



11 bis quai de Turenne  
44000 Nantes  
02 40 20 33 20

Site internet : [www.cours-galien.fr](http://www.cours-galien.fr)



*"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur*

NOM :

VILLE :

Prénom :

Note sur : / 40

# INTERNAT PHARMACIE

## EXERCICE N°3

# 40 POINTS

Date : Samedi 21 juillet 2007 & Dimanche 22 juillet 2007



Exercice n°3

- 1 -



Après injection intraveineuse d'une dose de 1,5 g d'un principe actif A à un patient, la concentration plasmatique initiale retrouvée immédiatement après injection est égale à 5,6 mg/L. Ce principe actif suit un modèle monocompartimental, il présente les données pharmacocinétiques suivantes :

- demi vie = 13 heures,
- fraction plasmatique liée = 96 %,
- élimination par voie biliaire et rénale,
- quantité de médicament éliminée dans les urines sous forme inchangé = 495 mg.

### Première partie (20 points)

1- Définir le modèle monocompartimental et donner l'équation correspondante (3+2).

2- Définir le volume apparent de distribution  $V_d$  et le calculer (2+2).



3- Définir la clairance totale d'élimination et la calculer (2+3).

4- Calculer la clairance rénale d'élimination (3).

5- Calculer la posologie à administrer en IV continue pour maintenir le taux initial (3).



## Deuxième partie (16 points)

On réalise sur 24 h la clairance de la créatinine et une clairance du phosphore chez ce patient. On obtient les valeurs suivantes :

- Volume d'urine en 24 h = 1,174 L,
- Phosphore plasmatique = 1,45 mmol/L
- Phosphore urinaire = 18,65 mmol/L,
- Créatinine plasmatique = 80  $\mu$ mol/L
- Créatinine urinaire = 13,5 mmol/L

6- Calculer la clairance de la créatinine et déterminer le débit de filtration glomérulaire. Conclure sur le mécanisme d'élimination principale (2+2+2).

7- Calculer la clairance du phosphore et déterminer le taux maximum de réabsorption tubulaire du phosphore ( $T_m$  phosphore) (10).

### Troisième partie (4 points)

Quelques jours après l'administration du médicament, le patient présente un effet indésirable qualifié d'inattendu. Cet effet est déclaré immédiatement par le médecin au centre de pharmacovigilance.

8- Définir l'effet indésirable et l'effet indésirable inattendu (4).



11 bis quai de Turenne  
44000 Nantes  
02 40 20 33 20

Site internet : [www.cours-galien.fr](http://www.cours-galien.fr)



*"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur*

# CORRECTION

# INTERNAT PHARMACIE

# EXERCICE N°3

# PHARMACO-CINÉTIQUE

Date : Samedi 21 juillet 2007 & Dimanche 22 juillet 2007



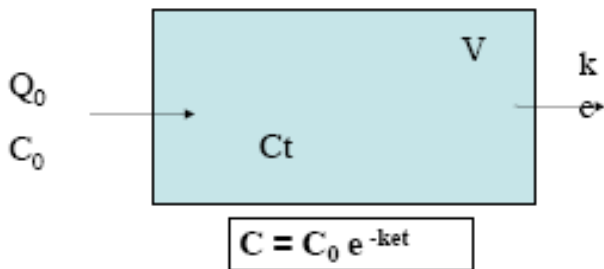
Exercice n°3 -Pharmacocinétique

- 1 -



1- Equation du modèle monocompartimental après administration IV :

Le Modèle monocompartimental est un état d'équilibre entre le plasma et les tissus atteints quasi instantanément. Seule la phase d'élimination est visible. Le temps de distribution très rapide est considéré comme nul.



$C_0$  se répartit de façon homogène. À chaque instant  $t$ , on peut mesurer  $C_t$

2- Définition du volume de distribution :

Le volume de distribution est le volume théorique dans lequel le médicament devrait se répartir dans l'organisme pour être à la même concentration que celle du plasma.

$$V_d = \frac{\text{Quantité de médicament dans l'organisme}}{\text{Concentration plasmatique}}$$

Le  $V_d$  le plus petit est égal à 0.04 l/Kg.

Le  $V_d$  est grand quand la concentration tissulaire est élevée par rapport au plasma en raison d'une fixation tissulaire importante. Le  $V_d$  le plus grand est égal à 40 000 l.

Calcul du  $V_d$  :

$$V_d = D/C_0$$

$$V_d = 1500\text{mg}/5,6 \text{ mg/L} = \underline{267,85 \text{ L}}$$

3- Définition de la clairance totale :

La clairance totale est le volume de plasma ou de sang totalement épuré du médicament par unité de temps (ml/min, l/h). Elle correspond à la capacité de l'organisme à s'auto épurer. Elle représente la somme des clairances rénales, hépatiques...

Clairance d'élimination totale

$$Cl_t = K_e \times V_d = \ln 2 \times V_d / T = 14,28 \text{ L/h soit } \underline{238 \text{ ml/min}}$$

4- Clairance d'élimination rénale

$$Cl_r = f_e \times Cl_t$$

**$f_e$  est la quantité cumulative de principe actif retrouvée dans les urines par rapport à la quantité administrée.**

$$f_e = 495 / 1500 = 0,33 = \underline{33 \%}$$

$$Cl_r = 0,33 \times 238 \text{ ml/min} = \underline{78,54 \text{ ml/min}}$$



5- La posologie à administrer en IV continue pour maintenir le taux initial.

$$R_0 = C_{ss} \times Cl_t = 5,6 \text{ mg/L} \times 238 \text{ ml/min} = 79,968 \text{ mg/h}$$

#### 6- Clairance de la créatinine

$$Cl = UV/P$$

V = débit urinaire

U = concentration de créatinine dans les urines

P = concentration de créatinine dans le plasma

$$V = 1,174 \text{ L} / 24 \text{ h} = 0,0489 \text{ L/h}$$

$$Cl \text{ créatinine} = 0,0489 \text{ L/h} \times 13,5 \text{ mmol/L} / 80 \times 10^{-3} \text{ mmol/L} = 8,25 \text{ L/h} = 137,57 \text{ ml/min.}$$

La clairance de filtration glomérulaire d'un médicament Cl FG dépend à la fois de sa fraction libre plasmatique ( $f_u$ ) et du débit de filtration glomérulaire.

Le débit de filtration glomérulaire correspond à la clairance de la créatinine (molécule endogène non fixée aux protéines plasmatiques qui ne subit au niveau du rein que le processus de filtration).

$$Cl_{FG} = 0,04 \times 137,57 \text{ ml/min} = 5,5028 \text{ ml/min.}$$

Or la  $Cl_r = 78,54 \text{ ml/min} > Cl_{FG}$  ce qui indique que le médicament est sécrété au niveau tubulaire. Il subit peut-être également un processus de réabsorption mais ce dernier est inférieur au processus précédent.

#### 7- Clairance du phosphore :

$$Cl = UV/P \text{ avec } V = 0,0489 \text{ L/h}$$

$$\text{Clairance du phosphore} = 18,65 \text{ mmol/min} \times 0,0489 \text{ L/h} / 1,45 \text{ mmol/min} = 0,6289 \text{ L/h} = 10,48 \text{ ml/min}$$

$$T_m = \text{Qté absorbée} / \text{Qté filtrée}$$

$$\text{Qté filtrée} = DFG = Cl \text{ créatinine} = 137,57 \text{ ml/min.}$$

$$\text{Qté réabsorbée} = DFG - Cl \text{ phosphore} = 137,57 \text{ ml/min} - 10,48 \text{ ml/min} = 127,09 \text{ ml/min.}$$

$$T_m = 127,09/137,57 = 92,38 \%$$

8- Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament.

Un effet indésirable inattendu est un effet qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit.

