

Exercice 4

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1)

- Sels de fer ou de zinc (voie orale) : diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif,
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium, de calcium), sels de zinc (voie orale) : diminution de l'absorption digestive,
- Forme comprimé de Didanosine : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de VIDEX[®]).

2)

a) $CL = k \cdot V_D$ où $k = \ln 2 / T_{1/2}$ (temps de demi - vie) = $0,693/12 = 0,05775 \text{ h}^{-1}$

$CL = 0,0578 \times 1,7 \text{ L/kg} = 0,098 \text{ L} \times \text{h}^{-1} / \text{kg}$ soit # 6,9 L/h pour un patient de 70 kg.

b) C_t , concentrations en cours de perfusion iv : $C_t = (R_0 / CL) \times (1 - e^{-kt})$ avec R_0 correspondant à la vitesse de perfusion (ici, 400 mg/h) et t le temps écoulé depuis le début de la perfusion.

A la fin de perfusion : $t = 1 \text{ h}$

$C_t = (400 / 6,9) \times (1 - e^{-0,0578})$ # 3,3 mg/L

3) Après la 9^{ème} administration, l'état d'équilibre des concentrations est atteint. En effet, le nombre d'administration (n) pour atteindre cet équilibre dépend du $T_{1/2}$ (12 h pour la péfloxacin) et de τ , l'intervalle entre les administrations (ici de 12 h).

Si l'on souhaite obtenir un état d'équilibre correspondant à 90 % de la concentration maximale $n = 3,3 \times T_{1/2} / \tau$, soit 4 administrations dans le cas de la péfloxacin perfusée toutes les 12 heures.

Si l'on souhaite obtenir un état d'équilibre correspondant à 97 % de la concentration maximale $n = 5 \times T_{1/2} / \tau$, soit 5 administrations.

Les concentrations maximales à l'état d'équilibre sont égales à la concentration maximale après la 1^{ère} perfusion multipliée par le facteur d'accumulation = $1 / (1 - e^{-k\tau})$

$= 1 / (1 - e^{-0,058 \times 12}) = 2$

soit $C_{\max, 9^{\text{ème}} \text{ perfusion}} = 2 \times 3,3 = 6,6 \text{ mg/L}$

4) Si $T_{1/2} \text{ cirrhotique} = 4 \times T_{1/2} \text{ moyenne}$ ($\Leftrightarrow k_{\text{cirr}} = k_{\text{moy}} / 4 = 0,0583 / 4 = 0,0144 \text{ h}^{-1}$) avec $V_{D \text{ cirr}} = V_{D \text{ moy}} \Rightarrow CL_{\text{cirr}} = CL_{\text{moy}} / 4$ # $6,9 / 4$ # 1,7 L pour un patient de 70 kg

$C_t = (400 / 1,7) \times (1 - e^{-0,0144 \times 1})$ # 3,4 mg/L (Remarque : la concentration est très peu différente de celle d'un patient non cirrhotique car la durée de perfusion est si courte – par rapport à la demi-vie de la molécule – que les concentrations en fin de perfusion sont plus dépendantes du volume de distribution que de la clairance).

5) Oui, la péfloxacin déméthylée (ou norfloxacin) est un composé possédant une activité antibiotique ; c'est d'ailleurs le principe actif de Noroxine[®].

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.