

Un médicament est administré par voie orale à la dose de 150 mg. L'évolution des concentrations plasmatiques (mg/L) en fonction du temps (h) est la suivante :

$$C(t) = 7 e^{-0,05t} - 7 e^{-0,7t}$$

La voie d'élimination est exclusivement hépatique par le CYP3A4. Le débit sanguin hépatique est de 90 L/h et l'hématocrite est à 45%.

Ce médicament est fixé à 99% à l'acide alpha-1 glycoprotéique (orosomucoïde).

- 1) Identifiez les différentes phases au niveau de l'équation des concentrations en fonction du temps. Précisez le nombre de compartiments en justifiant

$7 e^{-0,05t}$  : élimination 1 point

$-7 e^{-0,7t}$  absorption 1 point

1 compartiment : 1 seule phase positive de sortie 2 points

- 2) Déterminez la demi-vie d'élimination

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

$T_{1/2} = \ln 2 / 0,05 = 13,9 \text{ h}$  2 points

- 3) Y a-t-il un retard à l'absorption ? Justifiez.

Non car à  $t=0$ ,  $C = 0$  2 points

- 4) Déterminez l' $AUC_{0-\infty}$  par voie orale et la biodisponibilité sachant que l' $AUC_{0-\infty}$  par voie IV est de 98,5 mg.h/L pour une dose de 100 mg

$AUC = A/k_e - A/k_a$  2 points

$AUC = 130 \text{ mg.h/L}$  2 points

$F = \frac{AUC_{po} \text{ dose}_{iv}}{AUC_{iv} \text{ dose}_{po}}$  2 points

$F = \frac{130 \cdot 100}{98,5 \cdot 150} = 0,88$  2 points

- 5) Déterminez la clairance totale d'élimination plasmatique par voie orale

$Cl = F \cdot \text{dose} / AUC$  2 points

$Cl = 1,0 \text{ L/h}$  2 points

- 6) Quels sont les facteurs de variabilité de la clairance ?

$Cl_t = Cl_h$  1 point

Calcul du coefficient d'extraction hépatique  $E_h$

$Cl_h \text{ sanguine} = E_h * Q_h \text{ sanguin}$  1 point

$Cl_h \text{ plasmatique} = E_h * Q_h \text{ plasmatique}$

$Q_h \text{ sanguin} = 90 \text{ L/h} \rightarrow Q_h \text{ plasmatique} = Q_h \text{ sanguin} (1 - \text{hématocrite}) = 90 * (1 - 0,45) = 49,5 \text{ L/h}$

1 point

$E_h = Cl_h \text{ plasmatique} / Q_h \text{ plasmatique}$

$E_h = 1/49,5 = 0,02$  2 points

$E_h < 0,3$  1 point

$Cl_h$  dépend de  $f_u$  et  $Cl_i$  2 points

7) Quelles seront les conséquences sur la clairance de ce médicament en cas

a. D'association à de la rifampicine  
Augmentation 2 points

b. D'association à du fluconazole  
Diminution 2 points

c. D'association à un bêta-bloquant  
Aucune 2 points

d. D'hypoalbuminémie  
Aucune (car fixé à l'orosomucoïde) 2 points

e. D'insuffisance cardiaque  
Aucune 2 points