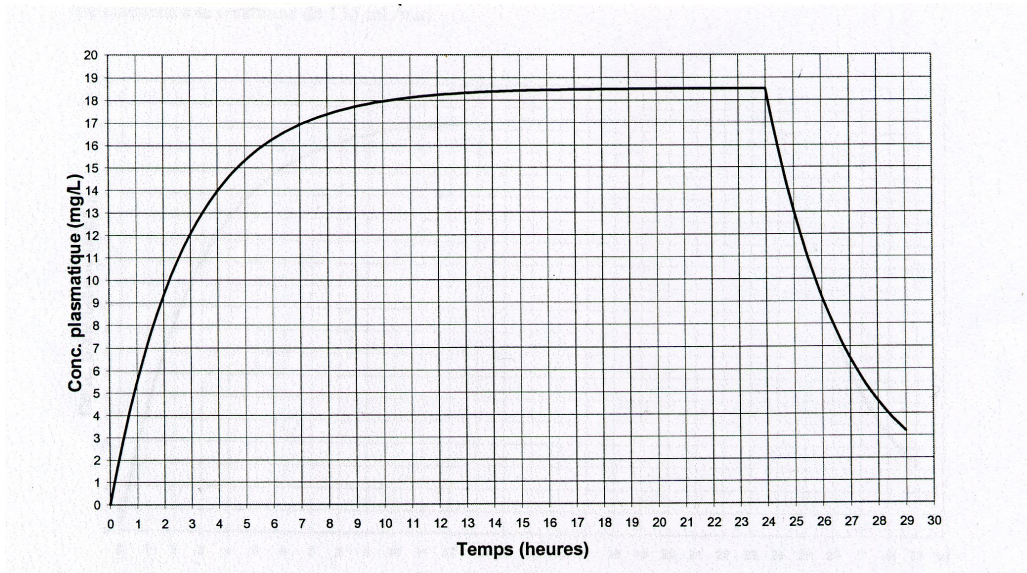


Enoncé

Une dose de 2 grammes d'un médicament a été administrée à un patient A par perfusion intraveineuse pendant 24 heures. La figure ci-dessous représente la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Ce patient a une clairance de la créatinine de $135 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A l'aide du graphique, déterminer la constante de vitesse d'élimination, la clairance d'élimination et le volume de distribution du médicament. Justifier les réponses.

Proposition de réponse

L'état d'équilibre étant atteint (selon le graphique), $Cl = R_0 / C_{ss}$ où R_0 (vitesse de perfusion = $2 \text{ g}/24 \text{ h} = 83 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$), C_{ss} (concentration à l'état d'équilibre) et Cl (clairance d'élimination).

$$Cl = 83/18,5 = 4,49 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

$t_{1/2}$ correspond au temps nécessaire pour passer de $C = 0$ à $C = C_{ss} / 2$ (en début de perfusion) ou temps nécessaire pour passer de C fin de perf (= C_{ss} , ici) à C fin de perf ($C_{ss} / 2$) ; graphiquement : $t_{1/2} = 2 \text{ h}$.

$$k \text{ (constante de vitesse d'élimination)} = \text{Ln}2 / t_{1/2} = 0,7 / 2 = 0,35 \text{ h}^{-1}$$

$$V = Cl / k = 4,49 / 0,35 = 12,8 \text{ L}$$

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

Sachant que ce médicament est éliminé uniquement par voie rénale sous forme inchangée et qu'il ne subit ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire au niveau rénal, quelle est sa fraction libre plasmatique chez ce patient ?

Proposition de réponse

Pour ce médicament : $Cl = Cl_r$ (clairance rénale) et $Cl_r = Cl_{FG}$ (puisque non réabsorbé et non sécrété).

Or $Cl_{FG} = f_u \times DFG$ avec

DFG = débit de filtration glomérulaire du patient, ici $135 \text{ mL/min} = 8,1 \text{ L.h}^{-1}$ et

f_u = fraction libre plasmatique du médicament

Donc $4,49 = f_u \times 8,1 \text{ L.h}^{-1}$

$f_u = 0,55$ (soit 55 %)

QUESTION N° 3 :

Soit un autre patient (B) présentant une clairance de la créatinine similaire à celle du patient (A) mais chez qui la fraction libre du médicament est supérieure à celle du patient (A).

- Quelle(s) peut (peuvent) être la (les) cause(s) de cette différence pharmacocinétique ?
- Le temps de demi-vie du médicament chez le patient (B) sera-t-il équivalent, inférieur ou supérieur à celui du patient (A) ? Justifier.

Proposition de réponse

a) Cela peut être dû à la diminution des concentrations de la (ou des) protéine(s) sur laquelle (lesquelles) se fixe ce médicament ou au déplacement du médicament de ses sites de fixation du fait d'une interaction médicamenteuse (peu probable compte-tenu du faible % de fixation du médicament).

b) $f_{u,B} > f_{u,A}$, donc $Cl_{FG,B} > Cl_{FG,A}$, $Cl_B > Cl_A$ avec $Cl_B / Cl_A = f_{u,B} / f_{u,A}$ puisque les débits de filtration glomérulaire des deux patients sont égaux.

$V = V_{\text{plasma}} + V_{\text{tissus}} \times f_u / f_{u,T}$ où V_{plasma} = volume du plasma ; V_{tissus} = volume des autres tissus ; $f_{u,T}$ = fraction libre du médicament au niveau tissulaire.

Puisque $t_{1/2} = \text{Ln}2 \times V / Cl$: $t_{1/2} B / t_{1/2} A = (V_B \times Cl_A) / (V_A \times Cl_B) = (V_B / V_A) \times (f_{u,A} / f_{u,B})$;

or $V_B / V_A < f_{u,B} / f_{u,A}$, donc $t_{1/2} B / t_{1/2} A < 1$

ou, plus simplement, du fait de la défixation, la clairance chez B augmente par rapport à celle chez A du même facteur que f_u ; le volume de distribution augmente également mais d'un facteur moindre.

Donc le temps de demi-vie diminue chez le patient B.