

**Master 2 Professionnel  
Pharmacologie et Métiers du Médicament**

**Examen UE O1 – 31 Janvier 2008 – Durée : 2 heures**

**Partie 1**

Un antibiotique est développé chez l'homme. Le principe actif a été administré par voie orale à la dose de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  chez un sujet de 70 kg. Les données sont représentées dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Concentrations plasmatiques du médicament ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) en fonction du temps (h) après une administration par voie orale à la dose de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ .

Temps (h)	Concentrations ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )
0	0
0.17	0.36
0.33	0.64
1	1.39
2	1.79
3	1.84
4	1.77
6	1.54
8	1.32
12	0.96
24	0.37

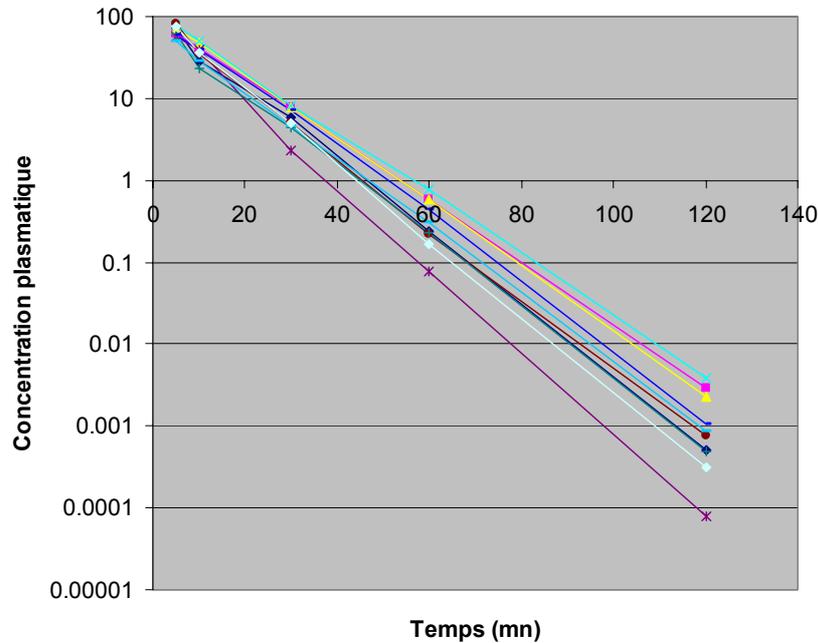
1. Représentez graphiquement les données en coordonnées semi-logarithmiques.
2. Ajustez les données à une équation de bateman en prenant 5 points dans la phase terminale.
3. Calculez le temps de demi-vie plasmatique et le rapport Dose/AUC. Quelle est la signification de e rapport ?

L'antibiotique a été administré par voie intraveineuse. A la dose utilisée (non communiquée) l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques obtenue est égale à  $57.5 \mu\text{g.h/mL}$ . La quantité totale de principe actif inchangé excrété dans les fèces est égale à  $2 \text{ mg/kg}$ .

4. Calculez la clairance fécale du médicament (1 point).  
Le débit biliaire chez l'homme est d'environ  $0.7 \text{ mL.min}^{-1}$ .
5. Si l'on fait l'hypothèse que la bile est la seule voie d'élimination fécale, pouvez-vous estimer le rapport des concentrations biliaires sur les concentrations plasmatiques du principe actif ?
6. Sachant le la quantité totale de principe actif retrouvée dans les fèces après la voie orale est de  $3 \text{ mg/kg}$ , pouvez-vous estimer la fraction de principe actif qui a été absorbée ?

## Partie 2

Afin d'étudier les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament dix volontaires sains ont été recrutés. Le médicament leur a été administré par voie intraveineuse à une dose de 1 mg/kg. Sur chaque individu, 5 prélèvements de sang ont été réalisés 5, 10, 30, 60 et 120 minutes après administration du médicament. Le graphique 1 suivant représente les concentrations observées sur ces 10 individus.



Graphique 1: Concentrations plasmatique de médicament observées sur les dix individus.

- 1) Selon vous, quel modèle compartimental semble approprié pour décrire l'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps sur chaque individu. On note  $C(t)$  la concentration moyenne observable sur un individu  $t$  minutes après administration du médicament. Ecrivez et intégrez l'équation différentielle dont  $C(t)$  est solution.
- 2) Pour un individu, il existe une différence entre les concentrations observées et les concentrations calculables à partir de  $C(t)$ . Proposez un modèle statistique qui permet de décrire l'évolution au cours du temps des concentrations observables sur **un** individu. On supposera que le coefficient de variation des concentrations observables est indépendant de  $t$ .
- 3) Compte-tenu du modèle que vous avez proposé dans la question précédente, quel schéma de pondération vous semble le meilleur pour ajuster ces données ?
- 4) Une étude clinique a été réalisée sur 200 patients. Chaque patient a reçu une dose de 1 mg/kg. Sur chaque patient, trois prélèvements de sang ont été réalisés à des instants choisis *a priori*. En vous aidant des modèles écrits aux questions 1 et 2 proposez un premier modèle (sans covariable) qui permet de décrire l'évolution des concentrations de ce médicament chez tous les patients de la population. Pour chaque variable du modèle, précisez son statut (aléatoire ou fixe) et sa distribution.

- 5) Les résultats de l'analyse obtenue avec le modèle de la question précédente sont contenus dans le tableau suivant :

Between subjects

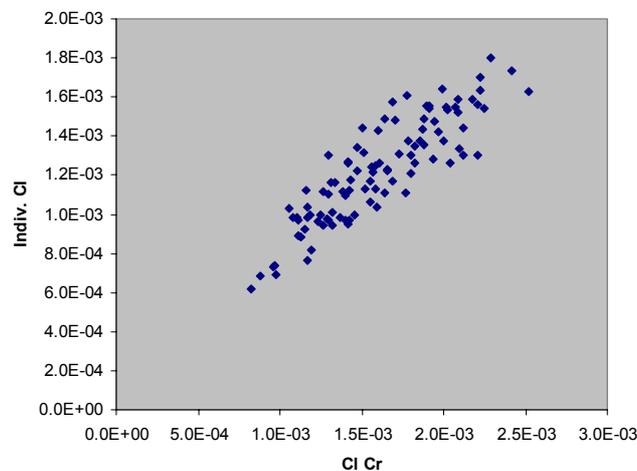
	Moyenne	SD/Correlation	
CI	1.21 E-3	2.52 E-4	
V	1.12 E-2	1.01 E-3	0.0001

Within Subjects

Sigma = 0.15

En supposant que les écarts-type des estimateurs sont très petits, proposez un intervalle contenant 95% des clairances observables sur des patients de cette population. Le calcul que vous effectuez à cette question repose sur des hypothèses que vous préciserez.

- 6) Les clairances individuelles prédites à partir du modèle de la question précédente ont été représentées en fonction de la clairance à la créatinine de ces individus (cf graphique 2).



Graphique 2: Clairances individuelles prédites en fonction des clairances à la créatinine

Le modèle de la question précédente n'intègre pas de covariable. Proposez un modèle de pharmacocinétique de population qui permet l'estimation des paramètres qui interviennent dans la prédiction des clairances individuelles des patients à partir de leur clairance à la créatinine. Détaillez vos notations.