

Un médicament Y est perfusé à un volontaire sain à un débit de 125 mg/h.

Les caractéristiques de ce médicament sont les suivantes : cinétique monocompartimentale et constante de vitesse d'élimination 0,07 /h et volume de distribution de 50L.

1) Déterminer la concentration à l'équilibre de la perfusion

$C_{ss} = R_0/Cl$	1 point
Avec $Cl = k_e V_d$	1 point
$Cl = 0,07 \times 50 = 3,5L/h$	2 points
$C_{ss} = 125/3,5 = 35,7 \text{ mg/L}$	2 points

2) Déterminer la concentration 4 h après le début de la perfusion

$C(t) = C_{ss} (1 - e^{-k_e t})$	1 point
$C(t=4h) = 35,7 (1 - e^{-0,07 \times 4}) = 8,7 \text{ mg/L}$	2 points

3) Déterminer le temps nécessaire à l'obtention de cette concentration à l'équilibre

5 à 7 demi-vies	1 point
$T_{1/2} = \ln 2/k_e$	1 point
$T_{1/2} = \ln 2/0,07 = 9,9 \text{ h}$	2 points
$T_{ss} = 49,5 \text{ à } 69,3h$	1 point

4) Quel schéma thérapeutique faut-il envisager si l'on veut obtenir directement cette concentration à l'équilibre ? Préciser les modalités d'administration et les doses à administrer.

→ Injecter par voie IV bolus d'une dose de charge DC	2 points
$D_c = V_d C_{ss}$	1 point
$D_c = 50 \times 35,7 = 1785 \text{ mg}$	2 points
→ Débuter au même moment une perfusion par voie IV au débit $R_0 = 125 \text{ mg/h}$	2 points

5) Déterminer la concentration 12h après l'arrêt de la perfusion

a. Si la perfusion dure 72h

Equilibre atteint, durée de la perfusion > 5-7 demi-vies	1 point
--	---------

$C = C_{ss} e^{-ket}$ avec t = temps après arrêt de la perfusion 1 point

$C = 35,7 e^{-0,07 \times 12} = 15,4 \text{ mg/L}$ 2 points

b. Si la perfusion dure 24h

Equilibre non atteint 1 point

$C = C_{ss} (1 - e^{-keT}) e^{-ket}$ avec T = durée de la perfusion et t = temps après arrêt de la perfusion 1 point

$C = 35,7 (1 - e^{-0,07 \times 24}) e^{-0,07 \times 12} = 12,5 \text{ mg/L}$ 2 points

Un autre schéma d'administration est testé chez le volontaire sain : l'administration répétée par voie IV bolus soit 2000 mg toutes les 12h.

6) Déterminer le rapport d'accumulation, les concentrations maximales et minimales à l'équilibre avec ce nouveau schéma d'administration

$R = \frac{1}{1 - e^{-ke\tau}}$ avec τ = intervalle entre 2 administrations 1 point

$R = \frac{1}{1 - e^{-0,07 \times 12}} = 1,76$ 1 point

$C_{max ss} = C_0 \times R$ avec C_0 concentration initiale 1 point

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

$C_0 = 2000 / 50 = 40 \text{ mg/L}$ 2 points

$C_{max ss} = 40 \times 1,76 = 70,4 \text{ mg/L}$ 2 points

$C_{min ss} = C_{max ss} e^{-ke\tau}$ 1 point

$C_{min ss} = 70,4 \text{ mg/L} e^{-0,07 \times 12} = 30,4 \text{ mg/L}$ 2 points