APES

bulletin d'information
officiel de
l'Association des pharmaciens
des établissements de santé du Québec

Novembre 1984, Vol. 17, n°6

Dépôt légal — Bibliothèque nationale du Québec

Pharmacocinetique de la théophylline: Méthode de Chiou et ses applications

PAR
Lucie Blais et Sylvie Boisjoly
pharmaciennes

Lucie Blais
Pharmacienne au
C.H. Royal Victoria
Résidence Cité de la Santé 83-84

Sylvie Boisjoly
Pharmacienne au
C.H. Royal Victoria
Résidence Cité de la Santé 83-84

Bulletin spécial

INTRODUCTION

Généralement, en perfusion intraveineuse d'aminophylline, on doit attendre au moins 24 heures (4-5 T 1/2) avant de connaître la concentration à l'équilibre. Si on ajoute à cette période le temps nécessaire pour le dosage d'un prélèvement sanguin, l'intervention au niveau de l'ajustement des doses survient trop tard, car dans bien des cas:

- L'intoxication est déjà survenue
- On a enregistré le départ du patient
- Un ajustement empirique a brouillé la situation

En 1978, Chiou et al (1) ont proposé un modèle pharmacocinétique permettant de prédire rapidement la concentration à l'équilibre à l'aide de deux prélèvements réalisés dans les premières heures de la perfusion. Cette première étude a été réalisée chez l'animal et les résultats obtenus ont été positifs. Une étude chez l'homme a été réalisée par Vozeh et al (2) impliquant 15 patients; encore une fois les résultats escomptés ont été concluants c'est-à-dire qu'on a pu prédire la clearance de la théophylline avec une erreur de 2.5 ± 27.9% comparativement à 27 ± 80% si on utilise les moyennes de population pour estimer la clearance. Le coefficient de corrélation obtenu avec leur étude a été de 0.852 entre la concentration prédite par les deux prélèvements et la concentration obtenue à l'équilibre.

Plus récemment, MM Burkle et Johnson (Pharm. D.) ont évalué la précision des prédictions faites avec la méthode de Chiou avec 80 patients hospitalisés recevant de l'aminophylline en perfusion continue. (3) D'après leurs résultats, il n'existe pas de différence statistique significative entre divers groupes de patients dans les prédictions des clearances et des concentrations réalisées avec le modèle de Chiou.

Le modèle pharmacocinétique de Chiou semble donc applicable et utile cliniquement d'après les différentes études disponibles.

Le but de notre étude était d'évaluer dans un premier temps la précision et l'utilité de la méthode de Chiou dans le monitoring de l'aminophylline intraveineuse. Dans un deuxième temps, nous voulions nous assurer de l'application d'une telle méthode dans les conditions et le contexte présents à la Cité de la Santé de Laval (en banlieue de Montréal)

1.0 MÉTHODOLOGIE

1.1 Choix des patients

L'étude a été réalisée chez 25 patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques qui se sont présentés à l'Urgence de la Cité de la Santé (centre hospitalier de 311 lits) pour une exacerbation de leurs symptômes nécessitant une perfusion continue d'aminophylline. Toutes les données ont été enregistrées sur une période de trois mois soit d'octobre 1983 à janvier 1984.

Les patients qui étaient éligibles pour l'étude devaient répondre aux critères suivants:

1. Recevoir un bolus intraveineux d'aminophylline administré en 20-30 minutes par burette
2. Le bolus devait être suivi d'une perfusion intraveineuse continue d'aminophylline à débit constant pour une période d'au moins 24 heures.
3. Trois prélèvements sanguins devaient être réalisés soient:
   - Une heure après le début de la perfusion
   - Six heures après le début de la perfusion
   - Vingt-quatre heures après le début de la perfusion

Les doses administrées étaient déterminées empiriquement par le médecin. Les deux pneumologues de la Cité de la Santé participaient activement à l'étude en prescrivant les dosages de théophylline selon le protocole établi.

1.2 Étude du dossier et entrevue

Lorsqu'un patient correspondait aux exigences du protocole, nous faisions une revue complète du dossier pour prendre note:

- Des traitements antérieurs
- Histoire de l'admission présente
- Diagnostic
- Traitement

Une entrevue avec le patient était alors entreprise pour obtenir les renseignements suivants:

- Taille
- Poids
- Tabagisme
- Histoire médicamenteuse
- Allergie

Pour bien s'assurer que les prélèvements étaient réalisés au temps prévu, nous préparions les réquisitions de théophyllinémies nécessaires pour le protocole. Nous profitions de l'occasion pour rappeler à l'infirmière:

- Assurer un débit constant malgré l'absence de pompes régulatrices de débit
- Faire le prélèvement dans le bras opposé au soluté d'aminophylline
- Éviter l'administration concommitante d'antibiotiques dans le soluté d'aminophylline
- Surveiller les infiltrations
- Noter les effets secondaires s'il y a lieu

Tout au long du protocole nous suivions l'évolution du traitement par de courtes visites au département d'urgence.

1.3 Prélèvements

Selon la méthode de Chiou, deux prélèvements (C_1 et C_2) sont nécessaires pour calculer la clearance du médicament.

Le premier prélèvement doit être fait après la phase de distribution de l'aminophylline suivant l'administration du bolus intraveineux. Dans le cas de l'aminophylline, le premier échantillon peut être prélevé 1-3 heures après la fin du bolus. (1) Pour notre étude, un prélèvement une heure après la fin du bolus est réalisé.

Le second prélèvement doit se faire dans un intervalle équivalant à 30-50% de la demi-vie de la théophylline chez le patient. (1,2) Nous avons choisi un intervalle de 5 heures entre les deux prélèvements, soit 6 heures après le début de la perfusion sachant que la demi-vie de la théophylline varie entre 3 et 10 heures. (3)

Un troisième prélèvement 24 heures après le début de la perfusion, soit à l'état d'équilibre a été réalisé pour vérifier nos prédictions.

1.4 Méthode de dosage

À la Cité de la Santé, le dosage de la théophylline s'effectue grâce à la méthode du RIA (Radio-Immuno Assay) de Baxter-Travenol. Cette méthode d'analyse offre un coefficient de variation moyen de 6,85%. Les dosages de théophylline se font du lundi au vendredi vers 14 heures.

1.5 Calculs

(Voir en annexe I)

2.0 ANALYSE DES DONNÉES

Le but de l'analyse de nos données est de voir s'il y avait une

différence significative entre les concentrations sériques de théophylline à l'équilibre prédites et les concentrations sériques à l'équilibre obtenues. Nous voulions réaliser la même analyse pour les clearances calculées et les clearances prédites.

L'erreur de prédiction a été calculée en soustrayant les valeurs obtenues des valeurs prédites tant au niveau des concentrations sériques de théophylline à l'équilibre que pour les valeurs de clearance. Le test t de Student a été utilisé pour détecter si la moyenne de l'erreur de prédiction était différente de zéro. Un intervalle de confiance de 95%, p inférieur à 0.05 a été utilisé. Le calcul de la déviation standard a servi de mesure de précision de la prédiction.

3.0 RÉSULTATS

Nous avons du exclure dix sept (17) patients de l'étude pour les raisons énumérées dans le tableau I. On remarque que le contrôle du débit de perfusion est le problème le plus fréquemment rencontré. Il est à noter que souvent les patients demeureront moins de 24 heures au service d'urgence, période insuffisante pour déterminer la dose idéale de théophylline à administrer.

Une description de la population étudiée est présentée au tableau II. Parmi les diagnostics rencontrés dans les dossiers des patients, nous avons retrouvé: l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques avec ou sans tableau infectieux. Tous les patients ont été traités au service d'Urgence de la Cité de la Santé. L'âge des patients variait entre 7 et 87 ans avec une moyenne de 60.7 ans. Sur les 25 patients étudiés on compte 15 femmes et 10 hommes. Six (6) des patients recrutés avaient une histoire récente de tabagisme.

Les doses reçues par la population sont présentées au tableau III.

TABLEAU I
PATIENTS REJETÉS

Raison	Nombre
1. Soluté infiltré	2
2. Arrêt de la perfusion avant 24 heures	4
3. Arrêt de la perfusion d'aminophylline pour administration d'antibiotiques (1 heure) aux 4 ou 6 heures	1
4. Prélèvement pris dans le même bras que le soluté d'aminophylline	1
5. Prélèvements oubliés	2
6. Changement du débit de la perfusion	7

Ces doses sont le résultat de la conversion d'aminophylline en théophylline en considérant que l'aminophylline représente 80% de théophylline anhydre. La dose de charge moyenne était de 194.9 mg et la dose de maintien moyenne de 0.6 mg/kg/hre.

Pour évaluer l'efficacité des doses administrées, nous avons compilé les concentrations obtenues au temps t_1 et au temps t_2. En moyenne on obtenait 10.76 ± 5.93 mg/l comme Cp_1 et 11.56 ± 5.8 mg/l comme Cp_2. Ces résultats sont à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique de la théophylline. Grâce aux calculs précédemment démontrés, nous avons prédit la concentration à l'équilibre stationnaire pour la comparer à la concentration obtenue 24 heures après le début de la perfusion (équilibre stationnaire assumé). Le test de t a

TABLEAU II
DESCRIPTION DES PATIENTS

Patient No	Âge (années)	Sexe	Pathologie
1	67	F	Pneumonie
2	87	M	MPOC avec surinfection
3	10	F	Asthme
4	7	M	Asthme
5	72	F	Pneumonie
6	72	F	MPOC
7	80	F	Asthme
8	48	F	——
9	61	M	MPOC + cirrhose alcoolique
10	67	F	Insuffisance cardiaque + MPOC
11	69	M	Insuffisance cardiaque + MPOC
12	75	F	MPOC
13	80	F	MPOC
14	59	M	Asthme
15	53	F	Asthme
16	71	F	MPOC
17	59	M	MPOC, HTA, MCAS, OAP, diabète
18	79	M	Asthme avec surinfection
19	59	F	MPOC + Epilepsie
20	63	M	MPOC + MCAS
21	56	F	Cirrhose + Infection bronchique
22	77	M	MPOC
23	56	M	Bronchite asthmatique + MCAS
24	36	F	Asthme
25	62	F	——

TABLEAU II (suite)
DESCRIPTION DES PATIENTS

Patient No	Poids idéal (kg)	Poids total (kg)	Fumeur	Pompes
1	54.2	——	Oui	Non
2	54.6	56.3	Non	Non
3	31.2	——	Non	Non
4	23.7	——	Non	Oui
5	45.0	——	Non	Non
6	45.0	——	Non	Non
7	54.2	55.45	Non	Oui
8	49.6	63.6	Oui	Non
9	75.3	84.0	Oui	Non
10	53.05	52.27	Non	Non
11	41.0	40.9	Non	Non
12	56.5	50.0	Oui	Non
13	40.4	53.18	Non	Non
14	87.5	89.0	Non	Non
15	56.5	59.0	Non	Non
16	56.5	60.0	Non	Oui
17	68.4	68.18	Non	Non
18	66.1	——	Non	Non
19	56.5	——	Non	Non
20	63.8	100.0	Oui	Non
21	58.8	——	Non	Non
22	68.4	70.45	Non	Non
23	75.3	86.36	Oui	Non
24	56.5	59.0	Non	Non
25	49.6	——	Non	Oui
Moyenne ± Déviation standard	55.5 ± 13.9			

TABLEAU III
DOSES DE THÉOPHYLLINE ADMINISTRÉES

Patient No	Bolus (mg)	Vitesse de perfusion mg/kg/hre
1	200	0.73
2	200	0.36
3	144	0.77
4	80	0.81
5	200	0.88
6	200	1.0
7	200	0.37
8	280	0.80
9	200	0.42
10	200	0.45
11	——	0.58
12	200	0.42
13	120	0.69
14	200	0.55
15	160	0.85
16	240	0.57
17	100	0.47
18	200	0.48
19	——	0.85
20	240	0.38
21	280	0.41
22	200	0.58
23	240	0.42
24	240	0.71
25	160	0.48
Moyenne ± Déviation standard	194.9 ± 50.3	0.60 ± 0.19

TABLEAU IV A
CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE THÉOPHYLLINE OBTENUES A T_1 ET T_2

Patient No	C_1 (ug/ml)	C_2 (ug/ml)
1	9.0	10.0
2	26.0	27.0
3	10.0	11.0
4	6.0	6.0
5	10.0	11.0
6	8.1	12.0
7	12.0	13.0
8	8.0	8.0
9	9.0	9.0
10	12.0	13.0
11	7.0	8.0
12	12.0	12.0
13	13.0	14.0
14	10.0	8.0
15	27.0	25.0
16	9.1	12.0
17	4.0	6.0
18	7.0	7.0
19	4.0	7.0
20	7.0	7.0
21	12.0	12.0
22	22.0	25.0
23	6.1	6.3
24	10.7	10.8
25	8.0	9.0
Moyenne ± Déviation standard	10.76 ± 5.93	11.56 ± 5.8

montré que la moyenne de l'erreur de prédiction n'était pas significativement différente de 0 avec p inférieur à 0.05. La moyenne des différences entre les concentrations sériques prédites et obtenues était de — 0.746 ± 3.91 mg/l (voir tableau IV B).

Quant aux clearances prédites, on obtient une moyenne de 54.7 ± 26.98 ml/kg/hre. Pour les clearances obtenues, la valeur moyenne est de 51.73 ± 28.16 ml/kg/hre. Le test de t a montré que la moyenne de l'erreur de prédiction n'était pas significativement différente de 0 avec un p inférieur à 0.05. La moyenne des différences entre les clearances prédites et obtenues était de 3.61 ± 20.45 (voir tableau V)

4.0 DISCUSSION

Les résultats de notre étude démontrent qu'il est possible d'utiliser la méthode de Chiou pour prédire la concentration à l'équilibre et la clearance corporelle de la théophylline dans une marge d'erreur acceptable. La méthode de Chiou est utile car elle permet au pharmacien d'intervenir près de 24 heures d'avance par rapport aux méthodes pharmacocinétiques conventionnelles. Cette prompte intervention a l'avantage d'éviter les intoxications plutôt que de les reconnaître une fois survenues.

Bien que cette méthode s'est avérée utile, nous avons quand même été limitées par différentes conditions inévitables car il faut bien le dire cette méthode exige divers paramètres bien précis soient: (1)

1. La cinétique du médicament doit suivre un modèle unicompartimental ouvert linéaire. Effectivement la cinétique de la théophylline suit ce type de modèle dans la majorité des cas (1, 2).
2. Le volume de distribution apparent du médicament chez un patient donné doit être estimé avec un degré de préci-

TABLEAU IV B
CONCENTRATIONS SÉRIQUES DE THÉOPHYLLINE À L'ÉQUILIBRE

Patient No	Concentration prédite (Cp) (ug/ml)	Concentration obtenue (Co) (ug/ml)	Cp - Co (ug/ml)
1	10.7	18.0	-7.3
2	34.2	33.0	1.2
3	11.57	11.0	0.57
4	6.0	11.0	-5.0
5	11.8	17.0	-5.2
6	16.9	18.0	-1.1
7	14.9	15.0	3.0
8	8.0	5.0	3.0
9	9.0	11.0	-2.0
10	15.32	17.0	-1.68
11	9.05	11.0	-1.95
12	12.0	12.0	0.0
13	15.8	12.0	3.8
14	6.58	8.0	-1.41
15	18.67	21.0	-2.33
16	21.6	14.0	7.6
17	9.5	13.0	-3.5
18	7.0	7.0	0.0
19	13.4	13.0	-2.6
20	7.0	7.3	-0.3
21	12.0	19.0	-7.0
22	29.9	20.0	9.9
23	6.45	6.8	-0.35
24	10.8	11.0	-0.2
25	10.7	8.0	-2.7
Moyenne ± Déviation standard	13.15 ± 6.97	13.68 ± 6.04	-0.746 ± 3.91

TABLEAU V CLEARANCE CORPORELLE DE LA THÉOPHYLLINE			
Patient No	Clearance prédite (ml/kg/hre)	Clearance obtenue (ml/kg/hre)	Clp - Clo (ml/kg/hre)
1	68.8	40.55	27.47
2	10.6	10.9	- 0.3
3	66.3	70.0	- 3.7
4	135	73.6	61.4
5	75.1	51.7	23.4
6	47.3	55.5	8.2
7	24.5	24.66	- 0.16
8	100.0	160.0	-60.0
9	47.1	38.18	8.92
10	29.4	26.47	2.93
11	64.6	52.72	11.88
12	35.4	35.0	0.4
13	43.8	57.5	-13.7
14	83.2	68.75	14.45
15	45.5	40.48	5.02
16	26.2	40.71	-14.51
17	49.1	36.15	12.95
18	69.0	68.6	0.4
19	63.5	53.12	10.38
20	53.6	52.05	1.55
21	34.0	21.58	12.42
22	19.4	29.0	- 9.6
23	65.9	61.76	4.14
24	65.1	64.5	0.6
25	45.2	60.0	-14.8
Moyenne ± Déviation standard	54.7 ± 26.98	51.73 ± 28.16	3.61 ± 20.45

sion raisonnable préférablement moindre de 20%. La plupart des auteurs rapportent un volume de distribution variant entre 0.3 et 0.7 l/kg. (1, 2, 4) avec une moyenne de 0.5 l/kg, valeur que nous avons utilisée. Cette estimation représente une erreur de 40%, il serait donc avantageux de pouvoir calculer le volume de distribution réel du patient en faisant un prélèvement supplémentaire avant l'administration du bolus.

$$Vd\ (l/kg) = \frac{\text{Dose de charge (mg de théophylline)}}{Cp_1 - Cp\ (\text{avant bolus})}$$

Ce calcul est surtout utile chez les patients qui ont un volume de distribution différent de la moyenne de la population par exemple chez les patients âgés ou obèses.

3. Un grand degré de précision pour la méthode d'analyse utilisée pour le dosage du médicament est requis. Son coefficient de variation devrait être inférieur à 5-6%. La méthode présente à la Cité de la Santé n'est pas idéale mais elle offre la possibilité d'obtenir des dosages quotidiennement, ce qui n'est pas négligeable pour un service de pharmacocinétique de théophylline.
4. Une vitesse de perfusion constante assurée par une pompe régulatrice de début optimaliserait les résultats obtenus avec cette méthode.
5. L'absorption intestinale de théophylline simultanée (préparation orale à longue action) à la perfusion d'aminophylline doit être prise en considération pour les calculs.

Une fois que l'on a estimé la clearance corporelle de la théophylline et la concentration sérique à l'équilibre chez un patient donné, plusieurs interventions sont possibles selon le cas:

1. Si la concentration prévue à l'équilibre se situe dans une zone toxique (supérieure à 20 mg/l), alors on calcule la concentration sérique présente au moment de l'intervention (Cp3 au temps T_3 en heures post-début de la perfusion): (2)

$$Cp_3 = \frac{R - (R - Clc\ Cp_2)\ e^{-Kel\ (t_3 - t_2)}}{Clc}$$

en sachant que: $Kel = \frac{Clc}{Vd}$

Si on veut connaître le temps d'arrêt de perfusion pour que la concentration sérique de théophylline revienne à une valeur acceptable et désirée, on peut utiliser l'équation suivante:

$$T\ (\text{heures}) = \frac{\ln Cp_3 - \ln Cp\ \text{désirée}}{Kel}$$

Ensuite on peut recommander une nouvelle vitesse de perfusion pour maintenir la concentration au niveau désiré:

$R = Clc \times Cp$ désirée

2. Si la concentration prévue à l'équilibre se situe dans une zone sous-thérapeutique (inférieure à 10 mg/l), comme précédemment on calcule la concentration sérique présente au moment de l'intervention (Cp_3). S'il est indiqué d'atteindre une nouvelle concentration sérique de théophylline alors on peut calculer une nouvelle dose de charge:

   Dose de charge (mg de théophylline) =
   (Cp désirée - Cp_3) X 0.5 l/kg XP

   et par la suite calculer la vitesse de perfusion pouvant maintenir la concentration sérique au niveau désiré comme démontré précédemment.
3. Si la concentration sérique prévue à l'équilibre entre dans l'intervalle thérapeutique (entre 10 et 20mg/l), une note au dossier confirmera que la vitesse de perfusion est adéquate. On suggère aussi la dose optimale orale de théophylline à administrer lors de la conversion de la voie intraveineuse à la voie orale si l'on veut conserver la même concentration sérique.

5. CONCLUSION

MM. Chiou et Vozeh (1,2) ont démontré l'utilité et l'exactitude de la méthode de Chiou chez l'animal et l'homme. Ils ont réussi à déterminer les conditions optimales pour l'application de la méthode.

Quant à l'étude de MM. Burkle et Johnson, elle est la preuve de l'intervention clinique possible du pharmacien à l'aide de la méthode de Chiou. Ils ont réussi à prouver que ce modèle pharmacocinétique pouvait s'appliquer pour divers groupes de patients présentant un ou plusieurs facteurs pouvant influencer la cinétique.

En ce qui nous concerne, les résultats obtenus nous permettent de dire que la méthode de Chiou nous aide à prédire dans une marge d'erreur acceptable la concentration sérique de théophylline à l'équilibre ainsi que la clearance corporelle du patient. Elle est donc un outil valable pour une intervention bénéfique du pharmacien dans un traitement intraveineux d'aminophylline même si on ne peut rassembler toutes les conditions optimales.

Cependant nous croyons encore que de meilleurs résultats pourraient être possibles si:

1. On utilisait des pompes régulatrices de débit de type volumétrique

2. La méthode d'analyse utilisée pour le dosage de la théophylline offrait une plus grande précision, c'est-à-dire un coefficient de variation d'au plus 5-6%
3. Suite à l'étude, nous croyons qu'il serait profitable pour les patients ayant adsorbé une préparation de théophylline orale à la maison dans les 72 heures précédant son admission, qu'un échantillon sanguin pré-bolus soit prélevé. Ceci nous permettrait de calculer le volume de distribution de la théophylline.

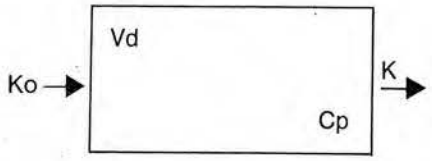
Une fois l'étude terminée, nous croyons qu'un protocole de dosages sanguins de théophylline devrait être prévue afin que les patients recevant de l'aminophylline puissent bénéficier d'un suivi pharmacocinétique non seulement pour prévenir les intoxications mais pour calculer précisément la dose orale de théophylline nécessaire pour un bon contrôle des symptômes donc un mieux être du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chiou WL, Gadalla MAF, Peng GW, Method for the rapid prediction of the total body clearance and adjustment of dosage regimens in patients during a constant rate intravenous infusion. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. Vol 6 no 2 1978 p. 135-51.
2. Vozeh S et al. Rapid prediction of steady state serum théophylline concentration in patients treated with intravenous aminophylline. Eur J Clin Pharmacol. 18: 473-7 (1980)
3. Burkle WS, Johnson MH, An evaluation of the Chiou method of determining theophylline dosages. (non publié)
4. Hendeles L. Weinberger M. Theophylline A state of the art review. Pharmacotherapy. Vol 3 no 1 Part 1 Jan-Feb 83: 2-44

ANNEXE 1 — Calculs

1. **Volume de distribution**
   On assume un volume de 0.5 l/kg de poids idéal (1)
2. **Poids idéal**
   Homme
   Poids (kg) = 50 + 2.3 (taille en pouces - 60)
   Femme
   Poids (kg) = 45 + 2.3 (taille en pouces - 60)
3. **Clearance corporelle**
   Modèle unicompartimental



Équation 1 -

$$\frac{dCp}{dt} = \frac{R}{Vd} - KCp$$

Équation 2 - (dérivation de 1)

$$Cp_2 = \frac{R\,(R - RVdCP_1)\,e^{-K}\,(t_2 - t_1)}{KVd}$$

Équation 3 - (intégration de la surface sous la courbe, SSC et dérivation de 2 pour Clc)

$$Clc = \frac{R\,(t_2 - t_1)}{SSC} + \frac{Vd\,(Cp_1 - Cp_2)}{SSC}$$

Équation 4 - (substitution de SSC par $(t_2 - t_1)(Cp_1 + Cp_2)/2$)

$$Clc = \frac{2 \times R}{Cp_1 + Cp_2} + \frac{2Vd\,(Cp_1 - Cp_2)}{(Cp_1 + Cp_2)\,(T_2 - t_1)}$$

Équation 5 - (substitution de 2 Vd par 2 X 0.5 l/kg = Poids idéal)

$$Clc = \frac{2 \times R}{Cp_1 + Cp_2} + \frac{P\,(Cp_1 - Cp_2)}{(Cp_1 + Cp_2)\,(t_2 - t_1)}$$

4. **Concentration prévue (Cp_{ss} prévue)**

$$Cp_{SS} = \frac{R}{Clc}$$

5. **Calcul d'une nouvelle vitesse d'infusion**
   R = Cp visée X Clc
6. **Symboles utilisés**

R:	vitesse de perfusion (mg/heure)
Clc:	clearance corporelle totale (1/heure)
Cp:	concentration plasmatique (mg/l)
Vd:	volume de distribution (litres)
t:	temps après le début de la perfusion (heures)
SSC:	surface sous la courbe
K:	constante d'élimination
P:	poids idéal (kg)