

I - L'acétate de méthylprédnisolone (MPA) est un ester de corticoïde utilisé par voie intraarticulaire. Son poids moléculaire est de 402,5. Il est inactif et pour agir, il doit être hydrolysé par une estérase pour donner de la méthylprednisolone (MP) qui est le principe actif ; le poids moléculaire de la MP est de 374.

Avant d'entreprendre des études *in vivo*, on décide d'évaluer, *in vitro*, la capacité du liquide synovial à hydrolyser la MPA en MP ; dans un volume de 10 ml de liquide synovial placé à 37 °C, on ajoute 500 µg de MPA ; on évalue en fonction du temps (min) l'apparition de la MP à partir de la MPA (tableau 1) ; la MPA ne peut donner que de la MP et la MP est stable dans les conditions expérimentales.

Tableau 1 : Evolution des concentrations de MP dans du liquide synovial pour une quantité initiale de 500 µg de MPA.

Temps (min)	0	2	4	8	15	30	60	120
Concentration en MP (µg/ml)	0	6.0	11.2	19.75	30.0	40.6	46.4	46.46

Question 1 : Quelle est la vitesse d'hydrolyse de la MPA en MP (la vitesse sera exprimée par le temps de demi-hydrolyse) ?

II - En préalable, à l'étude *in vitro* de la cinétique intraarticulaire de MPA, on décide d'évaluer les paramètres cinétiques de la MP injectée par voie IV (dose totale : 60 mg). Les données ont été ajustées au mieux avec l'équation 1.

$$C = 3 e^{-0.01 t} \quad (\text{eq. 1})$$

où C est la concentration plasmatique en MP ($\mu\text{g/ml}$) au temps t (minute).

Question 2 : Quelle est la clairance plasmatique de la MP ?

Question 3 : En sachant que la MP n'est éliminée que par le foie, est-il possible qu'elle soit éliminée par un effet de premier passage ? Pourquoi ?

Question 4 : Quel est le temps de demi-vie plasmatique de la MP après une administration par voie IV et quel est le délai nécessaire pour que 56 mg de MP soient éliminés ?

III - On administre dans une articulation saine 15 mg de MPA ; on mesure en fonction du temps (min) la concentration en MP ($\mu\text{g/ml}$) dans le liquide synovial (Tableau 2). La disposition de la MPA et de la MP dans l'articulation est précisée dans la figure.

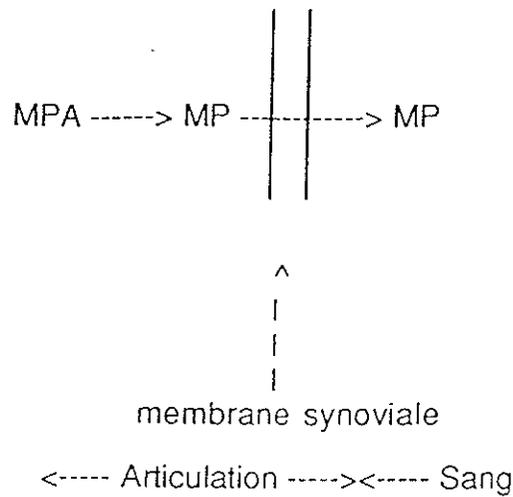


Tableau 2 : Evolution des concentrations synoviales (mg/ml) en MP après une administration de 15 mg de MPA dans une articulation.

temps (min)	0	5	10	20	30	40	60	100	150	200	300	500	700
Concentration $\mu\text{g/ml}$	0	0,36	0,73	1,07	1,21	1,26	1,23	1,06	0,87	0,71	0,46	0,215	0,097

Question 5 : Quelle est la vitesse d'hydrolyse de la MPA in vivo ?

Question 6 : Quelle est la vitesse de passage de la MP à travers la membrane synoviale ? (temps de demi-passage).

IV - Après l'administration de MPA par voie intraarticulaire, on a mesuré l'évolution des concentrations plasmatiques en MP. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de MP entre 0 et 300 minutes après l'injection de MPA est de 25.8 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$.

Au temps 300 minutes, la concentration plasmatique en MP est de 0.091 µg/ml ; à partir de ce délai, l'évolution des concentrations plasmatiques de MP est parallèle dans le plasma et le liquide synovial.

Question 7 : Quelle est la biodisponibilité systémique de la MP ?

Question 8 : Quel est le temps de demi-vie apparent de la MP dans le plasma ?

V-Le temps moyen de résidence de la MP dans le plasma, après l'injection de MPA dans l'articulation, est de 367 min.

Question 9 : Quel est le temps moyen d'absorption de la MP à partir de la synovie ?

Question 10 : Quel est le temps moyen de résidence de la MP dans la synovie ?