

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Enoncé

500 mg du médicament M sont administrés par voie intraveineuse à Monsieur G.

Ce médicament est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et son pourcentage de fixation à l'albumine est de 80 %.

Le tableau correspondant aux concentrations plasmatiques en fonction du temps est donné ci-dessous :

Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
0,083	59,0
0,25	40,0
0,5	25,0
0,75	18,6
1,0	15,1
1,5	10,0
2,0	8,0
2,5	6,6
3,0	5,2
3,5	4,2
4,0	3,4

Questions

QUESTION N° 1 :

A partir du graphique reliant concentration plasmatique et temps, déterminer la demi-vie terminale d'élimination ($t_{1/2\beta}$) et la demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$).

Proposition de réponse

D'après le graphique : $B = 20 \mu\text{g/mL}$

$t_{1/2\beta} = 1,5\text{h}$, donc $\beta = 0,693/1,5 = 0,462 \text{ h}^{-1}$

En soustrayant aux concentrations observées entre T_0 et $T + 1 \text{ h}$, les valeurs $B.e^{-\beta t}$ pour chaque temps, puis en reportant ces valeurs :

Temps	$Ae^{-\alpha t}$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

(h)	
0,083	$59 - 19,5 = 39,5$
0,25	$40 - 18 = 22$
0,5	$25 - 16 = 9$
0,75	$18,6 - 14,1 = 4,5$
1	$15,1 - 13 = 2,1$

$$A \cong 40 \mu\text{g/mL}$$

$$T_1 / 2\alpha \cong 0,25 \text{ h, donc } \alpha = 0,693/0,25 = 2,772 \text{ h}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

Calculer l'aire sous la courbe.

Proposition de réponse

$$\text{AUC} = A/\alpha + B/\beta = 57,7 \mu\text{g.h/mL}$$

(La méthode des trapèzes avec extrapolation à l'infini peut également être appliquée).

QUESTION N° 3 :

Sachant que la clairance d'élimination correspondant à ces données est de $8,7 \text{ L.h}^{-1}$, calculer le volume de distribution correspondant à la phase d'élimination.

Proposition de réponse

$$V_d\beta = \text{clairance} / \beta = 17\,655 \text{ mL} = 17,7 \text{ L}$$

QUESTION N° 4 :

Monsieur G est admis en réanimation. Les cliniciens souhaitent administrer le médicament M de façon répétée. En ne tenant compte que de la demi-vie terminale d'élimination, quel est l'intervalle de temps maximal entre deux administrations, sachant que les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 10 et $64 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

Proposition de réponse

$$C_{\min} = C_{\max} e^{-\lambda t} \text{ d'où } C_{\min} = C_{\max} e^{-0,462t}$$

intervalle de temps maximal : $10 = 64 e^{-0,462.t}$

$$t = 0,462 \cdot \text{Ln}(64/10) = 4 \text{ heures.}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)****QUESTION N° 5 :**

Quelle serait la vitesse de perfusion continue nécessaire pour obtenir une concentration moyenne de $30 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

Proposition de réponse

Pour obtenir une concentration de $30 \mu\text{g.mL}^{-1}$, la vitesse perfusion doit être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Vitesse de perfusion} = C_{\text{SS}} \times \text{Clairance} = 261 \text{ mg.h}^{-1}$$

QUESTION N° 6 :

Sachant que le débit sanguin hépatique est égal à 90 L.h^{-1} , calculer le coefficient d'extraction hépatique du médicament M.

Proposition de réponse

Le coefficient d'extraction hépatique du médicament M est égal à :

$$E_{\text{H}} = \text{CL} / Q_{\text{H}} = 8,7 / 90 = 0,1$$

QUESTION N° 7 :

Un médicament B administré de façon concomitante au médicament M, entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque. Quelles sont les conséquences sur la clairance totale et la demi-vie d'élimination du médicament M ?

Proposition de réponse

Le médicament B entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque, donc une diminution du débit sanguin hépatique. Le médicament M ayant un coefficient d'extraction hépatique faible ($E_{\text{H}} < 0,3$), la clairance totale est peu modifiée et donc la demi-vie d'élimination reste inchangée.

QUESTION N° 8 :

Lors du séjour de Monsieur G en réanimation, une diminution de l'albuminémie est observée. Quelles sont les conséquences sur la clairance et le volume de distribution du médicament M ?

Proposition de réponse

Le médicament M ayant un coefficient d'extraction hépatique faible, la clairance dépend donc de la fraction libre circulante ($\text{CL} \approx f_{\text{u}} \cdot \text{CL intrinsèque}$). Du fait de l'hypo-albuminémie, f_{u} (fraction libre plasmatique)

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)**

augmente : la clairance hépatique est donc augmentée. Le volume de distribution est également augmenté ($V_d = V_{\text{PLASMA}} + V_{\text{TISSULAIRE}} \cdot f_u / f_{u,T}$ où f_u et $f_{u,T}$ correspondent, respectivement, aux fractions libres plasmatique et tissulaire).