{h}^{-1} \text{ et } k_a = 1,155\text{h}^{-1}$$

$$AUC = 25,5 / 0,10 - 25,5/1,155 = 255 - 22 = 233 \text{ mg x h / L}$$

$$C_{\text{moy ss}} = 233/6 = 38,8 \text{ mg/L}$$

2/ Déterminer la concentration moyenne à l'état d'équilibre (C_{ss} moy) pour une administration de comprimés **dosés à 20 mg toutes les 8h**

20 mg toutes les 8 h

$$A = 34\text{mg/L}$$

$$AUC = A/k_e - A/k_a = 34 / 0,10 - 34/1,155 = 310 \text{ mg.h /L}$$

$$C_{\text{moy ss}} = 310/8 = 38,8 \text{ mg /L}$$

3/Déterminer le facteur d'accumulation (R) pour une administration de comprimés dosés à 15 mg toutes les 6h, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 6h

3/Déterminer le facteur d'accumulation (R) pour une administration de comprimés dosés à 15 mg toutes les 6h, puis pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 6h

Rapport d'accumulation

15 mg toutes les 6 h ou 20 mg toutes les 6h ça ne change rien car R indépendant de la dose donc seul τ compte : 6 h

$$R = 1 / [(1 - e^{-k_e\tau}) \times (1 - e^{-k_a\tau})]$$

avec $\tau = 6h$ $k_a = 1,155h^{-1}$ et $k_e = 0,10h^{-1}$

$$R = 2,21$$

4/Déterminer le facteur d'accumulation (R) pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 4h

4/Déterminer le facteur d'accumulation (R) pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 4h

R avec 20 mg toutes les 4 h

$$R = 1 / [(1 - e^{-ke\tau}) \times (1 - e^{-ka\tau})]$$

avec $\tau = 4h$ $ka = 1,155h^{-1}$ et $ke = 0,10h^{-1}$

$$R = 3,03$$

5/Déterminer le facteur d'amplitude (Φ) pour une administration de comprimés dosés à 20 mg toutes les 4h

Φ avec 20 mg toutes les 4 h

$$\Phi = C_{ssmax} / C_{ssmin}$$

En voie IV bolus : $\Phi = e^{ke\tau}$

On peut l'utiliser pour la voie EV Si $K_a \gg K_e$ alors $\Phi \approx e^{ke\tau}$

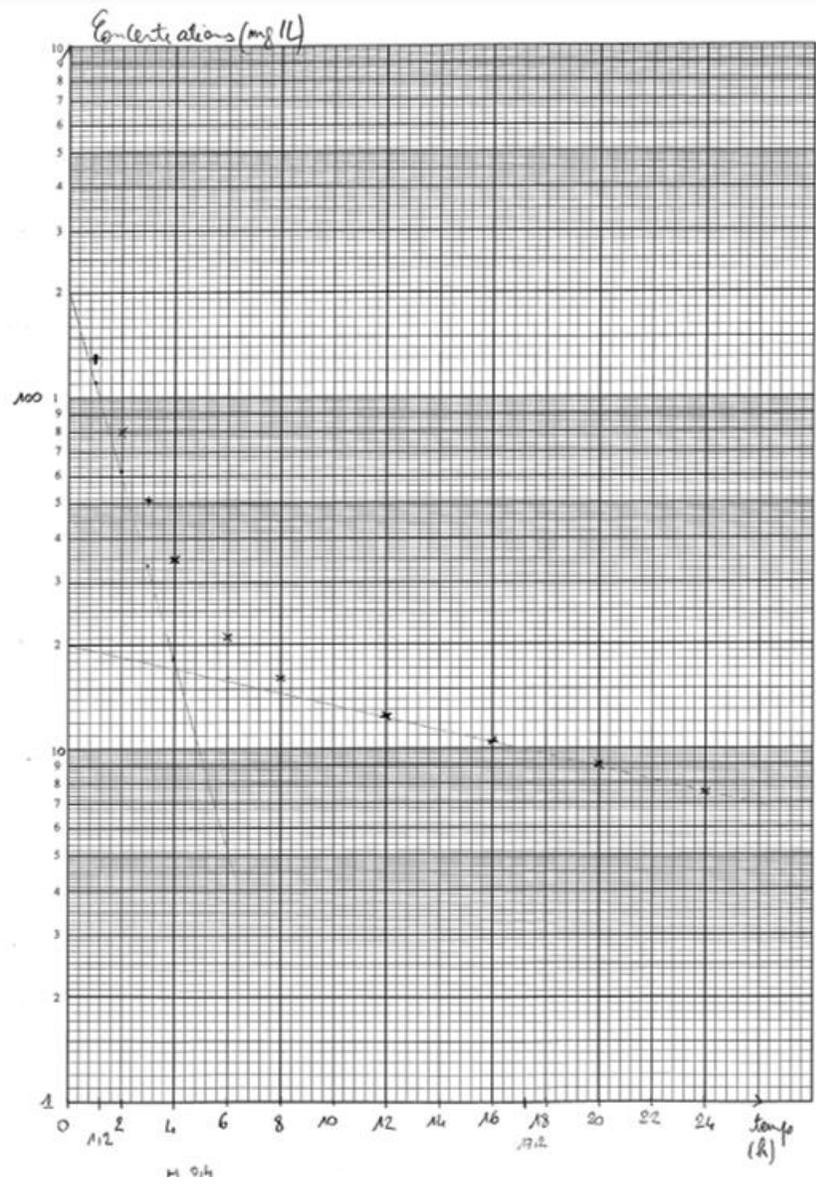
$$k_a = 1,155h^{-1} \text{ et } k_e = 0,10h^{-1}$$

$$\Phi = e^{0,10 \times 4} = 1,49$$

Exercice 3 - Un médicament est administré par voie intraveineuse bolus à un volontaire sain à la dose unique de 2 g. Les concentrations en fonction du temps sont les suivantes :

Temps (h)	Concentrations (mg/L)
1	130
2	80
3	51
4	35
6	21
8	16
12	12,5
16	10,5
20	9
24	7,5

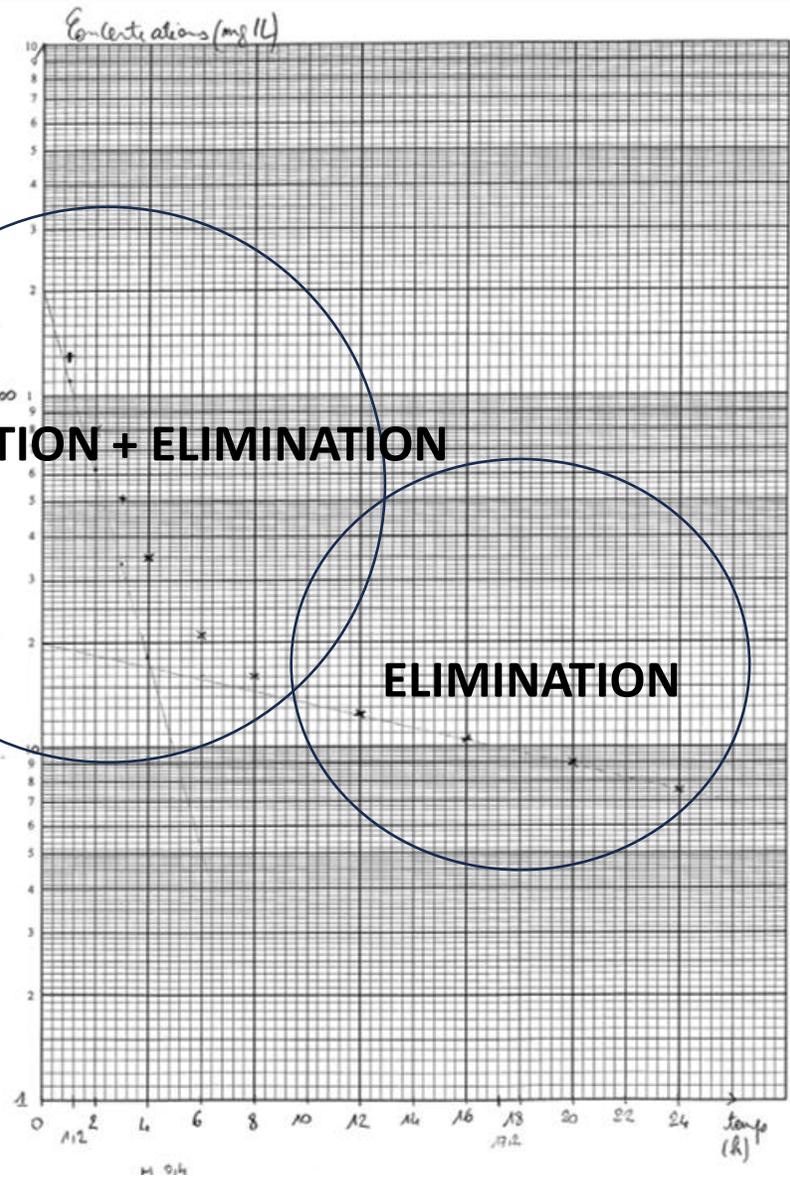
1/ Tracer l'évolution des concentrations en fonction du temps sur papier semi-log



2/ Identifier les différentes phases. Quel est le nombre de compartiments ?

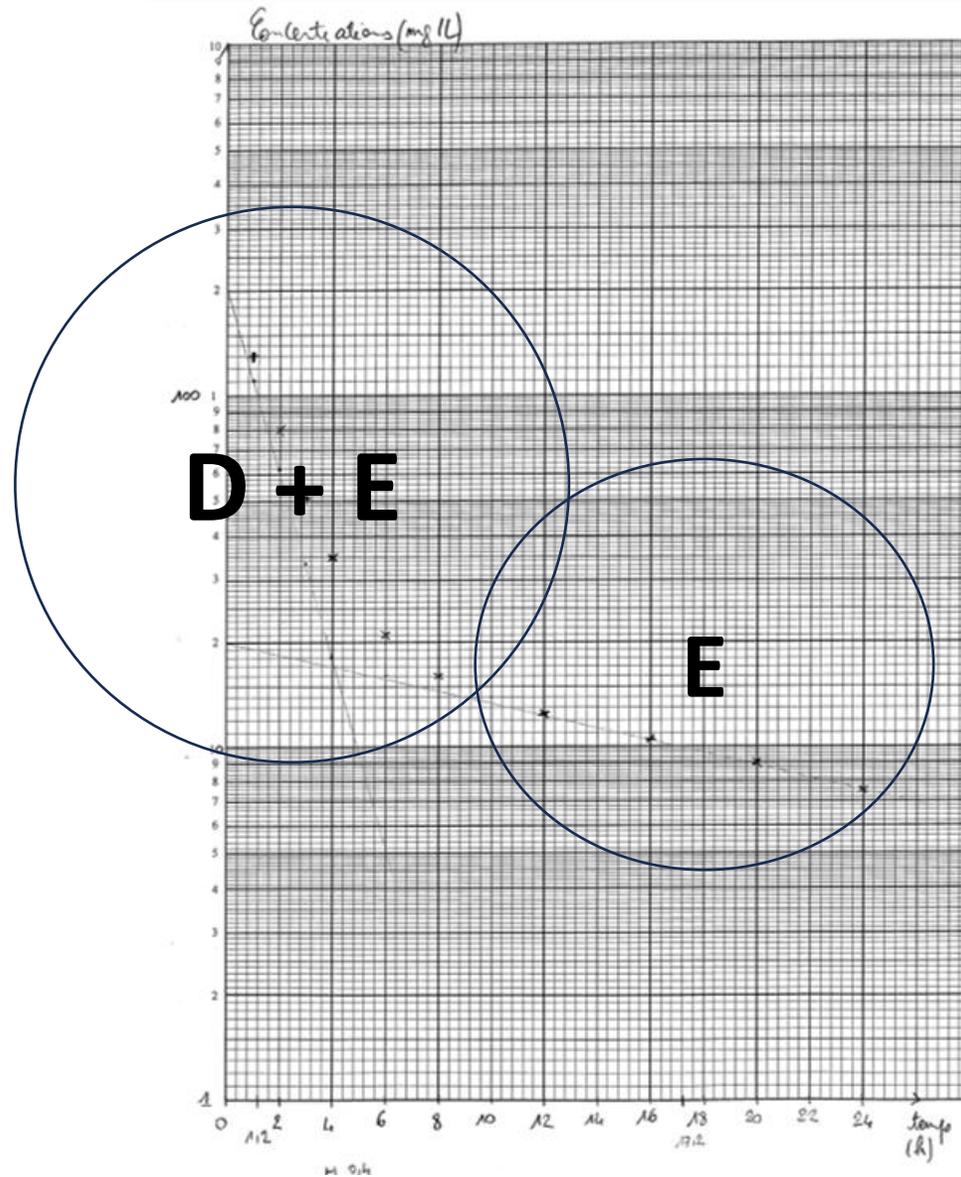
DISTRIBUTION + ELIMINATION

ELIMINATION



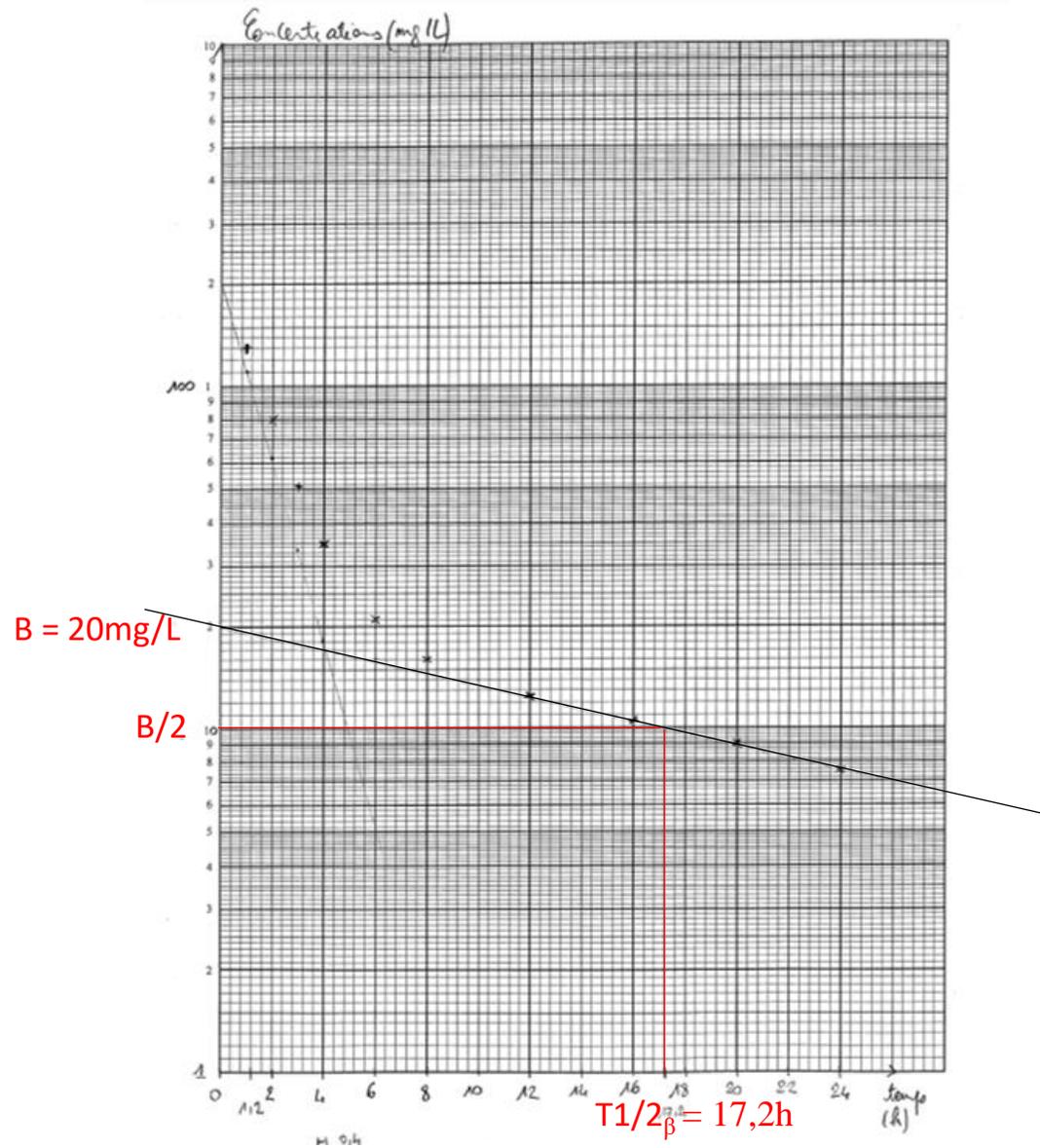
2 compartiments car deux phases de décroissances

3/Ecrire l'équation mathématique $C = f(t)$ et déterminer les paramètres de cette équation



2 compartments
 Voie IV bolus
 D + E

Equation IV bicompartimentale :
 $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$



$B = 20\text{mg/L}$
 $T_{1/2\beta} = 17,2\text{h}$
 Donc $\beta = \ln(2) / T_{1/2\beta} = 0,04\text{ h}^{-1}$

3/Ecrire l'équation mathématique $C = f(t)$ et déterminer les paramètres de cette équation

Equation : $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

méthode des résidus

Temps(h)	C(mg/L)		
1	130		
2	80		
3	51		
4	35		

3/Ecrire l'équation mathématique $C = f(t)$ et déterminer les paramètres de cette équation

Equation : $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

méthode des résidus

Temps(h)	C(mg/L)	$Be^{-\beta t}$	
1	130	19,2	
2	80	18,5	
3	51	17,7	
4	35	17	

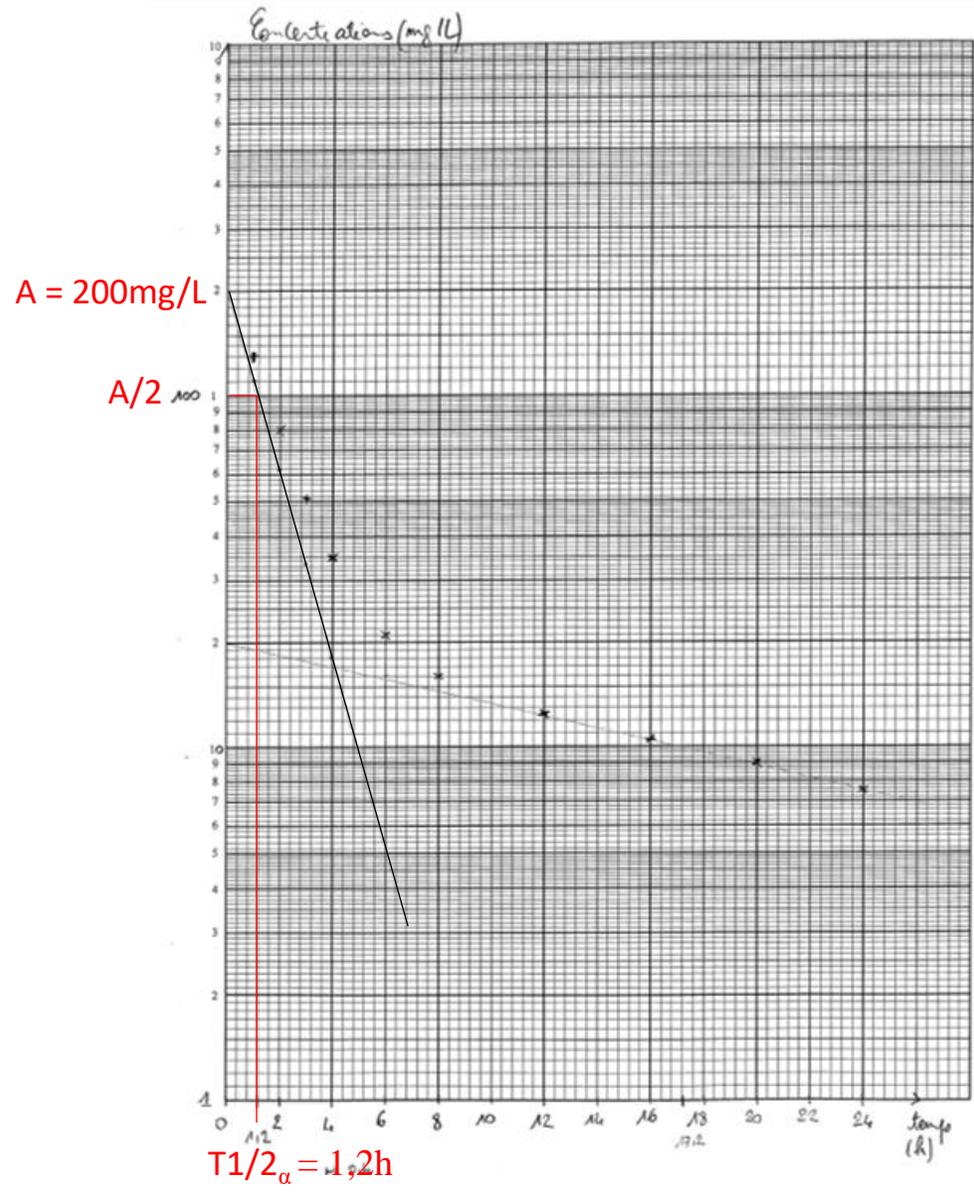
$T = 1h : Be^{-\beta t} = 20e^{-0,04 \times 1} = 19,2 \text{ mg/L}$

3/Ecrire l'équation mathématique $C = f(t)$ et déterminer les paramètres de cette équation

Equation : $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$

méthode des résidus

Temps(h)	C(mg/L)	$Be^{-\beta t}$	$Ae^{-\alpha t} = C(t) - Be^{-\beta t}$
1	130	19,2	110,8
2	80	18,5	61,5
3	51	17,7	33,3
4	35	17	18



$A = 200 \text{ mg/L}$
 $T_{1/2_\alpha} = 1,2 \text{ h}$
 Donc $\alpha = \ln(2) / T_{1/2_\alpha} = 0,6 \text{ h}^{-1}$

Equation $C=f(t)$:
 $C(t) = 200 e^{-0,6t} + 20 e^{-0,04t}$

4/ Calculer l'AUC_{0-∞} et la clairance

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$AUC = A/\alpha + B/\beta$$

$$A = 200\text{mg/L}, B = 20\text{mg/L}, \alpha = 0,6 \text{ h}^{-1} \text{ et } \beta = 0,04 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{AN : } AUC = 200/0,6 + 20/0,04$$

$$= 833,3 \text{ mg.h/L}$$

$$Cl = (F \times \text{dose}) / AUC \text{ avec } F = 1 \text{ car voie IV et dose} = 2\text{g} = 2000\text{mg}$$

$$\text{AN : } Cl = 2000/833,3 = 2,4 \text{ L/h}$$

5/Calculer la concentration initiale

- $C_0 = A+B = 220 \text{ mg/L}$

6/Calculer le volume de distribution du compartiment central

- $V_c = \text{dose} / C_0 = 2000/220 = 9,1\text{L}$

7/Calculer la constante de vitesse d'élimination k_e à partir du compartiment central

- $k_e = Cl/V_c = 2,4/9,1 = 0,26 \text{ /h}$