

Concours blanc octobre 2017

Exercice de Pharmacocinétique _ 40 points

Un principe actif est administré par perfusion intraveineuse à un patient à un débit de 20 mg/h pendant 3 jours. La cinétique est monocompartimentale. La demi-vie d'élimination de ce principe actif est de 6h. Le volume de distribution est de 35 L. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 3%. L'élimination est exclusivement hépatique par le CYP3A4 avec un coefficient d'extraction hépatique de 0,2.

- 1) L'équilibre des concentrations est-il atteint au bout de 3 jours ? Justifiez

L'équilibre est atteint en 5 à 7 demi-vies soit 30 à 42h. Donc en 3 jours (=72h), l'équilibre est atteint.

2 points

- 2) Déterminez la clairance d'élimination de ce principe actif

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

2 points

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2} = 0,116/h$$

1 point

$$Cl = 4,06 \text{ L/h}$$

2 points

- 3) Quelle est la concentration attendue à l'équilibre ?

$$C_{ss} = R_0 / Cl$$

2 points

$$C_{ss} = 20 / 4,06 = 4,9 \text{ mg/L}$$

2 points

- 4) Quelle est la concentration de principe actif

- a. 24h après le début de la perfusion

$$C(t) = C_{ss} (1 - \exp(-k_e \cdot t))$$

2 points

$$C(24h) = 4,9 (1 - \exp(-0,116 \cdot 24)) = 4,6 \text{ mg/L}$$

2 points

- b. 24h après l'arrêt de la perfusion ?

La décroissance est monoexponentielle (cinétique mono-compartimentale)

1 point

A l'arrêt de la perfusion (72h), l'équilibre est atteint : C_{ss}

1 point

$$C(t) = C_{ss} \exp(-k_e \cdot t)$$

2 points

$$C(24h \text{ post perfusion}) = 4,9 \exp(-0,116 \cdot 24) = 0,3 \text{ mg/L}$$

2 points

- 5) Quel est le schéma d'administration (posologies et modes d'administration) permettant d'obtenir directement et de maintenir une concentration à 8 mg/L de principe actif ?

On veut $C_{ss}' = 8 \text{ mg/L}$ directement

- Injecter une dose de charge par voie IV bolus

1 point

$$D_c = V_d \cdot C_{ss}'$$

2 points

$$D_c = 35 \cdot 8 = 280 \text{ mg}$$

2 points

- Commencer simultanément une perfusion par voie IV avec le débit R_0' 1 point
 $R_0' = C_{ss}' \cdot Cl$ 2 points
 $R_0' = 8 \times 4,06 = 32,5 \text{ mg/h}$ 2 points

6) Quels sont les facteurs de variabilité de la clairance de ce principe actif ?

- $Cl \text{ totale} = Cl \text{ hépatique}$ 1 point
 $E_h < 0,3$ 1 point
 Donc les facteurs de variabilité de la clairance sont la fraction libre et la clairance intrinsèque ($Cl_h = f_u \cdot Cl_{int}$) 2 points

7) 10 jours après la fin de la 1^{ère} perfusion, une nouvelle perfusion est réalisée à un débit de 20 mg/h. La concentration obtenue à l'équilibre est de 10 mg/L. Quelle(s) est(sont) l'(les) hypothèse(s) permettant d'expliquer ce nouvel équilibre, sachant que le volume de distribution et la fixation aux protéines plasmatiques du principe actif sont inchangés ?
 Donnez un exemple concret.

$C_{ss}'' = 8 \text{ mg/L} \gg C_{ss} = 4,9 \text{ mg/L}$ avec le même R_0

Or $C_{ss} = R_0/Cl$

donc la clairance est diminuée 1 point

Or $Cl_h = f_u \cdot cl_{int}$ avec f_u inchangée, donc la diminution de Cl est liée à la diminution de la clairance intrinsèque 1 point

Sources de diminution de la Cl_{int}

IHC 1 point

Inhibiteur enzymatique du CYP3A4 1 point

Ex : ritonavir, antifongique azolé, cobicistat, macrolides... 1 point