EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice de Pharmacocinétique (40 points)

Session 1_ 2025

ENONCE

Un antibiotique est administré par perfusion continue chez un patient de 75 kg avec une clairance de la créatinine à 120 mL/min. La concentration efficace est de 20-25 mg/L. La demi-vie de cet antibiotique est de 7,7 h et son volume de distribution de 0,7 L/kg. La fraction liée aux protéines plasmatiques est de 55%. La fraction excrétée sous forme inchangée de cet antibiotique dans les urines est de 83%.

Questions et corrigé (40 points)

QUESTION N°1 :

Déterminer la clairance totale et la clairance rénale de cet antibiotique attendues chez le patient (9 points)

$$Cl_T = ke Vd \quad 1 \text{ point}$$

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

$$ke = \ln 2 / 7,7 = 0,090 \text{ /h} \quad 2 \text{ points}$$

$$Vd = 0,7 \text{ L/kg} = 0,7 \times 75 = 52,5 \text{ L}$$

$$Cl_T = 0,0909 \times 52,5 = 4,725 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

$$Cl_R = fe Cl_T \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl_R = 0,83 \times 4,725 = 3,922 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°2 :

Quel est le mécanisme subi par cet antibiotique lors de son élimination rénale ? (7 points)

$$Cl_R = Cl_{FG} + Cl_{ST} - Cl_{RT} \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl_{FG} = fu DFG = (1-fp) DFG \quad 1 \text{ point}$$

$$DFG \text{ estimé par la clairance de la créatinine} = 120 \text{ mL/min} = 7,2 \text{ L/h} \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl_{FG} = (1-0,55) \times 7,2 = 0,45 \times 7,2 = 3,24 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

$Cl_R > Cl_{FG}$ 1 point

Filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire 1 point

QUESTION N°3 :

Déterminer le débit R_0 pour obtenir une concentration à l'équilibre de 20 mg/L. Dans ces conditions, quelle sera la concentration attendue au bout de 12h de perfusion ? (6 points)

$R_0 = C_{ss} \times CL_T$ 1 point

$R_0 = 20 \times 4,725 = 94,5 \text{ mg/h}$ 2 points

$C(T=12h) = C_{ss} (1 - e^{-ke T})$ 1 point

$C(T=12h) = 20 (1 - e^{-0,090 \times 12}) = 13,2 \text{ mg/L}$ 2 points

QUESTION N°4 :

L'infection étant sévère, le médecin souhaite obtenir directement et maintenir une concentration à 25 mg/L. Déterminer le schéma posologique adapté (8 points)

Dose de charge par voie IV bolus 1 point

$D_c = C_{ss}' \times V_d$ 1 point

$D_c = 25 \times 52,5 = 1312,5 \text{ mg}$ 2 points

Perfusion continue IV 1 point

$R_0' = C_{ss}' \times CL_T$ 1 point

$R_0' = 25 \times 4,725 = 118,125 \text{ mg/h}$ 2 points

Suite à la mise en place de ce schéma posologique adapté, le patient développe une insuffisance rénale (Clairance de la créatinine à 40 mL/min) au bout de 4 jours. La demi-vie d'élimination de cet antibiotique est alors estimée à 17,2h. Seule la clairance de filtration glomérulaire est impactée (le volume de distribution, la fixation aux protéines plasmatiques et la fraction excrétée sous forme inchangée sont considérés inchangés).

Dans ces nouvelles conditions, répondez aux questions suivantes :

QUESTION N°5 :

Déterminer la clairance totale de l'antibiotique chez le patient insuffisant rénal (4 points)

$$k_e' = \ln 2 / t_{1/2} = \ln 2 / 17,2 = 0,0403 \text{ /h} \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl_T' = k_e' V_d \quad 1 \text{ point}$$

$$Cl_T' = 0,0403 \times 52,5 = 2,116 \text{ L/h} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°6 :

Quelle sera alors la concentration attendue à l'équilibre lors de la perfusion ? (3 points)

$$C_{ss}' = R_0' / Cl_T' \quad 1 \text{ point}$$

$$C_{ss}' = 118,125 / 2,116 = 55,88 \text{ mg/L} \quad 2 \text{ points}$$

QUESTION N°7 :

Au vu de la toxicité rénale, il est décidé d'arrêter la perfusion à la fin du 4^{ème} jour. Quelle sera la concentration attendue 24h après l'arrêt de la perfusion ? (3 points)

$$C(t = 24\text{h après arrêt de la perfusion de 4 jours}) = C_{ss}' (1 - e^{-k_e' T'}) e^{-k_e' t} \quad 1 \text{ point}$$

$$\text{Avec } T' = 4 \text{ jours} = 4 \times 24 = 96\text{h et } t = 24\text{h}$$

$$C(t = 24\text{h après arrêt de la perfusion de 4 jours}) = 55,88 (1 - e^{-0,0403 \times 96}) e^{-0,0403 \times 24} = 20,80 \text{ mg/L}$$

2 points