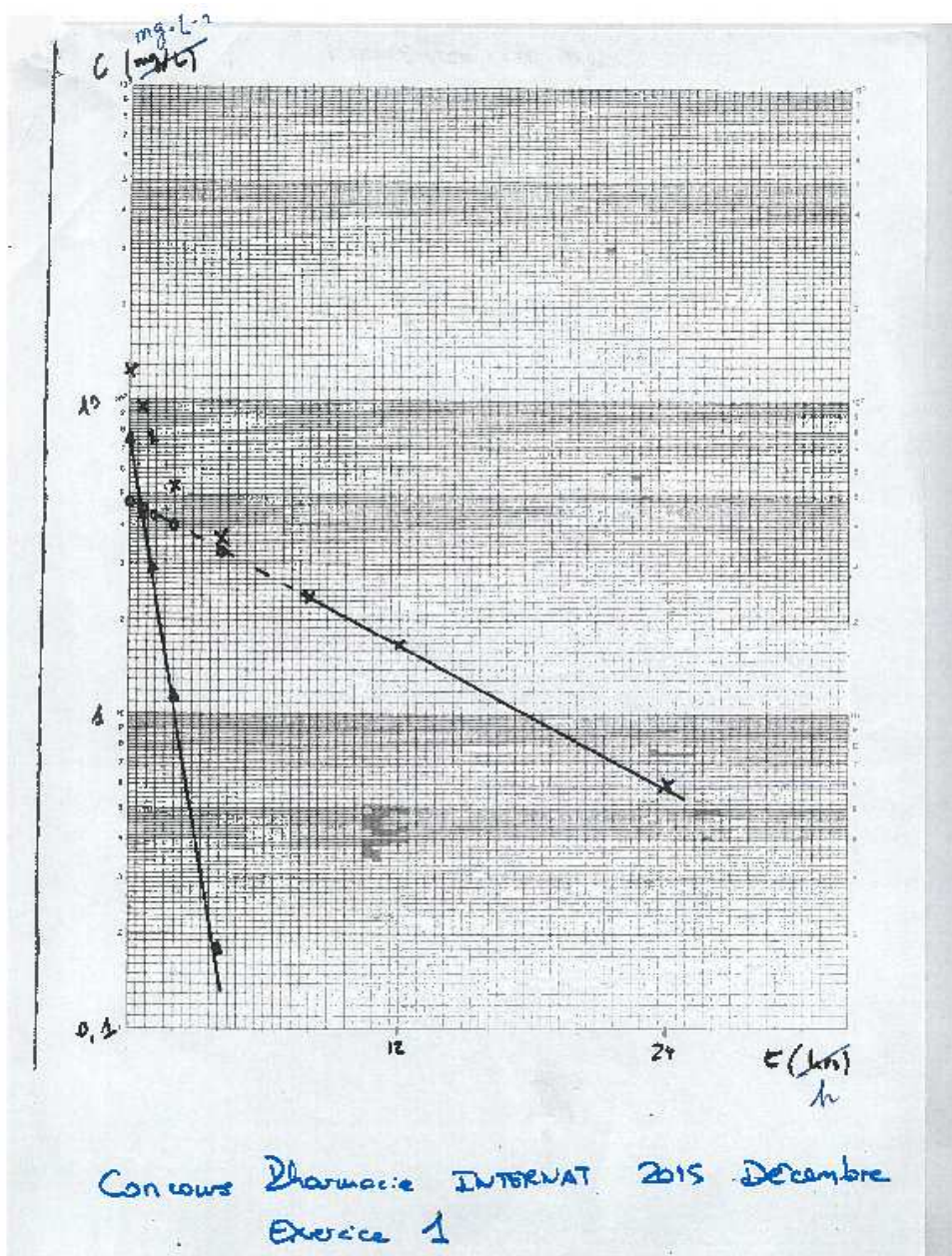


EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015
 EXERCICE N° 1
 PROPOSITIONS DE REPONSES*

*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

REPONSES QUESTION N° 1



En appliquant la méthode des « résidus », on voit que : $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

D'après le graphique $B = 4,8 \text{ mg.L}^{-1}$

$$t_{1/2}\beta = 8 \text{ h} \quad \beta = 0,693/8 = 0,087 \text{ h}^{-1}$$

en soustrayant aux concentrations observées entre t_0 et $t + 4 \text{ h}$ les valeurs $B e^{-\beta t}$ pour chaque t , on obtient :

Temps (h)	$A e^{-\alpha t} = C(t) - B e^{-\beta t}$
0 h	$7,7 = 12,5 - 4,8$
0,5 h	$4,9 = 9,5 - 4,6$
1 h	$3,0 = 7,5 - 4,5$
2 h	$1,2 = 5,4 - 4,2$
4 h	$0,2 = 3,7 - 3,5$

$$\text{Donc } C = 7,8 e^{-0,87+t} + 4,8 e^{-0,087t}$$

$$A = 7,8 \text{ mg.L}^{-1} \quad t_{1/2} \alpha = 0,8 \text{ h} \quad \alpha = \frac{0,693}{0,8} = 0,87 \text{ h}^{-1}$$

REPONSES QUESTION N° 2

Demi-vie d'élimination :

$$T_{1/2\beta} = \text{Ln}2/0,087 \approx 8,0 \text{ h}$$

Demi-vie de distribution :

$$T_{1/2\alpha} = \text{Ln}2/0,87 = 0,8 \text{ h}$$

$$\text{ASC (aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps)} = B/\beta + A/\alpha = 55,17 + 8,96 = 64,13 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{Cl} = \text{Dose} / \text{ASC} = 3,9 \text{ L.h}^{-1}$$

$$(\text{Vd}\beta \text{ ou } \text{Varea}) = \text{Cl} / \beta = 44,8 \text{ L}$$

REPONSES QUESTION N° 3

Cl rénale = $f_e \times \text{Cl}$ (où f_e est la fraction de la dose IV éliminée inchangée dans les urines à l' « infini »)

Ici, les urines ont été recueillies pendant 24 heures

$$\text{Si on considère que } f_e = 33 \text{ mg}/250 \text{ mg} = 0,13, \text{ Cl rénale} = 0,13 \times 3,9 = 0,51 \text{ L.h}^{-1}$$

La clairance rénale est en fait un peu plus élevée car au temps 24 h, les concentrations dans l'organisme ne sont pas encore complètement négligeables ($C_{t=24\text{h}} = 0,6 \text{ mg.L}^{-1}$) et donc f_e sera $> 0,13$

Ici, les urines ont été recueillies pendant 24 heures avec concentration à 24 h << concentration initiale

Autre calcul possible :

$$\text{ASC}_{0 \rightarrow 24\text{h}} = \text{ASC} - C_{24\text{h}}/\beta = 57,0 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h} ; A_{e24\text{h}} \text{ quantité éliminée dans les urines durant 24 h}$$

$$\text{Cl}_{\text{rénale}} = A_{e24\text{h}} / \text{ASC}_{0 \rightarrow 24\text{h}} = 0,58 \text{ L.h}^{-1} ; \text{ valeur "exacte" (ni sur-, ni sous-estimation)}$$

REPNSES QUESTION N° 4

$$F = (ASC_{\text{oral}}/ASC_{\text{IV}}) \times D_{\text{IV}}/D_{\text{orale}} = 61/64,1 \times 250/500 = 0,47 = 47 \%$$

$$Cl_{\text{non rénale}} = Cl - Cl_{\text{rénale}} = 3,9 - 0,5 = 3,4 \text{ L.h}^{-1}$$

(En faisant l'hypothèse que cette clairance non rénale correspond à la clairance hépatique) le coefficient d'extraction hépatique, E_H , est égal à $Cl_{\text{non rénale}} / Q_H$ où Q_H représente le débit sanguin hépatique (90 L.h^{-1}) soit 4 %. Cette valeur est très inférieure à ce qui n'a pas été absorbé ($1 - F = 53 \%$) ; l'effet de 1^{er} passage hépatique, très faible pour ce médicament, n'explique donc pas la valeur incomplète de biodisponibilité par voie orale.

Autre réponse possible :

Le coefficient d'extraction hépatique ne peut pas être calculé car les concentrations sanguines ne sont pas indiquées, or : $E_H = Cl_{\text{sanguine}} / Q_H$

(commentaire additionnel non attendu : en considérant l'hématocrite proche de 50%, les concentrations érythrocytaires en médicament ne pouvant pas être inférieures à 0, valeur minimale de ASC_{sanguine} est $ASC_{\text{(plasmatique)}/2}$; donc valeur maximale de Cl_{sanguine} est $2 \times Cl$; donc $E_H < 8\%$; donc l'effet de 1^{er} passage hépatique n'explique pas la valeur incomplète de la biodisponibilité par voie orale).