

Enoncé

Un médicament est administré à un patient par perfusion intraveineuse continue (5 g perfusés sur 96 heures).

Les concentrations plasmatiques obtenues en fonction du temps sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Temps (h)	Concentration plasmatique (mg.L ⁻¹)
0	0,0
2	0,6
4	1,2
8	2,0
12	2,6
24	3,6
48	4,1
72	4,3
96	4,2

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer la clairance d'élimination du médicament. Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

Cl (clairance d'élimination) = R0 (vitesse de perfusion) / C_{ss} (concentration à l'état d'équilibre) = (5 g / 96 h) / 4,2 mg = 12,4 L.h⁻¹.

avec 4,2 mg.L⁻¹ = moyenne des concentrations à l'équilibre.

QUESTION N° 2 :

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour ce mode d'administration ?

En déduire l'expression de $\ln [(C_{ss} - C) / C_{ss}]$ en fonction du temps, où C_{ss} correspond à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre.

Proposition de réponse

Pour une perfusion continue :

$$C = C_{ss} \times (1 - e^{-kt}) \Leftrightarrow C - C_{ss} = -C_{ss} \times e^{-kt}$$

Donc

$$\Leftrightarrow \ln[(C_{ss} - C) / C_{ss}] = -kt$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°4 (40 points)

QUESTION N° 3 :

Calculer puis reporter sur un graphe les valeurs de $\text{Ln}[(C_{ss}-C) / C_{ss}]$ en fonction du temps de 0 à 24 heures. A partir de ce graphe, calculer le temps de demi-vie plasmatique et le volume de distribution plasmatique du médicament.

Proposition de réponse

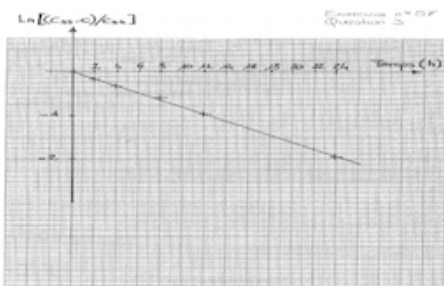
Temps (h)	$\text{Ln}[(C_{ss}-C) / C_{ss}]$
0	0,00
2	- 0,15
4	- 0,34
8	- 0,65
12	- 0,97
24	- 1,95

Selon le graphe établi à partir des calculs, les points s'alignent sur une droite de pente $-k = - 1,95 / 24 = - 0,081 \text{ h}^{-1}$

Comme $k = \text{Ln}2 / t_{1/2}$

$$t_{1/2} = 0,7 / 0,081 = 8,6 \text{ h}$$

$$V = \text{Cl} / k = 12,4 \text{ L.h}^{-1} / 0,081 \text{ h}^{-1} = 153 \text{ L}$$



Recommandation

Cf. droite sur feuille papier millimétré en document joint

QUESTION N° 4 :

N.B. : la question 4 peut être traitée indépendamment des questions 2 et 3.

Durant le dernier jour de traitement (temps 72 à 96 h), les urines ont été recueillies (850 mL). Leur concentration en médicament est de 253 mg.L^{-1} .

Calculer la clairance rénale du médicament.

Proposition de réponse

Quantité éliminée dans les urines durant l'intervalle (72 – 96 h) = $0,850 \text{ L} \times 253 \text{ mg.L}^{-1} = 215 \text{ mg}$

Durant cette période, l'équilibre des concentrations était atteint donc
quantité totale éliminée = quantité administrée sur la même période
soit $5 \text{ g} / 4$ (1 journée correspond à $\frac{1}{4}$ de la dose totale administrée) = $1,25 \text{ g}$

f_e (fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines) = $0,215 / 1,25 = 0,172$

Cl_R (clairance rénale) = $f_e \times Cl = 0,172 \times 12,4 \text{ L.h}^{-1} = 2,13 \text{ L.h}^{-1}$

(autre méthode : vitesse d'élimination urinaire = $215 \text{ mg} / 24 \text{ h} = Cl_R \times C_{ss}$

où $C_{ss} = 4,2 \text{ mg.L}^{-1}$

$Cl_R = 9,0 / 4,2 = 2,13 \text{ L.h}^{-1}$