

Concours blanc : exercice de Pharmacocinétique Mai 2019 _corrigés

Un nouvel antibiotique est administré par voie IV bolus à la dose unique de 1 g chez un volontaire sain qui a un débit de filtration glomérulaire de 110 ml/min.

Ses caractéristiques pharmacocinétiques sont les suivantes : la cinétique est monocompartimentale. La demi-vie d'élimination est de 0,9h. La concentration initiale est de 125 mg/L. Il est fixé à 12% aux protéines plasmatiques. La quantité retrouvée sous forme inchangée dans les urines en 24 heures est de 850 mg.

Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant nécessitant que les concentrations soient toujours supérieures à la CMI de 8 mg/L (pour la plupart des germes sensibles).

- 1) Déterminez le volume de distribution, la clairance totale d'élimination et l'aire sous la courbe.

$V_d = \text{dose}/C_0$ 1 point

$V_d = 1000/125 = 8 \text{ L}$ 2 points

$Cl = k_e V_d$ 1 point

$k_e = \ln 2/t_{1/2} = 0,77/h$ 1 point

$Cl = 6,2 \text{ L/h}$ 2 points

$AUC = C_0/k_e$ 1 point

$AUC = 162,3 \text{ mg.h/L}$ 2 points

- 2) Déterminez la clairance rénale

$Cl_r = U_{inf} / AUC_{inf}$ ou $Cl_r = f_e Cl_t = U_{inf}/\text{dose} \cdot Cl_t$ 2 points

$U_{inf} = U_{24h}$ car $24h \gg 7 t_{1/2}$ 2 points

$Cl_r = 5,2 \text{ L/h}$ 2 points

- 3) Déterminez le mécanisme subi par le médicament au niveau du rein

$Cl_{FG} = f_u DFG$ 2 points

$Cl_{FG} = 5,8 \text{ L/h}$ 2 points

$Cl_r < Cl_{FG} \rightarrow$ Filtration glomérulaire - réabsorption (+/- sécrétion tubulaire négligeable / réabsorption)

2 points

- 4) Quel est l'intervalle maximal d'administration entre la 1^{ère} et la 2^{ème} injection pour maintenir une efficacité thérapeutique ?

$C(I) = CMI = C_0 \exp(-k_e I)$ 2 points

$t < 3,6 \text{ h}$

2 points

Une autre modalité d'administration est testée chez le volontaire sain : la perfusion par voie intraveineuse

- 5) Déterminez le débit de perfusion pour obtenir une concentration à l'équilibre égale à 1,5 CMI.

$$R_0 = C_{ss} Cl$$

2 points

$$C_{ss} = 1,5 \text{ CMI} = 12 \text{ mg/L}$$

$$R_0 = 74 \text{ mg/h}$$

2 points

- 6) Une dose de charge est-elle nécessaire ? Justifiez.

Non équilibre atteint en 5 à 7 demi-vies soit 4,5 à 6h → rapide

2 points

- 7) Pendant combien de temps après l'arrêt de la perfusion la concentration sera-t-elle supérieure à la CMI (avec le débit calculé à la Q5) ?

- a. Si la perfusion dure 1h

Eq non atteint

1 point

A l'arrêt de la perfusion : $C(T) = C_{ss} (1 - \exp(-k_e T)) = 6,4 \text{ mg/L}$

1 point

CMI non atteinte par la perfusion, donc $t=0\text{h}$

1 point

- b. Si la perfusion dure 24h

Eq atteint

1 point

$$C = C_{ss} \exp(-k_e t) = 8 \text{ mg/L}$$

2 points

$$t = 0,5\text{h}$$

2 points