

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°3 (40 points)

Enoncé

Le graphe ci-joint représente les concentrations plasmatiques observées d'un médicament (sous forme de carrés pleins) après injection en bolus intraveineux (IV) à la dose de 200 mg.

Par la méthode des « résidus », au cours de la période où les logarithmes des concentrations ne sont pas encore alignés sur la droite (en trait plein), ont été reportées sur le graphe les valeurs des différences (sous forme de triangles pleins) entre concentration observée et concentration théorique sur cette droite au même temps.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A l'aide du graphe, déterminer les valeurs de demi-vie d'élimination et de distribution.

Proposition de réponse

Graphiquement :

la droite en trait plein correspond au phénomène d'élimination :

temps pour passer de 10 mg.L^{-1} ($t=0$) à 5 mg.L^{-1} : $4,6 \text{ h} = T_{1/2\beta} =$ demi-vie d'élimination.

La droite en pointillés correspond au phénomène de distribution :

temps pour passer de 20 mg.L^{-1} ($t=0$) à 10 mg.L^{-1} : $0,5 \text{ h} = T_{1/2\alpha} =$ demi-vie de distribution.

QUESTION N° 2 :

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations en fonction du temps de ce médicament chez ce patient :

- Correspondant à ces données (c'est-à-dire à une dose de 200 mg) ?
- Correspondant à une dose D ?

Proposition de réponse

$C(t) = D \times (A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t})$ avec

$D \times A = 20 \text{ mg/L}$; $D \times B = 10 \text{ mg/L}$; $\alpha = \text{Ln}2/T_{1/2\alpha} = 1,4 \text{ h}^{-1}$ et $\beta = \text{Ln}2/T_{1/2\beta} = 0,15 \text{ h}^{-1}$

- Pour une dose de 200 mg : $C(t) = 20 \cdot e^{-1,4 \times t} + 10 \cdot e^{-0,15 \times t}$
- Pour une dose D : $C(t) = D \cdot 0,1 \cdot e^{-1,4 \times t} + D \cdot 0,05 \cdot e^{-0,15 \times t}$

QUESTION N° 3 :

Calculer le volume de distribution initial (V_d). Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 3 (40 points)**

$$Vd_i = \text{Dose}/C_0 = \text{Dose}/(A + B) = 200/30 = 6,67 \text{ L}$$

QUESTION N° 4 :

Calculer la clairance d'élimination (CL). Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

CL = Dose / ASC avec ASC (aire sous la courbe des concentrations du temps 0 à l'infini)

$$\text{ASC} = A/\alpha + B/\beta = 20/1,4 + 10/0,15 = 81 \text{ mg.L}^{-1} \times \text{h} ; \text{CL} = 2,47 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 5 :

Calculer la constante de vitesse d'élimination k_{10} . Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

$$k_{10} = \text{CL} / Vd_i = 2,47 / 6,67 = 0,37 \text{ h}^{-1}$$

QUESTION N° 6 :

Calculer le volume de distribution β (Vd_β ou Vd_{area}). Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

$$Vd_{\text{area}} (= Vd_\beta) = \text{Ln}2 \times \text{CL} / \beta = 11,5 \text{ L}$$

Avec CL = 2,47 L.h⁻¹ (cf. question 4) ; $\beta = 0,15 \text{ h}^{-1}$ (cf. question 2)

QUESTION N° 7 :

A quel modèle pharmacocinétique correspond ce graphe ?

Proposition de réponse

Modèle bicompartimental (ou modèle bi-exponentiel).

QUESTION N° 8 :

Comment qualifier la distribution de ce médicament en la comparant à celle de médicaments dont la courbe serait une fonction mono-exponentielle ?

Proposition de réponse

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N°3 (40 points)**

La distribution de ce médicament dans l'organisme n'est pas instantanée, alors que pour ceux dont la décroissance est mono-exponentielle, le phénomène de distribution est instantané (et n'apparaît pas sur la courbe).