

Travaux dirigés : pharmacocinétique

EXERCICE 01 :

Pharmacocinétique de l'aztréonam (d'après Cuzzolin et al. « pharmacokinetic and renal tolerance of aztreonam in premature infants » Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1991).

En vue d'étudier la pharmacocinétique de l'**aztréonam**, les chercheurs ont administré une dose de 163.96mg à un sujet. Les concentrations plasmatiques du médicament sont présentées dans le tableau.

Temps(mn)	1	2	3	4	5	6	7	8
[aztréonam] $\mu\text{g/ml}$	40.5	35	30	26	22.5	19.5	16.5	15

1- Quel est le modèle pharmacocinétique à choisir pour étudier la pharmacocinétique de l'**aztréonam** ?

2- Déterminez graphiquement la concentration plasmatique d'aztréonam à t_0 et le temps de demi-vie $t_{1/2}$.

3- Calculez : k_e ; V_d ; Cl_{tot} .

Exercice 02 :

Une dose de 200 mg d'un médicament a été administrée par voie intraveineuse (IV) rapide à un patient de 70 kg. Les concentrations plasmatiques de ce principe actif ont évolué suivant un modèle mono-compartmental avec une demi-vie de 18 heures. Un volume de distribution de 0,571 L/kg a été déterminé.

-Ecrire l'équation de la courbe $[M]_p = f(t)$ obtenue chez ce patient;

-Déterminer la clairance plasmatique totale.

- A quelle concentration sanguine peut-on s'attendre chez le même sujet, 18h après lui avoir administré 1g de ce médicament par voie IV. Si à ce moment on lui administre à nouveau 1g du même médicament par voie IV, qu'elle sera la concentration maximale sanguine atteinte ?

Exercice 03 : Pharmacocinétique de la théophylline

Après administration de 6 mg.kg⁻¹ de théophylline, par voie intraveineuse, à un sujet de 60 Kg on observe une $\frac{1}{2}$ vie de 8 h et une concentration maximale calculée à l'origine C_0 de 20 mg.L⁻¹.

En considérant un modèle mono-compartmental calculer :

1- Le volume de distribution de la théophylline chez ce sujet.

2- La clairance totale de la théophylline.

Exercice 04 :

Etude pharmacocinétique de la ciprofloxacine (d'après Lettieri et al. « pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral dose » Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992) La ciprofloxacine est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones utilisé dans le traitement des infections urinaires, ORL, respiratoires basses et ostéo-articulaires. Afin de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de cet antibiotique, 12 sujets adultes sains de poids moyen 70 kg ont reçu chacun par voie IV une dose de 300 mg de ciprofloxacine. Des prélèvements de sang ont ensuite été effectués à différents temps pour y doser l'antibiotique. Les moyennes des résultats obtenus figurent dans le tableau suivant

Temps (heures)	Concentration sanguine (mg.L-1)
2	1,00
3	0,85
4	0,70
6	0,50
8	0,35
10	0,25

1-Quel modèle pharmacocinétique allez-vous utiliser ? Pourquoi ?

2-En utilisant le modèle choisi, déterminez les principaux paramètres pharmacocinétiques (concentration sanguine à t_0 , $t_{1/2}$, constante de vitesse d'élimination, aire sous la courbe, volume de distribution et clairance totale). Que pouvez-vous dire de la diffusion de cette molécule ?

3- A quelle concentration sanguine peut-on s'attendre chez un sujet adulte, 11h15mn après lui avoir administré 1 g de ciprofloxacine par voie IV. Si à ce moment on lui administre à nouveau 1 g de ciprofloxacine par voie IV, qu'elle sera la concentration maximale sanguine atteinte ?

Exercice n°5 :

Etude de la biodisponibilité d'une forme orale de céfixime (d'après Faulkner et al. J Clinical Pharmacology 1988)

Le céfixime est un antibiotique de la famille des céphalosporines de 3ème génération actif sur de nombreuses bactéries Gram+ et Gram-. Il est principalement utilisé dans le traitement des infections bronchiques et de la sphère ORL à germes sensibles. Il est utilisable par voie orale. Au cours d'une étude croisée, 16 sujets ont reçus dans un ordre tiré au sort 200 mg de céfixime en iv et sous forme orale vo. Les 2 administrations étaient séparées par une période de « wash out ». Les résultats figurent dans le tableau suivant :

	Voie IV	Voie Orale
Temps (heures)	Conc. Plasmatique ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	Conc. Plasmatique ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)
0,5	11	1,6
1	9,6	2,2
2	7,8	2,7
3	6,0	2,4
4	4,7	2,2
5	3,7	1,7
8	1,8	0,8
12	0,7	0,3
15	0,3	0,2

A partir de ces résultats, déterminer les différents paramètres pharmacocinétiques de ces 2 formes et en déduire la biodisponibilité de cette forme orale de céfixime.

Exercice n°8 :

Etude pharmacocinétique de l'imipénem au cours de la grossesse (d'après Heikkilä et al. 1992 *Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36 : 2652-2655)

L'imipénem est un antibiotique à large spectre de la famille des β -lactamines. Il est utilisé en combinaison avec la cilastatine, un inhibiteur compétitif de la déhydropeptidase rénale, dont le rôle est de diminuer le métabolisme rénal de l'imipénem. Sachant que la grossesse modifie de façon très importante la pharmacocinétique de nombreuses β -lactamines, l'objectif de ce travail était d'établir la pharmacocinétique de l'imipénem chez la femme enceinte. Pour cela, 20 femmes ont participé à cette étude, 14 étaient enceintes et 6 ne l'étaient pas. Toutes ont reçu par intraveineuse une dose unique de 500 mg d'imipénem-cilastatine (1 :1). Des prélèvements sanguins ont été réalisés à différents temps sur lesquels l'imipénem a été dosé. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant :

	Enceintes (n=14)	Contrôles (n=6)
Temps (minutes)	Conc. sang (mg.L-1)	Conc. sang (mg.L-1)
10	12,50	36,30
15	11,50	33,40
30	9,00	25,90
45	6,80	20,10
60	5,50	15,50
120	2,04	5,65

1-En utilisant un modèle mono-compartmental, déterminez les paramètres pharmacocinétiques dans les deux groupes.

2-Discutez ces résultats. Quelles sont les conséquences sur l'utilisation de l'imipénem lors de la grossesse ?