

Un médicament est administré à la dose de 800 mg par voie intraveineuse bolus chez un volontaire sain. Il est fixé à l'albumine à 85%. Un recueil urinaire est effectué pendant 48h : 3040 mL d'urines sont recueillis ; la concentration en médicament sous forme inchangée dans les urines est de 250 mg/L. La clairance de la créatinine chez ce volontaire sain est de 110 mL/min.

L'équation des concentrations (mg/L) en fonction du temps (h) est la suivante :

$$C(t) = 60 \exp(-1,7 t) + 10 \exp(-0,2 t)$$

- 1) Quel est le nombre de compartiments ? Identifier les différentes phases de l'équation. Déterminer les demi-vies correspondantes à chaque phase.

Modèle bicompartimental, équation de la forme : $C(t) = A \exp(-\alpha t) + A \exp(-\beta t)$ 1 point

$60 \exp(-1,7 t)$: distribution 1 point

$T_{1/2\alpha} = \ln 2/\alpha$ 1 point

$T_{1/2\alpha} = 0,4 \text{ h}$ 1 point

$10 \exp(-0,2 t)$: élimination 1 point

$T_{1/2\beta} = \ln 2/\beta$ 1 point

$T_{1/2\beta} = 3,5 \text{ h}$ 1 point

- 2) Déterminer l'AUC_{0-∞} et la clairance totale d'élimination

$AUC = A/\alpha + B/\beta$ 1 point

$AUC = 85,3 \text{ mg.h/L}$ 2 points

$Cl = F \text{ dose}/AUC$ (F = 1, IV bolus) 1 point

$Cl = 9,4 \text{ L/h}$ 2 points

- 3) Déterminer le volume de distribution du compartiment central. En déduire la constante de vitesse d'élimination k_e à partir du compartiment central

$V_c = \text{dose}/C_0 = \text{dose}/(A+B)$ 1 point

$V_c = 11,4 \text{ L}$ 2 points

$K_e = Cl/V_c$ 1 point

$K_e = 0,8/h$ 2 points

4) Déterminer la clairance rénale d'élimination et la fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines. Quelle est la voie majoritaire d'élimination ?

$Cl_r = U_{\infty} / AUC_{\infty}$ ou $Cl_r = f_e Cl_t$ avec $f_e = U_{\infty} / F \text{ dose}$ 1 point

$U_{\infty} = U_{48h}$ car $48h > 7 T_{1/2\beta}$ 2 points

$U_{\infty} = \text{volume urinaire} \times \text{concentration urinaire}$ 1 point

$U_{\infty} = 760 \text{ mg}$ 1 point

$Cl_r = 8,9L/h$ 2 points

$f_e = U_{\infty} / F \text{ dose}$ ($F=1$, voie IV bolus) ou $f_e = Cl_r / Cl_t$ 1 point

$f_e = 0,95$ 2 points

Voie rénale (car 95% éliminés par voie rénale) 1 point

5) Quel est le mécanisme subi par le médicament au niveau rénal ?

$Cl_r = Cl \text{ Filtration Glomérulaire} + Cl \text{ Sécrétion Tubulaire} - Cl \text{ Réabsorption}$ 2 points

$Cl_{IFG} = f_u \cdot DFG$ 1 point

$f_u = 1 - 0,85 = 0,15 \rightarrow 15\%$ 1 point

DFG (débit de filtration glomérulaire) estimé par la clairance de la créatinine = $110 \text{ mL/min} = 6,6 \text{ L/h}$ 1 point

$Cl_{IFG} = 0,99 \text{ L/h}$ 2 points

$Cl_r = 8,9L/h \gg Cl_{IFG} = 0,99 \text{ L/h}$ 1 point

$\rightarrow FG + ST$ 2 points

(si réabsorption, elle est négligeable par rapport à la sécrétion tubulaire)