

Exercice _ Pharmacocinétique Session 1_ 2024

ENONCE

Un médicament est administré à un patient par voie orale sous forme de comprimé à la dose de 50 mg. Après analyse compartimentale individuelle, l'équation des concentrations plasmatiques (en mg/L) en fonction du temps (en h) est la suivante :

$$C(t) = - 4,4 \exp(-1,2 t) + 4,4 \exp(-0,04 t)$$

La biodisponibilité absolue a été évaluée à 62% dans les études précédentes. Ce médicament est substrat de la Pgp et de la BCRP. Il est glucuroconjugué par l'UGT1A1. Il est fixé à 99% aux protéines plasmatiques. Sa fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines est considérée comme négligeable.

Chez ce patient, la clairance de la créatinine est estimée à 95 mL/min, le débit sanguin hépatique à 90 L/h et l'hématocrite est à 48%.

Questions et corrigé (40 points)

QUESTION N°1 :

A quel modèle pharmacocinétique correspond cette équation ?

Modèle monocompartimental en voie extravasculaire sans retard à l'absorption 3 points

$$C(t) = -A \exp(-ka t) + A \exp(-ke t)$$

QUESTION N°2 :

Déterminer le Tmax et en déduire la Cmax pour la dose administrée.

$$T_{max} = \ln(ka/ke) / (ka-ke) \quad 1 \text{ point}$$

$$T_{max} = \ln(1,2/0,04) / (1,2-0,04) = 2,93 \text{ h} \quad 2 \text{ points}$$

$$C(t = T_{max}) = 3,8 \text{ mg/L} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°3 :

Quelle(s) est (sont) votre(vos) hypothèse(s) pour expliquer la valeur de la biodisponibilité ?

Substrat de protéines d'efflux : Pgp et BCRP au niveau intestinal 2 points

QUESTION N°4 :

Déterminer l'aire sous la courbe à l'infini (AUC0-inf) pour la dose administrée.

$$AUC = -A/ka + A/ke \quad 1 \text{ point}$$

$$AUC = - 4,4/0,1,02 + 4,4/0,04 = 106,33 \text{ mg.h/L} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°5 :

Déterminer la clairance totale d'élimination et la demi-vie d'élimination de ce médicament.

$$Cl = F \text{ dose}/AUC \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl = 0,62 * 50/106,33 = 0,292 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

$$T_{1/2} = \ln 2/ke \quad 1 \text{ point}$$

$$T_{1/2} = \ln 2/0,04 = 17,3 \text{ h} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°6 :

Déterminer le volume de distribution.

$$V_d = Cl/ke \quad 1 \text{ point}$$

$$V_d = 0,292 / 0,04 = 7,3 \text{ L} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°7 :

Compte tenu de son volume de distribution et de l'équation des concentrations en fonction du temps, comment qualifier la distribution de ce médicament ?

Faible volume de distribution 1 point

Distribution instantanée : modèle monoexponentiel 2 points

QUESTION N°8 :

Quelle sera la principale voie d'élimination de ce médicament ? Justifier.

Substrat de l'UGT1A1 1 point

Pas d'élimination rénale sous forme inchangée 1 point

→métabolisme hépatique 1 point

QUESTION N°9 :

Quels sont le ou(les) facteur(s) de variabilité de la clairance de ce médicament chez le patient ?

= facteurs de variabilité de la clairance hépatique

$$Cl_H = Q_h \times E_h \quad 1 \text{ point}$$

Cl_{hépatique} estimée par la Clairance totale 1 point

Les concentrations mesurées sont plasmatiques (cf énoncé), donc on a calculé une clairance d'élimination plasmatique

$$Q_h \text{ plasmatique} = Q_h \text{ sanguin} \times (1 - \text{hématocrite}) = 90 \times (1 - 0,48) = 46,8 \text{ L/h} \quad 1 \text{ point}$$

$E_h = 0,292/46,8 = 0,006$ 1 point

$E_h < 0,3$ 1 point

Clairance dépendante de f_u et Cl_i 2 points

QUESTION N°10 :

En administrations répétées à la dose de 50 mg une fois par jour, déterminer le rapport d'accumulation et la concentration moyenne obtenue à l'équilibre des concentrations ?

$R = 1/[(1-\exp(-k_e \tau)) (1-\exp(-k_a \tau))]$ 1 point

$R = 1,62$ 1 point

$C_{moyss} = AUC_{0-\tau} / \tau = AUC_{0-\infty} \text{ dose unique} / \tau$ 1 point

$C_{moyss} = 106,33/24 = 4,43 \text{ mg/L}$ 2 points