

### PROBLEME

I - On veut développer un nouvel antibiotique de type bactériostatique. L'antibiotique est une prodrogue ; il n'est pas stable et il est présenté sous une forme lyophilisée à mettre extemporanément en solution. On va tout d'abord étudier la stabilité de la solution en plaçant quelques mg de cet antibiotique dans 1000 ml d'eau distillée ; la cinétique de dégradation est étudiée à 25°C. Le tableau 1 précise l'évolution des concentrations en fonction du temps.

TABLEAU 1

Temps (h)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.5	84.5
1.0	81.2
2.0	74.5
4.0	61.6
6.0	48.0
8.0	35.0
12.0	8.7

### QUESTIONS

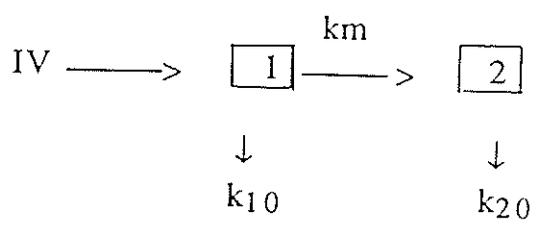
11. La réaction de décomposition est-elle de premier ordre ou d'ordre zéro ?
12. Quelle est la constante de vitesse de dégradation de l'antibiotique?
13. Combien de mg ont-ils été mis en solution au temps initial.

II - On a également étudié la décomposition de cet antibiotique à 5°C. L'ordre de réaction reste inchangé mais la constante de vitesse de dégradation est 10 fois plus faible qu'à 25°C..

**QUESTION**

21. Si on veut que la dose effectivement administrée à un patient ne soit pas inférieure de 5% à la dose théorique (700 mg), quelle est la durée maximale de stockage d'une solution à 5°C.

III - Cet antibiotique (la prodrogue) est administré par voie IV à la dose de 10 mg kg<sup>-1</sup>. Sa cinétique obéit à un modèle monocompartimental ; il est transformé, en partie, en un métabolite qui est bactériologiquement actif (figure 1).



Les tableaux 2 et 3 précisent les concentrations plasmatiques de la prodrogue et de son métabolite actif en fonction du temps.

TABLEAU 2 : Concentration de la prodrogue (µg/ml) en fonction du temps (h)

Temps (h)	Concentration (µg/ml)
0	25
0.2	18.15
0.4	13.20
0.6	9.6
1.0	5.0
3.0	0.2

TABLEAU 3 : Evolution des concentrations plasmatiques du métabolite en fonction du temps.

Temps (h)	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0
0.2	6.8
0.4	11.6
0.8	17.4
2.0	21.35
3	20.5
4	19.1
5	17.6
6	16.3
10	11.8
22	4.5

### QUESTIONS

31. A partir du tableau 2, calculer les valeurs de  $k_{10}$  et  $K_m$  en sachant que la totalité du métabolite est récupérée dans les urines soit une quantité de 5 mg/kg.

32. Les données du tableau 3 sont à ajuster avec une équation de Bateman classique de la forme :

$$c = B(e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}).$$

Quelle relation théorique y a-t-il entre  $\lambda_2$ , d'une part et  $k_{10}$  et  $k_m$  d'autre part. Quel est le temps de demi-élimination du métabolite ? Quel est son volume de distribution ?

IV. La CMI plasmatique du germe impliqué dans la pathologie infectieuse est de 6  $\mu\text{g/ml}$ ,

### QUESTIONS

Quelle dose unique minimale par 24h peut-on recommander pour traiter une infection liée à ce germe. (c'est-à-dire pour être toujours au-dessus de 6  $\mu\text{g/ml}$  avec le métabolite) ?

V - Le métabolite a des effets toxiques ; il agit en se fixant de façon compétitive sur des récepteurs cardiaques entraînant une tachycardie. Les effets sont décrits par l'équation de Hill.

$$E = \frac{E_{\max} C^n}{CE_{50}^n + C^n}$$

C : concentration plasmatique du métabolite

n : coefficient de Hill

E : l'augmentation de la fréquence cardiaque (FC),

$E_{\max}$  : augmentation maximale possible de la FC et  $CE_{50}$  la concentration en métabolites entraînant une augmentation de la FC égale à la moitié de  $E_{\max}$ . Pour cet antibiotique (métabolite)  $E_{\max} = 50$  battements,  $EC_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$  et  $n = 1$ .

### QUESTIONS

51. En sachant que chez l'insuffisant cardiaque, une augmentation de la FC supérieure à 30 battements par minute devient inacceptable, quelle schéma posologique proposez-vous pour traiter une infection due à un germe dont la CMI plasmatique est de 6  $\mu\text{g/ml}$ .