

PROBLEME

1 - Un antibiotique est administré à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse chez un homme de 70 kg ; les prises de sang sont effectuées sur 7 h , le principe actif est dosé. Les résultats sont présentés dans le tableau 1. Les temps sont en heures et les concentrations en microgrammes par ml.

TABLEAU 1

Temps (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Temps (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)
0	70.00	2.5	14.3
0.25	53.8	3.0	12.6
0.50	43.3	4.0	10.5
0.75	35.0	5.0	9.0
1.00	29.1	6.0	8.0
1.5	21.2	7.0	7.0
2.0	17.0		

Les données seront ajustées avec une équation de la forme (eq 1)

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad \text{eq 1}$$

QUESTIONS

- 1) Calculer les paramètres de l'équation 1 (A, B α et β).? (prendre 6 points pour la phase d'élimination)
- 2) Quelle est la concentration 70 minutes après l'injection ?
- 3) Quels sont les volumes du compartiment central et du compartiment périphérique, le modèle retenu étant un modèle bicompartimental ouvert avec élimination à partir du compartiment central ?
- 4) A priori, cet antibiotique sera-t-il un principe actif à sélectionner pour traiter une Brucellose (les *Brucella* sont à localisation intracellulaire) ?
- 5) Quelle est la quantité de principe actif restant à éliminer pour un délai de 6 heures après l'administration. ?

II - Le principe actif est administré par voie orale à la dose de 1 mg/kg. On mesure l'aire sous-tendue par la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) entre 0 et 15 h, elle est de 60 $\mu\text{g h/ml}$; la valeur de la concentration plasmatique pour le dernier point expérimental est de 2 $\mu\text{g/ml}$ et la pente de la phase terminale est de 0.05 h^{-1} (pour cet exemple, il est légitime d'extrapoler).

QUESTIONS

6) Quelle est la biodisponibilité du principe actif en sachant que l'AUC est de 173 $\mu\text{g.h/ml}$ après l'administration par voie IV ?

7) Pouvez vous estimer la valeur de T_{max} , le temps correspondant à l'occurrence du pic des concentrations plasmatiques en sachant que l'on peut modéliser la cinétique extravasculaire selon un modèle monocompartimental avec une constante d'élimination de 0.15 h^{-1} ?

III - On décide d'administrer le principe actif par voie orale toutes les 12 h.

QUESTIONS

8) Quelle sera l'AUC et la concentration moyenne entre la 120ème et la 132ème heure du traitement en sachant que la cinétique est linéaire et stationnaire ?

IV - Après 15 jours de traitement, on suspecte une insuffisance rénale. On décide de réévaluer avec la même posologie les paramètres pharmacocinétiques du principe actif par voie IV; on constate que la clairance plasmatique est diminuée de 50 % et que le volume de distribution ($V_d(\text{area})$) est diminué de 30 %.

QUESTIONS

9) Quel est le nouveau temps de demi-vie plasmatique ?

V - Au cours de cette réévaluation, on récupère les urines pendant 48 h. On évalue à 15 mg *in toto* la quantité totale de médicament éliminé par les urines. On sait que ce médicament n'est éliminé que par les urines et le foie.

QUESTIONS

10) Quelle est la clairance hépatique du principe actif ?

11) A votre avis, la biodisponibilité incomplète de ce principe actif administré par voie orale peut-elle s'expliquer par un effet de premier passage hépatique ?