

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****Enoncé**

AZACTAM® (Aztréonam) : Extrait d'après le RCP - partie Pharmacocinétique

*** Distribution**

- *Concentrations sériques chez le sujet sain*

. Voie intramusculaire : après injection de 1 gramme, le pic sérique atteint au bout d'une heure est de 46 microgrammes/mL. Les taux sériques restent supérieurs à 4 microgrammes/mL pendant huit heures et à 1 microgramme/mL pendant douze heures.

. Voie intraveineuse : [...] Douze heures après une injection de 1 ou 2 grammes, les taux résiduels sont respectivement de l'ordre de 0,9 ou 1,8 microgrammes/mL [...].

. L'administration de doses répétées toutes les huit heures pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation sérique.

- *Demi-vie plasmatique* : 1,7 heure en moyenne indépendamment de la dose et de la voie d'administration.

- *Diffusions humorale et tissulaire* : l'aztréonam diffuse dans tous les secteurs de l'organisme (liquides biologiques et tissus).

[...]

- *Liaison aux protéines plasmatiques* : 56 pour cent.

*** Biotransformation**

L'aztréonam est faiblement métabolisé. 87 pour cent sont éliminés sous forme inchangée par le rein et en faible proportion par la bile sous forme inchangée. Les métabolites sont inactifs.

Questions**QUESTION N° 1 :**

La pharmacocinétique de l'aztréonam est-elle linéaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Un modèle pharmacocinétique linéaire (ou d'ordre 1) pourrait décrire l'élimination de l'aztréonam car :

- Le temps de demi-vie plasmatique de l'aztréonam est indépendant de la dose administrée et de la voie employée c'est-à-dire constant.
- La concentration plasmatique après l'administration de 1 et 2 g sont respectivement de 0,9 et 1,8 mg/L. Donc la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°4 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Sachant que le modèle pharmacocinétique est monocompartimental, calculer :

- la concentration initiale C_0 après une administration IV de 2 g ;
- le volume de distribution (Vd).

Proposition de réponse

La variation de concentration en fonction du temps est :

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-ke \cdot t}$$

$$ke = \ln 2 / t_{1/2} = 0,693 / 1,7 = 0,4077 \text{ h}^{-1}$$

Après une injection de 2 g en IV à $t = 12 \text{ h}$ $C = 1,8 \text{ } \mu\text{g/mL}$

$$C_0 = C(t) / e^{-ke \cdot t} = 239,9 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$Vd = D / C_0 = 2000 / 239,9 = 8,34 \text{ L}$$

QUESTION N° 3 :

- a. Calculer la clairance plasmatique totale et la clairance rénale de ce médicament.
- b. Dans l'hypothèse où ces résultats ont été obtenus chez un sujet dont la clairance de la créatinine est de 60 mL/min, l'aztréonam est-il préférentiellement réabsorbé ou sécrété au niveau tubulaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

a.

- Clairance plasmatique totale :

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

$$Cl = 0,4077 \cdot 8,34 = 3,40 \text{ L/h} = 56,7 \text{ mL/min}$$

- Clairance rénale = $0,87 \cdot 56,7 = 49,33 \text{ mL/min}$

b. Cl filtration glomérulaire = $f_u \cdot \text{DFG} = (1 - 0,56) \cdot 60 = 26,4 \text{ mL/min}$, si f_u = fraction libre du médicament
L'aztréonam est donc plus sécrété que réabsorbé.

QUESTION N° 4 :

Un patient atteint de mucoviscidose doit être traité pour une infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*. On cherche à maintenir la concentration plasmatique supérieure à 49 mg/L pour pouvoir atteindre une concentration suffisante dans les sécrétions bronchiques en utilisant des injections IV de 2 g répétées toutes les 12 heures.

À l'équilibre, quelles sont les concentrations plasmatiques maximale et minimale ?

Proposition de réponse

Le facteur d'accumulation $R = 1 / (1 - e^{-ke \cdot \tau})$ où τ est l'intervalle entre les injections = 1,008

$$C_{ss\max} = R \times C_0 = 239,9 \times 1,008 = 241,8 \text{ mg/L}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

$$C_{ssmin} = C_{ssmax} \cdot e^{-k_e \cdot \tau} = 1,81 \text{ mg/L}$$

QUESTION N° 5 :

- Une fois l'état d'équilibre atteint, pendant combien de temps entre 2 injections IV de 2 g toutes les 12 heures obtient-on la concentration efficace ($> 49 \text{ mg/L}$) ?
- En quoi cette donnée est-elle importante pour ce type d'antibiotique ? Le schéma thérapeutique proposé vous paraît-il optimal ? Justifier votre réponse et proposer une éventuelle modification (principe de modification sans calcul).

Proposition de réponse

a. A l'équilibre, entre 2 administrations

$$C(t) = C_{ssmax} \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$\text{Soit } \ln C(t) = \ln C_{ssmax} - k_e \cdot t$$

$$\text{Donc } t = \ln (C_{ssmax} / C(t)) / k_e$$

Durée t telle que $C(t)$ soit supérieure à 49 mg/L

$$t = \ln (C_{ssmax} / 49) / 0,4077 = \ln (241,8 / 49) / 0,4077 = 3,92 \text{ heures}$$

b] L'aztreonam est une β -lactamine dont l'efficacité est temps-dépendante. C'est le temps de contact de cet antibiotique avec la bactérie à une concentration efficace qui doit être le plus long possible, sinon il y a un risque d'inefficacité et de sélection de souches résistantes.

Il faut allonger ce temps. Ici, il ne représente que 3,92 heures sur 12 heures. Ce temps pourrait être allongé en rapprochant les injections (3 ou 4 fois par jour), voire envisager une perfusion IV continue.