

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

Examen UE O2 – 31 Janvier 2008 – Durée : 2 heures

Question 1

Ampicilline

Après administration intraveineuse, le profil des concentrations plasmatiques d'ampicilline peut être ajusté par une équation bi-exponentielle. Elle n'est pas métabolisée, mais éliminée sous forme inchangée dans les urines (80%) et dans la bile (20%).

Après administration par voie orale, la biodisponibilité de l'ampicilline est incomplète. La fraction absorbée est de 30%.

Pivampicilline

La pivampicilline est un ester de l'ampicilline.

Après administration par voie orale, la pivampicilline est absorbée au niveau de la muqueuse jéjunale. La fraction absorbée est de 70%.

La pivampicilline est hydrolysée par des estérases, dans la lumière intestinale et dans les enterocytes. Elle n'est jamais retrouvée dans le sang ou dans les fèces.

A partir de toutes les informations données ci-dessus, dessinez un modèle compartimental décrivant simultanément le comportement cinétique de la pivampicilline et de l'ampicilline après administration de pivampicilline par voie orale. On négligera le cycle entero-hépatique. Les constantes de vitesse sont d'ordre 1.

Ecrivez le système d'équations différentielles correspondant.

En utilisant les informations quantitatives données ci-dessus, indiquez les relations qui existent entre certaines constantes de vitesse.

Estimez la biodisponibilité de l'ampicilline après administration orale d'ampicilline et après administration orale de pivampicilline (on ne tiendra pas compte d'un effet de premier passage hépatique).

Question 2

Principes et critères de validation d'un modèle de covariables (par exemple : relation entre clairance d'élimination d'un médicament et caractéristiques des individus) lors d'une analyse par méthodologie de pharmacocinétique de population.

Question 3

Fixation d'un médicament aux protéines plasmatiques

- 1) Facteurs de variabilité inter-individuelle.
- 2) Conséquences pour ce qui concerne celle des autres paramètres : clairance d'élimination, volume de distribution et biodisponibilité par voie orale.
- 3) Indiquer les caractéristiques du médicament et la nature des études cliniques pharmacocinétiques justifiant que la fraction libre soit déterminée au cours de ces dernières.