



11 bis quai de Turenne  
44000 Nantes  
02 40 20 33 20

Site internet : [www.cours-galien.fr](http://www.cours-galien.fr)



*"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur*

NOM :

VILLE :

Prénom :

Note sur : / 40

# INTERNAT PHARMACIE

## EXERCICE N°2

# 40 POINTS

Date : Samedi 3 Juin 2006 & Dimanche 4 Juin 2006



Exercice n°2

- 1 -



Un antibiotique A est administré par voie orale à un patient de 70 Kg à raison de 2 comprimés de 1 g toutes les 6 heures. La pharmacocinétique du médicament répond à un modèle bicompartimental.

À partir des données plasmatiques et après construction graphique, les valeurs de l'intersection des droites extrapolées des phases d'absorption, de distribution et d'élimination sont respectivement : -61 ng/ml, 60 ng/ml et 1 ng/ml. Les constantes de vitesse de l'absorption, de la distribution et de l'élimination sont respectivement :  $2,3 \text{ h}^{-1}$  ;  $1 \text{ h}^{-1}$  et  $0,099 \text{ h}^{-1}$ .

**QUESTION N°1 :** Ecrire l'équation du modèle pharmacocinétique. Calculer les temps de demi vie de chaque phase. Existe-t-il un temps de latence avant l'absorption ?

**QUESTION N°2 :** 2 semaines après cette administration orale, le patient reçoit le même médicament par voie IV à la dose de 1 g. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (correspondant à la forme totale) entre le temps 0 et l'infini est de  $70\,200 \mu\text{g L}^{-1}\cdot\text{h}$ . Déterminer chez ce patient :

1- La biodisponibilité absolue de la molécule active par voie orale.



2- Le temps nécessaire pour éliminer 87,5 % du produit A de l'organisme.

3- La clairance plasmatique totale du produit A.

4- La clairance rénale, sachant que 920 mg de produit A est retrouvé dans les urines après administration IV.

5- Le mécanisme d'élimination rénale prépondérant, sachant que ce patient a un débit de filtration glomérulaire de 120 ml/min.

**QUESTION N°3 :** Quel est le rapport d'accumulation de ce médicament administré par voie IV à la dose de 1 g? Calculer la dose de charge à administrer d'emblée chez ce patient pour atteindre un état d'équilibre.



**QUESTION N°4 :**

Calculer le Vd de l'antibiotique A chez un patient de 53 Kg.

**QUESTION N°5 :**

On a isolé chez ce patient un germe considéré comme de sensibilité intermédiaire à l'antibiotique A. Définir la CMI.

Pour cet antibiotique, il faut que le rapport  $AUC_{0-24h} / CMI$  après administration orale soit supérieure à 5,44 h pour atteindre l'effet maximal. Calculer la posologie nécessaire, sachant que cette spécialité existe en comprimé bi ou quadri sécable.





11 bis quai de Turenne  
44000 Nantes  
02 40 20 33 20

Site internet : [www.cours-galien.fr](http://www.cours-galien.fr)



*"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur*

# CORRECTION

# INTERNAT PHARMACIE

# EXERCICE N°2

# CINÉTIQUE

Date : Samedi 3 Juin 2006 & Dimanche 4 Juin 2006



Correction Exercice n°2 : cinétique

- 1 -



# Correction

## QUESTION N°1 :

- Pour un modèle ouvert bicompartimental par voie orale l'équation de la courbe s'écrit alors de la façon suivante :  $C = -A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} + C e^{-\delta t}$  soit  $C = -61 e^{-2,3t} + 60 e^{-t} + 1 e^{-0,099t}$

- Les temps de demi-vie plasmatiques :

$$t_{1/2} \text{ absorption} = 0,693 / 2,3 \text{ h}^{-1} = 0,3 \text{ h}$$

$$t_{1/2} \text{ distribution} = 0,693 / 1 \text{ h}^{-1} = 0,693 \text{ h}$$

$$t_{1/2} \text{ élimination} = 0,693 / 0,099 = 7 \text{ h}$$

- Au temps 0 la concentration théorique calculée est de 0 ng/ml. Il n'y a donc pas de temps de retard pour l'absorption.

## QUESTION N°2

1- D iv = 90 mg, AUC iv = 70 200  $\mu\text{g L}^{-1}\cdot\text{h}$

La biodisponibilité absolue de la molécule active par voie orale est calculée de la façon suivante:

$$F = (\text{AUC vo} / \text{AUC iv}) \times (\text{Div} / \text{D vo})$$

La surface sous la courbe par après l'administration du médicament par voie orale est :

$$\text{AUC vo} = -A/\alpha + B/\beta + C/\delta$$

$$\begin{aligned} \text{AUC vo} &= (-61 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} / 2,3\text{h}) + (60 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} / 1\text{h}) + (1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} / 0,099\text{h}) \\ &= -26,52 + 60 + 10,10 = 43,58 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} \text{ h} \end{aligned}$$

$$F = (43,58 / 70,2) \times (1 / 2) = 0,31 \text{ soit } 31 \%$$

2- Au bout de 1 demi vie, l'organisme élimine 50 % du produit, au bout de 2 demi vies 75 % du produit est éliminé et au bout de 3 demi vies le taux d'élimination s'élève à 87,5 % le taux de médicament restant dans l'organisme étant de 12,5 %.

Le temps nécessaire alors pour éliminer 87,5 % du produit A de l'organisme est de 21 heures.

3- La clairance plasmatique totale du produit A :

$$- \text{Cl} = F \times \text{D vo} / \text{AUC vo} = 0,31 \times 2000 \text{ mg} / 43,58 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1} \text{ h} = 14,22 \text{ L/h}$$

4-  $\text{Cl}_r = f_e \times \text{Cl}$

Où  $f_e$  = fraction de la quantité de la dose administrée par voie IV éliminée sous forme inchangée dans les urines.

$$f_e = 0,920 / 1 = 92 \%$$

$$\text{Cl}_r = 0,92 \times 14,22 = 13,08 \text{ L/h}$$

5-  $\text{Cl}_r < \text{Cl}$

Le médicament est principalement réabsorbé

## QUESTION N°3 :

Le rapport d'accumulation correspond à l'inverse du facteur de perte :  $1 / (1 - e^{-\delta \cdot \text{Tau}}) = 2,23$



$$D_c = D / (1 - e^{-\delta \cdot \tau}) = 2,23 \text{ g}$$

**QUESTION N°4 :**

Chez ce patient le  $V_d$  est de :  $Cl/\delta = 143,63$ . Le volume de distribution du médicament correspond à  $V_d = 2,05 \text{ L/Kg}$

Chez un patient de 53 Kg le  $V_d$  sera alors de 108,75 L

**QUESTION N°5 :**

- La CMI est la concentration minimale inhibitrice de la croissance bactérienne in vitro.

Un germe est considéré comme de sensibilité intermédiaire si sa CMI est voisine aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles.

- Le calcul de la CMI à partir du rapport  $AUC_{0-24h} / CMI$  donne : 8 mg/l ; de ce fait, pour obtenir une efficacité antibactérienne il faut atteindre une concentration à l'équilibre proche de 8 mg/l

$D = C_{ss} \times Cl \times \tau / F = 2201,8 \text{ mg}$ . Cette valeur peut être arrondie à 2250 mg en tenant compte du fait qu'on cherche à avoir une concentration plasmatique en antibiotique A voisine de 8 mg/l. Il faut alors administrer 2cp et un quart de comprimé pour atteindre l'effet maximal.

