

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2007

ZONE NORD

EXERCICE N° 1 (40 points)

ÉNONCÉ

L'activité diurétique d'un nouveau médicament et celle d'un produit X d'activité diurétique connue sont comparées chez la souris. Vingt souris de même âge sont réparties en deux groupes de 10. Un groupe reçoit le nouveau médicament et l'autre groupe reçoit le produit X.

QUESTION N° 1 : Parmi les 3 méthodes indiquées ci-dessous, quelle est la méthode la plus appropriée pour constituer les deux groupes ? Justifier votre réponse.

- 1^{re} méthode : les 20 souris sont réparties par tirage au sort en 2 groupes de 10 souris.
- 2^{ème} méthode : les 20 souris étant toutes placées dans une même cage, l'expérimentateur attrape les 10 premières souris qui se présentent à la sortie de la cage et les place dans une autre cage.
- 3^{ème} méthode : toutes les souris sont pesées afin de constituer 2 groupes de poids le plus homogène possible. Ainsi un groupe est constitué des 10 souris de poids le plus faible; l'autre groupe est constitué des 10 souris de poids le plus élevé.

QUESTION N° 2 : Deux conceptions de protocole peuvent être envisagées. Le traitement connu peut être un placebo ou un traitement diurétique de référence. Discuter le choix de chacune de ces deux stratégies.

QUESTION N° 3 : Une dose fixe de 20 mg du nouveau médicament ou du produit X est administrée à chaque animal. Les deux groupes de 10 souris sont placés dans des cages à métabolisme qui permettent une mesure facile du volume urinaire. Les résultats sont rapportés dans le tableau I ci-dessous :

Tableau I

	Diurèse (mL/24 h)	
	Moyenne	Écart type estimé
Groupe recevant le nouveau médicament	21,7	3,2
Groupe recevant le produit X	18,4	3,1

La diurèse observée avec le nouveau médicament est-elle significativement supérieure à celle observée avec le produit X, au risque 5%, au risque 1% ?

QUESTION N° 4 : Le tableau II rapporte la diurèse et le poids de chacune des 10 souris ayant reçu le nouveau médicament.

Tableau II

Souris n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Diurèse (mL/24 h)	16,4	20,5	22,9	18,3	21,3	22,1	27,0	19,5	23,9	25,1
Poids (g)	16,8	18,5	19,4	20,2	20,9	21,6	22,3	23,1	24,1	25,7

4.1. La diurèse et le poids sont-ils linéairement corrélés au seuil de 5% ?

4.2. Le résultat obtenu à la question 4.1. remet-il en cause le protocole appliqué à la question 3 ?

EXERCICE N° 2 (40 points)

QUESTION N° 1 : Quel volume de solution molaire d'hydroxyde de sodium faut-il ajouter à 100 mL d'une solution d'acide acétique 0,1 M pour obtenir un mélange tampon de pH = 5,00 ?

$$pK_{a_{\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-}} = 4,75$$

QUESTION N° 2 : Quelle est la molarité de ce tampon ?

QUESTION N° 3 : Quelle est sa capacité tampon ?

QUESTION N° 4 : On veut tamponner à pH = 5,40, un mL d'une solution de protéines préparée dans une solution d'hydroxyde de sodium 10^{-2} M. Quel volume tampon pH = 5,00 doit-on utiliser ?

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

Suite à l'administration IV d'une solution aqueuse de principe actif X à la dose de 100 mg, le dosage de X dans les prélèvements plasmatiques a donné les valeurs suivantes :

t = 0,5 h	C = 4,360 mg.L ⁻¹
t = 1 h	C = 4,115 mg.L ⁻¹
t = 2 h	C = 3,666 mg.L ⁻¹
t = 4 h	C = 2,910 mg.L ⁻¹
t = 6 h	C = 2,310 mg.L ⁻¹
t = 8 h	C = 1,833 mg.L ⁻¹
t = 12 h	C = 1,155 mg.L ⁻¹
t = 18 h	C = 0,578 mg.L ⁻¹
t = 24 h	C = 0,289 mg.L ⁻¹

QUESTION N° 1 : Représenter les concentrations plasmatiques en fonction du temps sur papier semi-logarithmique (page 3).

Calculer :

- la constante d'élimination k_e
- la demi-vie d'élimination $t_{1/2}$
- le volume de distribution V_d
- la clairance plasmatique totale CL_T

QUESTION N° 2 : Une étude de biodisponibilité du principe actif X administré en gélule à la dose de 75 mg, par rapport à l'administration IV précédente, a permis de calculer la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de X après administration orale unique :

$$SSC_{VO} = 24 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

Calculer la biodisponibilité absolue de X en gélule.

EXERCICE N° 4 (40 points)

QUESTION N° 1 : La pilocarpine que l'on notera b est une base azotée de pK_b égal à 7,15 à 25°C.

- Calculer le pourcentage de la forme basique à pH = 7,40 à 25°C.
- Quelle est la forme ionisée de la pilocarpine en solution aqueuse? (*)
- Quelle est la forme extractible par l'heptane?

QUESTION N° 2 : On veut extraire par 50 mL d'heptane la pilocarpine de 100 mL de solution aqueuse tamponnée de pH = 7,40; quelle doit être la plus faible valeur du coefficient de partage $P_{\text{heptane/eau}}$ de la pilocarpine si on désire avoir un rendement d'extraction de plus de 95% en une seule opération?

QUESTION N° 3 : Quelle serait la valeur limite de P si on tamponnait la solution aqueuse à pH > 8,85?

(*) Le jury a supprimé l'item b de la question 1

EXERCICE N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Les informations ci-dessous sont extraites des « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP) de la zopiclone (IMOVANE®).

Indications : Insomnie occasionnelle, transitoire ou chronique.

Pharmacodynamie : La zopiclone est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines. Chez l'homme, la zopiclone augmente la durée et améliore la qualité du sommeil, diminue le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces.

Absorption : L'absorption de la zopiclone est rapide : les concentrations maximales sont atteintes en 1 h 30 à 2 heures et s'élèvent à environ 30, 60 et 115 ng/mL respectivement après administration de 3,75 mg, 7,5 mg et 15 mg. La biodisponibilité est de l'ordre de 80%. L'absorption n'est pas modifiée par l'heure de la prise ou la répétition des doses ni selon le sexe.

Distribution : La distribution du produit est très rapide à partir du compartiment vasculaire. La fixation aux protéines plasmatiques est faible (environ 45%) et non saturable. Décroissance plasmatique : entre 3,75 mg et 15 mg, la décroissance plasmatique est indépendante de la dose. La demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures.

Métabolisme : La zopiclone est fortement métabolisée au niveau du foie. Parmi les métabolites, les 2 principaux sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif) et le dérivé N-déméthylé (pharmacologiquement inactif). Leurs demi-vies apparentes, évaluées à partir des données urinaires, sont respectivement 4 h 30 et 7 h 30, en accord avec le fait qu'ils n'ont pas montré d'accumulation significative à doses répétées (15 mg) pendant 14 jours.

Élimination : La faible valeur de la clairance rénale de la zopiclone inchangée (en moyenne 8,4 mL/min) comparée à la clairance plasmatique (232 mL/min) indique que la clairance de la zopiclone est essentiellement métabolique. Le produit est éliminé par voie urinaire, 80 % environ, sous forme de métabolites libres (dérivés N-oxyde et N-déméthylé) et par les fèces, 16 % environ.

QUESTION N° 1 : A quelle famille chimique appartient ce dérivé ?

QUESTION N° 2 : Quel est le mécanisme d'action (en précisant l'effet sur le potentiel d'action neuronal) et quelles sont les propriétés pharmacologiques autres qu'hypnotique de la zopiclone ? Pour quelles raisons ce dérivé est prescrit comme traitement des insomnies alors que les autres propriétés ne donnent lieu à aucune indication ?

QUESTION N° 3 : Quelles sont les modalités d'administration de ce médicament ? Quelle doit être la durée du traitement ? De quelle façon doit-on arrêter le traitement ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 : Quelles sont les différentes informations qui témoignent de la linéarité de la pharmacocinétique de la zopiclone ?

QUESTION N° 5 : Quelles sont les caractéristiques des patients pour lesquels la posologie recommandée est deux fois inférieure à la posologie standard ? Justifier vos réponses.

QUESTION N° 6 : Calculer la clairance de filtration glomérulaire rénale de la zopiclone chez un patient qui a une fonction rénale normale. Est-elle plus réabsorbée que sécrétée au niveau rénal ? Justifier votre réponse.

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2007 PROPOSITIONS DE RÉPONSES(*)

ZONE NORD

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :

La première méthode décrite est la plus appropriée : elle garantit que les groupes sont comparables.

QUESTION N° 2 :

Ces 2 stratégies correspondent à 2 objectifs différents :

- Comparaison versus placebo : la comparaison permet de déterminer si le traitement est actif. Cette stratégie s'applique en thérapeutique lorsqu'il n'y a pas de traitement de référence.
- Comparaison versus traitement de référence : la comparaison a alors pour objectif de comparer l'effet et/ou la toxicité à un traitement couramment utilisé.

QUESTION N° 3 :

$$H_0 \mu_{\text{nouveau méd}} = \mu_x$$

$$H_1 \mu_{\text{nouveau méd}} > \mu_x$$

On suppose que la diurèse suit une distribution normale dans les 2 populations.

On peut vérifier que les 2 variances ne diffèrent pas significativement F # 1

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{s^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{9,61 + 10,24}{2} = 9,925$$

$$\Rightarrow t = 2,34$$

$$\text{ddl} = 18$$

$$t_{5\%} (\text{unilatéral}) = 1,734$$

$$t_{1\%} (\text{unilatéral}) = 2,552$$

La diurèse observée avec le nouveau médicament est significativement supérieure à la diurèse observée avec le produit de référence au seuil 5 % mais pas au seuil 1 %.

Remarque : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de noter comme ils le souhaitent.

QUESTION N° 4 :

4.1. H_0 : la diurèse et le poids sont indépendants.

$$r = \frac{\sum xy - \sum x \sum y / n}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}) (\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}} = 0,666$$

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 2,527 \quad \text{ddl} = 8 \quad t_{\text{seuil } 5\%} = 2,306$$

La diurèse et le poids sont corrélés ($p < 0,05$).

4.2. L'existence d'une corrélation entre la diurèse et le poids justifie l'ajustement de la dose en fonction du poids de l'animal. La dose administrée dans cette étude est une dose fixe alors qu'il vaudrait mieux administrer une dose standardisée par gramme de poids corporel.

EXERCICE N° 2 (40 points)**QUESTION N° 1 :**

100 mL de CH_3COOH 0,1 M \rightarrow 10 mmol. Soit X la quantité de soude ajoutée

$$\text{pH} = 5,00 = 4,75 + \log \frac{x}{10 - x}$$

$$\frac{x}{10 - x} = 1,778 \quad x = 6,4 \text{ mmol}$$

Le pH n'est pas modifié par la variation de volume.

Le volume de solution molaire d'hydroxyde de sodium à ajouter est de 6,4 mL.

QUESTION N° 2 :

Molarité du tampon

qté $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{COO}^- = 10 \text{ mmol}$

Volume 106,4 mL

$$\text{Molarité} = \frac{10}{106,4} = 0,094 \text{ M}$$

QUESTION N° 3 :

a) Capacité acide.

106,4 mL de tampon contient :

6,4 mmol de CH_3COO^- et 3,6 mmol de CH_3COOH

soit x la quantité de H_3O^+ à apporter à 106,4 mL de solution pour avoir un $\text{pH} = 3,75$

$$3,75 = 4,75 + \log \frac{6,4 - x}{3,6 + x}$$

$x = 5,49$ mmol H_3O^+ à apporter pour 106,4 mL

soit 51,6 mmol H_3O^+ pour 1 litre.

b) Capacité alcaline.

soit y la quantité de OH^- à apporter à 106,4 mL de solution pour avoir un $\text{pH} = 5,75$

$$5,75 = 4,75 + \log \frac{6,4 + y}{3,6 - y}$$

$y = 2,69$ mmol OH^- pour 106,4 mL

soit 25,29 mmol OH^- pour 1 litre.

QUESTION N° 4 :

1 mL $\text{NaOH } 10^{-2}\text{M} \rightarrow 0,01$ mmol. Le tampon $\text{pH} = 5,00$ contient 6,4 mmol de CH_3COO^- et 3,6 mmol de CH_3COOH dans 106,4 mL.

Soit v le volume de tampon ajouté, en mL, v contient 0,06 v mmol de CH_3COO^- et 0,0338 v mmol de CH_3COOH .

On veut :

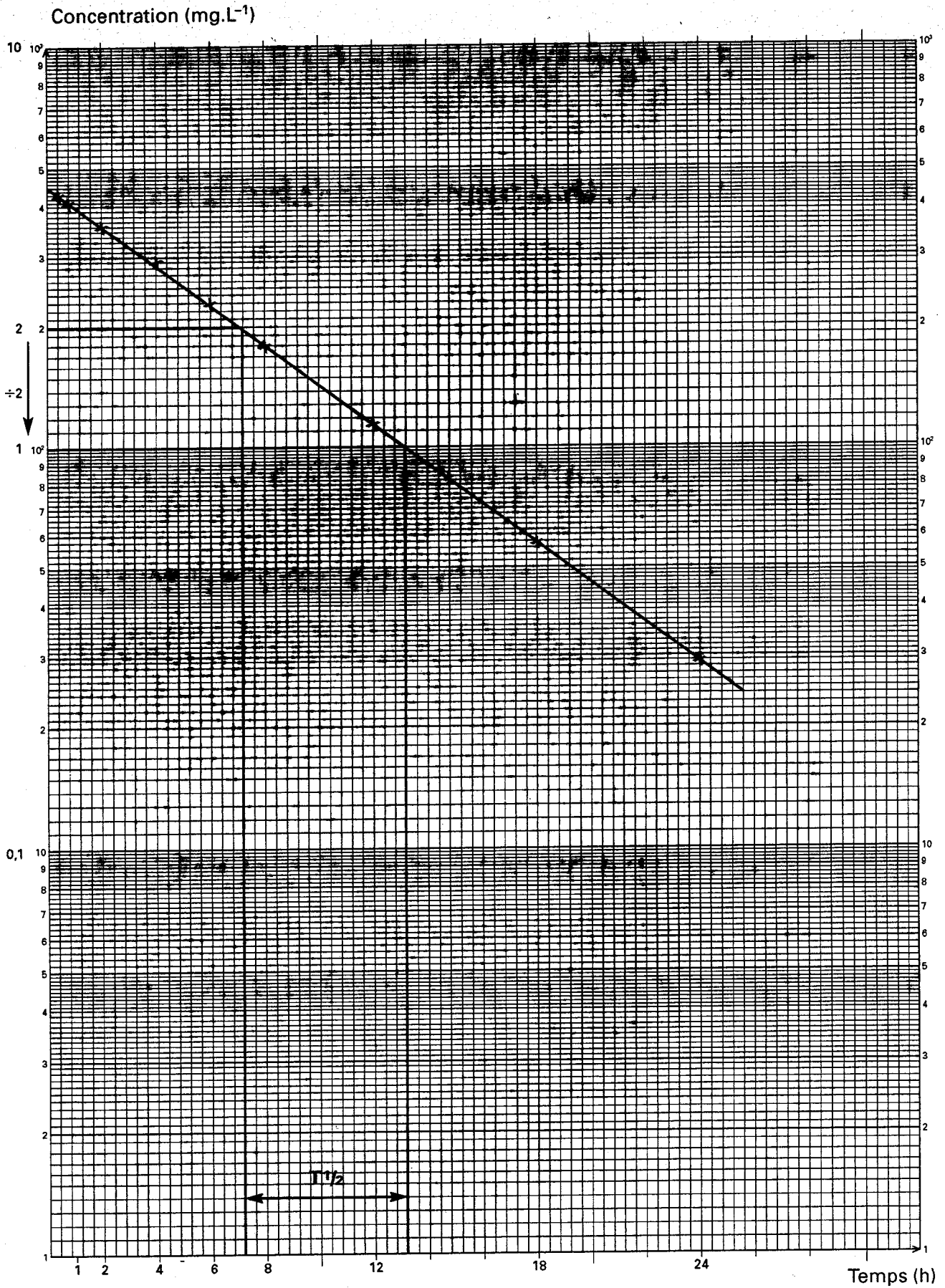
$$5,40 = 4,75 + \log \frac{0,06 v + 0,001}{0,0338 v - 0,01}$$

$$4,47 = \frac{0,06 v + 0,01}{0,034 v - 0,01}$$

$$0,091 v = 0,0547$$

$$v = 0,60 \text{ mL.}$$

EXERCICE N° 3 (40 points)



QUESTION N° 1 :

$k_e = (\ln C_2 - \ln C_1) / (t_2 - t_1)$ où C_2 et C_1 sont des concentrations en Y dans la phase décroissante d'élimination

par exemple : $k_e = (\ln 0,289 - \ln 3,666) / (24 - 2) = 0,1155 \text{ h}^{-1}$

$$t_{1/2} = \ln 2 / 0,1155 = 6 \text{ h}$$

(possibilité également de déterminer graphiquement $t_{1/2}$ voir graphique)

$$C_t = C_o \cdot e^{-k_e \cdot t} \rightarrow C_o = D / V_d = C_t / e^{-k_e \cdot t}$$

par exemple : $C_o = 3,666 / e^{-0,1155 \cdot 2} = 4,62 \text{ mg.L}^{-1}$ (C_o peut également être déterminé graphiquement)

$$V_d = D / C_o = 100 / 4,62 \approx 21,65 \text{ L}$$

$$CL_T = V_d \cdot k_e = 21,65 \text{ L} \times 0,1155 \text{ h}^{-1} = 2,5 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

$$SSC_{IVD} = D / CL_T = 100 \text{ mg} / 2,5 \text{ L.h}^{-1} = 40 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{Biodisponibilité absolue de X en gélule : } F = \frac{SSS_{VO}}{SSC_{IV}} \times \frac{\text{Dose IV}}{\text{Dose VO}} = \frac{24}{40} \times \frac{100}{75} = 0,80 (= 80 \%)$$

EXERCICE N° 4 (40 points)**QUESTION N° 1 :**

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{|b|}{|bH^+|}$$

$$\text{pK}_a = 14 - \text{pK}_b$$

$$\text{pK}_a = 6,85$$

Symbolisme

Pilocarpine sous forme basique = b = forme moléculaire = forme extractible.

Pilocarpine sous forme acide = bH^+ = forme ionisée.

$$|bH^+| + |b| = 100 \% \text{ et } 7,40 = 6,85 + \log \frac{|b|}{|bH^+|}$$

$$\frac{|b|}{|bH^+|} = 3,55 \Rightarrow \frac{|b|}{3,55} + |b| = 100 \%$$

$$|b| = \frac{100}{1,28} = 78 \%$$

QUESTION N° 2 :

Soit C_o la concentration en pilocarpine de la solution à extraire et Q_o la quantité totale de pilocarpine.

$$Q_o = 100 C_o$$

On veut un rendement de 95 % c'est-à-dire une quantité Q_h dans l'heptane $\geq 0,95 Q_o = 95 C_o$.

$$Q_h = 50 \cdot C_h$$

C_h = concentration dans l'heptane. La quantité de pilocarpine dans l'eau

$$Q_e \leq 5 C_o = 100 (C_b + C_{bH^+})_e \quad \text{avec } (H_3O^+) = 10^{-7,40}$$

$$10^{-6,85} = \frac{(H_3O^+) (C_b)_e}{(C_{bH^+})_e} \quad (C_{bH^+})_e = 10^{-0,55} (C_b)_e$$

$$C_{b_e} \leq \frac{5}{128} C_o$$

$$C_h \geq \frac{95}{50} C_o$$

Le coefficient de partage heptane/eau de la pilocarpine

$$P = \frac{C_h}{C_b} = \frac{95/50 C_o}{5/128 C_o} = 48,6$$

$$P \geq 48,6$$

QUESTION N° 3 :

À $pH > 8,85$ la pilocarpine se présente uniquement sous forme non protonée
 $C(\text{eau}) = C_b(\text{eau})$

$$5 C_o = 100 C_b$$

$$95 C_o = 50 C_h$$

$$P = \frac{C_h}{C_b} = \frac{95/50 C_o}{5/100 C_o} = 38,0 \quad P \geq 38,0$$

EXERCICE N° 5 (40 points)**QUESTION N° 1 :**

Famille des cyclopyrrolones.

QUESTION N° 2 :

Action agoniste au niveau d'un site de liaison des benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A; cette liaison favorise, par un effet allostérique vis-à-vis du GABA, l'ouverture du canal chlore ce qui s'accompagne d'une hyperpolarisation et donc une diminution du potentiel d'action du neurone. Propriétés anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante. Ce dérivé est prescrit pour ses propriétés hypnotiques du fait de son délai d'action bref (concentration maximale précoce) et de sa demi-vie d'élimination relativement courte. Les indications correspondant aux autres propriétés pharmacologiques (traitement de l'anxiété, prévention des convulsions) requièrent des dérivés à demi-vie plus longue pour obtenir un effet persistant entre les prises. De plus les propriétés anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante de la zoplicone sont moins marquées que celles des benzodiazépines.

QUESTION N° 3 :

Une seule prise par jour, immédiatement avant le coucher (voir indication et délai d'action). Le traitement doit être aussi bref que possible (2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle, traitement de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire). Le traitement au-delà de 4 semaines doit rester exceptionnel. L'arrêt progressif du traitement permet de minimiser le risque de rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement. Ces recommandations sont liées au phénomène de dépendance physique et psychique des dérivés benzodiazépines et apparentés.

QUESTION N° 4 :

La pharmacocinétique est linéaire car indépendante de la dose administrée et des concentrations correspondantes (pas de phénomène de dose-dépendance) : 1) les concentrations maximales sont proportionnelles à la dose ; 2) la fixation aux protéines plasmatiques est non saturable ; 3) la décroissance plasmatique est indépendante de la dose. De plus, les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés avec le temps (pas de phénomène de temps-dépendance) ; 4) l'absorption n'est pas modifiée par l'heure de la prise ou la répétition des doses.

QUESTION N° 5 :

Les patients présentant une insuffisance hépatique car ils vont moins bien éliminer la zoplicone qui est métabolisée au niveau hépatique. Les patients insuffisants rénaux car le dérivé N-oxyde, métabolite actif, est éliminé essentiellement par voie rénale. Les personnes âgées (celles de plus de 65 ans) pour les deux raisons suivantes : élimination moindre et plus grande sensibilité aux effets pharmacodynamiques.

QUESTION N° 6 :

La clairance de filtration glomérulaire rénale (CL_{FG}) = $f_u \times DFG$ avec f_u = fraction libre plasmatique et DFG = débit de filtration glomérulaire (120 mL/min)

$$CL_{FG} = 45\% \times 120 \text{ mL/min} = 54 \text{ mL/min.}$$

$CL_R = CL_{FG} + CL_{séc} - CL_{réab}$ avec CL_R = clairance rénale (8,4 mL/min), $CL_{séc}$ = clairance de sécrétion tubulaire et $CL_{réab}$ = clairance de réabsorption tubulaire.

$8,4 = 54 + CL_{séc} - CL_{réab}$ donc $CL_{séc} < CL_{réab}$: la zoplicone est plus réabsorbée qu'elle n'est sécrétée au niveau rénal.