

Un principe actif est administré à un patient par perfusion intraveineuse à un débit constant de 85 mg/h. Ce principe actif a une cinétique monocompartimentale et est exclusivement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination est de 6 h. Il est fixé à 60% à l'albumine. Ce principe actif a une marge thérapeutique étroite comprise entre 20 et 40 mg/L. La clairance de la créatinine du patient est de 100 mL/min. La concentration plasmatique du principe actif mesurée à l'équilibre par le laboratoire de pharmacologie est de 35 mg/L.

1) Quel est le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre ?

L'équilibre est atteint en 5 à 7  $t_{1/2}$  2 points

soit entre 30 et 42h. 1 point

2) Calculez la clairance plasmatique totale et le volume de distribution de ce principe actif chez le patient. Commentez la valeur du volume de distribution.

Clairance plasmatique totale :  $Cl_t = R_0 / C_{ss}$  2 points

$Cl_t = 85 / 35 = 2,4 \text{ L/h}$  1 point

Volume de distribution :  $V_d = Cl_t / k_e$  2 points

$k_e = \ln 2 / t_{1/2}$  2 points

$k_e = \ln 2 / 6 = 0,1155 \text{ /h}$  1 points

$V_d = 2,4 / 0,1155 = 20,8 \text{ L}$  1 point

Faible volume de distribution → peu de diffusion extravasculaire 2 points

3) Quelle serait la dose de charge à administrer pour obtenir immédiatement la concentration plasmatique de 35 mg/L ?

$D_c = V_d C_{ss}$  2 points

$D_c = 20,8 \times 35 = 727 \text{ mg}$  1 point

4) Quel est le mécanisme subit par le principe actif au niveau du rein ?

Calcul de la clairance de filtration glomérulaire du PA

$Cl_{FG} = f_u \cdot DFG$  2 points

On estime  $DFG = Cl_{\text{créatinine}} = 100 \text{ mL/min}$  1 point

Fraction libre  $f_u = 1 - f_p = 1 - 0,6 = 0,4$  2 points

$Cl_{FG} = 0,4 \times 100 = 40 \text{ mL/min} = 2,4 \text{ L/h}$  1 point

- La clairance totale du principe actif est égale à la clairance rénale car le principe actif est exclusivement éliminé par le rein.

$Cl_{FG} = Cl_{\text{totale}} = Cl_{\text{rénale}}$  2 points

- Or  $Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{FG}} + Cl_{\text{Secrétion Tubulaire}} - Cl_{\text{réabsorption}}$  2 points

→ Dans ce cas  $Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{FG}}$  donc le principe actif subit une filtration glomérulaire uniquement (s'il y a de la sécrétion tubulaire et de la réabsorption, elles se compensent)

2 points

5) Au décours du traitement, sans modification du débit de perfusion ni du volume de distribution, la concentration du principe actif est mesurée à 70 mg/L. Comment expliqueriez-vous cette augmentation de concentration ?

$C_{ss}' = 70 \text{ mg/L}$  a augmenté

$C_{ss}' = R_0 / (k_e V_d)$  →  $R_0$  et  $V_d$  étant inchangés, on peut supposer qu'il y a eu une diminution de  $k_e$  2 points

Le principe actif étant exclusivement éliminé par voie rénale, l'augmentation de  $C_{ss}$  pourrait être expliquée par une modification de la fonction rénale du patient : insuffisance rénale.

2 points

6) Le prescripteur décide d'arrêter immédiatement la perfusion. Calculez la concentration de principe actif restante 12h après l'arrêt de la perfusion (les conditions sont celles de la question 5).

Après arrêt de la perfusion, la décroissance des concentrations suit une cinétique de type monoexponentielle : 2 points

$C(t) = C_{ss}' \exp(-k_e' t)$  avec  $C_{ss}'$  concentration à l'arrêt de la perfusion = 70 mg/L et  $k_e'$  = constante de vites d'élimination qui a permis d'obtenir  $C_{ss}'$  3 points

Calcul de  $k_e'$  :  $k_e' = R_0 / (V_d \cdot C_{ss}')$

$k_e' = 85 / (20,8 \cdot 70) = 0,058 \text{ /h}$  1 point

$C(12 \text{ h}) = 70 \exp(-0,058 \cdot 12) = 34,9 \text{ mg/L}$  1 point