1. On se place dans le cas d’une dose de 280mg réitérée toutes les 12h. On sait que dans ce cas, la concentration à l’équilibre est donnée par : $C\_{ss}=\frac{Dose\*F}{CL\*τ}$.

D’où $C\_{ss}=\frac{280}{1000\*12}=\frac{0.023mg}{L}$

1. D’après les informations données dans le RCP, on sait que « l’exposition à ibrutinib augmente proportionnellement à la dose » ce qui correspond à la définition de la linéarité pharmacocinétique. Egalement, fu indépendant de la concentration ». On peut donc dire que l’ibrutinib a une PK linéaire.
2. On sait que $\frac{CL}{F}=1000 L/h $ donc si $F=0.08$ alors $CL=1000\*0.08=80 L/h=1.33 L/min$. Or on sait que la clairance est aussi définie par $CL=Q\_{h}\*E\_{h}$ où $Q\_{h}$ est le débit sanguin hépatique et $E\_{h}$ le coefficient d’extraction hépatique. En considérant que $Q\_{h}=1.5 L/min$ on obtient $E\_{h}=0.89>0.7$ ce qui correspond à une forte clairance métabolique hépatique.
3. Pour ce médicament à forte clairance, clairance métabolique hépatique ≈ débit sanguin hépatique.
4. Vd, pas de raison, CL, très, très peu (voir ci-dessus) ; F va être nettement modifié ; démonstration : F = (si on considère que la perte=fraction non absorbée est essentiellement liée à effet de 1er passage hépatique= 1 – EH = 1 – fu.CLin/ (QH + fu.CLint) ; EH = 0,92 = fu.CLin/ (1,5L/min + fu.CLint) … fu.CLint = 0,92 x 1,5 / 0,08 = 17 L/min ; modification de CLint (induction ou inhibition) auront des conséquences sur F : par exemple CLint double du fait d’induction : CLint’ = 34 L/min … EH’ = 0,96 ; F’ = 4% (diminuée d’un facteur 2)
5. Quand médicament à faible EH, induction et inhibition modifient CL sans affecter significativement F : AUC modifiée mais peu (et en tout cas, beaucoup moins) de F, et donc Cmax peu modifié. Pour ibrutinib, F est modifié donc Cmax et AUC modifiés dans les mêmes proportions.
6. Le pamplemousse est connu pour avoir un effet inhibiteur du CYP3A4, c’est pour cela qu’il est déconseillé d’en prendre en même temps que le traitement par ibrutinib.
7. Contrairement aux anticancéreux cytotoxiques qui interagissent sur l’ADN, l’ibritunib est une thérapie ciblée qui n’interagit pas avec l’ADN et n’a pas d’effet mutagène. Il est donc possible de réaliser des essais chez le sujet sain sans encourir les risques importants.
8. L’étude in vitro consiste à utiliser des cellules du type Caco-2 exprimant la P-gp. Ces cellules sont placées sur une membrane. On dépose le médicament d’intérêt sur cette membrane. On réalise le dosage de l’ibrutinib avant et après passage de cette membrane pour savoir si la molécule est transportée ou non par la P-gp.
9. Vd = 10 000L . 0.08 = 800 L >> Vplasma ; donc VT.fu/fu,T proche de 800 L donc grande affinité pour éléments tissulaires
10. Pour connaître l’influence du polymorphisme du CYP2D6 sur la PK de l’ibrutinib, il faut réaliser une étude PG-PK où les sujets auront un prélèvement sanguin ou salivaire qui permettra de déterminer leur profil génétique pour le CYP2D6 et des prélèvements plasmatiques après administration d’ibrutinib pour déterminer leur profil PK. Pour le CYP2D6, la littérature nous permet de savoir quels sont les allèles associés à une forte ou à une faible activité. En fonction des allèles déterminés pour un patient donné, il sera classé comme métaboliseur lent ou rapide. On compare ensuite les profils PK dans les deux groupes pour déterminer s’il existe une différence statistiquement significative.
11. La demi-vie de l’ibrutinib dépend de sa clairance et de son volume de distribution. Le volume de distribution important a pour effet de prolonger la demi-vie mais la clairance étant également importante, on obtient finalement une demi-vie relativement courte.
12. Le rapport entre l’exposition à l’ibrutinib à l’état d’équilibre et à la première dose est donné par le rapport d’accumulation. Celui-ci dépend de l’intervalle posologique $τ$ et de la demi-vie. Si $ τ=t\_{1/2}$ le rapport d’accumulation vaut 2. Mais si $τ>t\_{1/2}$, alors le rapport sera inférieur à 2. C’est le cas pour l’ibrutinib qui a une demi-vie courte (6h) par rapport à l’intervalle posologique (24h). C’est pour cela qu’à l’équilibre, l’exposition est inférieure à deux fois celle de la première dose.
13. L’étude pharmacocinétique de population permet de décrire le profil de concentration typique dans la population ainsi que la variabilité inter-individuelle. Avec ce type de modèle, on peut tester l’influence de covariables pour déterminer si elles peuvent expliquer cette variabilité. On peut imaginer tester l’influence de covariables qui décriraient l’état des fonctions hépatique et rénale et ainsi déterminer si ce sont des paramètres à prendre en compte au moment du traitement, sans avoir besoin de mener des études spécifiques sur le sujet.

Pour l’influence du sexe, il n’existait a priori pas d’informations laissant penser que l’on pourrait observer une différence entre homme et femme, le résultat était donc attendu. En revanche, pour l’âge, on aurait pu penser à une influence dans le sens où, par exemple, la fonction hépatique a tendance à se dégrader avec l’âge. Néanmoins l’ibrutinib étant prescrit à des patients qui sont pour la plupart des sujets âgés, il est attendu de ne pas observer d’influence de l’âge.