

# TD de pharmacocinétique

## Exercice n°1 : Pharmacocinétique de la théophylline

Après administration de 6 mg.kg<sup>-1</sup> de théophylline par voie intraveineuse, un sujet de 60 Kg on observe une  $\frac{1}{2}$  vie de 8 h et une concentration maximale calculée à l'origine C<sub>0</sub> de 20 mg.L<sup>-1</sup>.

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

Après un arrêt de 4 jours, quelle sera la dose de charge par voie intra-veineuse nécessaire à l'obtention chez ce sujet d'une concentration plasmatique maximale de 15 mg.L<sup>-1</sup> ?

## Exercice n°2 : Pharmacocinétique de l'aztréonam

L'aztréonam est un antibiotique de la famille des  $\beta$ -lactamines, actif contre les bacilles gram-négatif aérobies. Son utilisation chez l'enfant prématuré a nécessité la détermination préalable chez dans cette situation particulière de ses paramètres pharmacocinétiques. Cuzzolin *et al.* en 1991 on administré par iv de l'aztréonam à raison de 100 mg.kg<sup>-1</sup> chez 30 enfants prématurés dont le poids moyen était de 1639,6 g. Les résultats suivants ont été obtenus :

Temps (minutes)	Concentration sérique ( $\mu\text{g.ml}^{-1}$ )
1	40,5
2	35,0
3	30,0
4	26
5	22,2
6	19,4
7	16,5
8	14,9

A partir de ces données expérimentales, déterminer les paramètres pharmacocinétiques de l'aztréonam chez l'enfant prématuré.

## Exercice n°3 : Pharmacocinétique de l'acyclovir

L'acyclovir est un antiviral utilisé dans le traitement de l'herpes. Dans cette étude de De Miranda *et al.* en 1994, 3 singes mâles ont reçu chacun une dose de 10 mg.kg<sup>-1</sup> en iv. Les singes pesaient en moyenne 3,35 kg.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Temps	Concentration sérique (µg.ml <sup>-1</sup> )
10 minutes	26,0
18 minutes	23,0
30 minutes	19,0
45 minutes	16,0
1 heure	12,0
1 heure 30	7,0
2 heures	5,0

A partir de ces données expérimentales, déterminer les paramètres pharmacocinétiques de l'acyclovir chez le singe.

**Exercice n°4 : 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 <sup>-1</sup> )
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, quelle sera la concentration maximale sanguine atteinte ?

**Exercice n°5 : Pharmacocinétique de l'aspirine chez le rat** (d'après Fu *et al.* 1991. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 19: 157-173).

L'acide acétylsalicylique est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui possède des propriétés analgésiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires et antiagrégant plaquettaire. Son mode d'action repose sur l'inhibition irréversible des cyclo-oxygénase COX 1 et COX 2, enzymes participant à la production de prostaglandines et de thromboxanes.

L'étude pharmacocinétique suivante a été réalisée chez des rats de 250-300 g à qui on a administré de l'aspirine à la dose de 5 mg.kg<sup>-1</sup> en IV. Les concentrations plasmatiques obtenues à différents temps après administration figurent dans le tableau suivant.

Temps (minutes)	Cp (mg/L)
0,1	15,2
0,3	12,9
0,6	10,7
1,3	7,7
1,9	6,0
3,5	3,8
6,9	1,8
10,4	0,9
17,3	0,2
30,0	0,0

A partir de ces résultats déterminez les différents paramètres pharmacocinétiques de l'acide acétylsalicylique chez le rat.

- 1- Tracer  $C_p=f(t)$ , en déduire le modèle applicable.
- 2- Déterminer la concentration à  $t_0$ .
- 3- Calculer AUC, la clairance totale, les volumes de distribution et les  $t_{1/2}$ .

**Exercice n°6 : 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°7 : Etude de la bioéquivalence de deux formes orales d'ampicilline.**

On désire évaluer la bioéquivalence entre un générique d'ampicilline orale 500 mg et la spécialité de référence qui est le TOTAPEN gélules 500 mg des laboratoires Bristol Myers Squibb.

Pour cela, on réalise un essai croisé randomisé chez des volontaires sains durant lequel on mesure chez chacun des volontaires l'évolution de la concentration sanguine d'ampicilline en fonction du temps obtenue avec l'une et l'autre des deux spécialités. Les moyennes des résultats de obtenues avec le médicament générique figurent dans le tableau suivant :

Temps (heure)	Conc. sang (mg.L-1)
0,5	0,50
1	2,0
1,5	2,8
2	3,1
3	2,7
4	1,5
5	0,78
6	0,43

1. A quelle famille d'antibiotique l'ampicilline appartient-elle ? Quel est son mode d'action ?
2. En utilisant un modèle mono-compartmental, déterminez les paramètres pharmacocinétiques suivants : constante de vitesse d'absorption  $k_a$  et d'élimination  $k_e$ , temps de latence, temps au pic  $t_{max}$ , concentration maximale  $C_{max}$ , et l'aire sous la courbe AUC. Pour le calcul de l'aire sous la courbe on utilisera la méthode des trapèzes telle que décrite ci-dessous.

$$AUC_{Totale} = \int_0^h C \cdot dt + \int_h^{\infty} C \cdot dt = \sum_{i=0}^h \left( \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \right) (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_h}{k_e}$$

où  $h$  représente le dernier prélèvement et  $\frac{C_h}{k_e}$  la surface sous la courbe entre le dernier prélèvement et l'infini.

3. En utilisant les paramètres obtenus avec la spécialité de référence qui figurent ci-dessous, concluez sur la bioéquivalence entre le générique et la spécialité de référence.

- $k_a = 0,831 \text{ h}^{-1}$  et  $k_e = 0,635 \text{ h}^{-1}$
- $t_{max} = 1,8 \text{ h}$  et  $C_{max} = 3,0 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$
- $AUC = 11,6 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

**Exercice n°8 : Etude pharmacocinétique de l'imipénem au cours de la grossesse** (d'après Heikkila *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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 :

	<b>Enceintes (n=14)</b>	<b>Controles (n=6)</b>
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 ?

### **Exercice n°9 : Mise au point d'un schéma thérapeutique pour un nouvel antibiotique actif sur *Staphylococcus aureus*.**

Votre laboratoire vient de découvrir un nouvel antibiotique (CNAM2010) dont l'activité sur *Staphylococcus aureus* semble intéressante. En effet les essais de susceptibilité *in vitro* ont donné des résultats de CMI qui pourraient être atteints *in vivo* sans problème si on les compare aux résultats des études toxicologiques. Vous êtes donc chargé de proposer un premier schéma thérapeutique cohérent.

Pour cela vous disposez d'un dossier où figurent un certain nombre de renseignements :

- A- Les études toxicologiques concluent que la valeur de la concentration plasmatique maximale au delà de laquelle des effets toxiques pourraient apparaître est de  $C_{tox}$  de  $40 \mu\text{g.mL}^{-1}$
- B- Les études de sensibilité *in vitro* réalisées sur 2 500 souches de *Staphylococcus aureus* ont donné les valeurs suivantes de CMI.

	CMI $\mu\text{g.mL}^{-1}$	
	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	16

C- Les premières études pharmacocinétiques réalisées chez l'homme ont donné les résultats suivants : Au cours d'une étude croisée, 16 sujets ont reçus dans un ordre tiré au sort 200 mg de CNAM2010 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 :

Temps (heures)	Voie IV	Voie Orale
	Conc. Plasmatique (mg.L-1)	Conc. Plasmatique (mg.L-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

1- A partir de ces résultats proposez un schéma thérapeutique réaliste et cohérent pour une administration répétée par voie IV.

En utilisant votre schéma thérapeutique, répondez aux questions suivantes

- Est-on à tout moment en sécurité par rapport aux études toxicologiques ?
- Au bout de combien de temps atteint-on la zone de concentrations efficaces ?
- Une fois l'état d'équilibre atteint, quel est le pourcentage du temps durant lequel on est dans la zone efficace ?

2- Proposez de la même façon un schéma thérapeutique pour une administration par voie orale.

**Exercice n°10 : Etude pharmacocinétique de la Lévofloxacine chez des sujets infectés par le VIH et recevant de la Zidovudine** (d'après Chien *et al.* 1997 Pharmacokinetics and safety of oral levofloxacin in human immunodeficiency virus-infected individuals receiving concomitant zidovudine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **41** : 1765-1769 )

La lévofloxacine est une fluoroquinolone anti-pneumococcique qui possède une activité bactéricide puissante et rapide. Compte tenu de la gravité potentielle des pneumonies à pneumocoques chez les sujets immunodéprimés son utilisation peut-être intéressante chez les sujets infectés par le VIH. Toutefois, du fait des effets secondaires gastro-intestinaux de la zidovudine (AZT) qui peuvent affecter le temps de transit, la mobilité et l'absorption des médicaments, il est indispensable d'étudier la pharmacocinétique de la lévofloxacine chez ces sujets.

Pour cela, 6 hommes de 26 à 41 ans, VIH + et traité par AZT ont participé à cette étude. Ils ont reçu une dose orale de 350 mg de lévofloxacine. Des prélèvements sanguins ont été réalisés à différents temps sur lesquels la lévofloxacine a été dosée par HPLC. Les concentrations plasmatiques moyennes de lévofloxacine obtenues sont présentées dans le tableau suivant :

Temps (h)	Conc. sang (mg.L-1)
0,25	1,2
0,5	2,0
1,0	3,8
2,0	3,2
3,0	2,7
4,0	2,4
6,0	1,75
8,0	1,30

3. En utilisant un modèle mono-compartmental, déterminez les paramètres pharmacocinétiques de la lévofloxacine ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC, V/F et Cl/F)
4. A partir de ces résultats en considérant que le facteur de biodisponibilité F est égal à 1, calculer les concentrations plasmatiques minimales et maximales à l'équilibre que l'on devrait obtenir lors d'une administration réitérée de 350 mg de lévofloxacine toutes les 8 heures.

On rappelle la formule de la concentration au temps t de l'intervalle I lors d'une administration réitérée :



$$C_n = \frac{k_a FD}{(k_a - k_e)V} \left( \left( \frac{1}{1 - e^{-k_e t}} \right) e^{-k_e t} - \left( \frac{1}{1 - e^{-k_a t}} \right) e^{-k_a t} \right)$$

**Exercice n°11 : Détermination de la biodisponibilité d'une forme orale de méloxicam chez la chèvre** (d'après Ingvast-Larsson *et al.* 2010 Pharmacokinetics of meloxicam in adults goats and its analgesic effect in disbudded kids. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **34** : 64-69 )

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien autorisé en pratique vétérinaire. Afin d'optimiser son utilisation par voie orale, beaucoup plus simple pour le berger que la voie injectable, l'objectif de ce travail a été de déterminer la biodisponibilité d'une forme orale de méloxicam chez la chèvre.

Pour cela, 8 chèvres adultes de poids moyen 44 Kg ont reçu 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de méloxicam par iv et par voie orale lors d'une étude croisée randomisée. Pour chaque animal, les deux administrations étaient séparées d'une période de 7 jours afin de s'assurer que le produit avait été totalement éliminé (temps supérieur à 7 demi-vies). Au cours de chacune des administrations des prélèvements sanguins ont été réalisés sur lesquels le méloxicam a été dosé par LC-MS/MS. Les résultats moyens figurent dans le tableau suivant.

	<b>Voie Intraveineuse</b>	<b>Voie orale</b>
Temps (heures)	Conc. sang (mg.L-1)	Conc. sang (mg.L-1)
1	Nd	0,240
5	1,410	0,760
10	1,020	0,860
15	Nd	0,740
20	0,530	0,590
40	0,140	0,180
60	0,040	0,050
100	0,003	0,004

Nd : non déterminé

A partir de ces résultats, en considérant que vous pouvez appliquer un modèle mono-compartimental, calculer la biodisponibilité absolue F de cette forme orale de méloxicam chez la chèvre.