

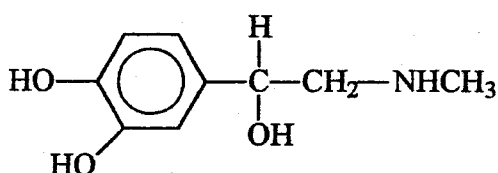
ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2007

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

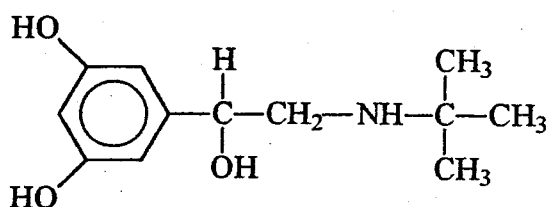
ÉNONCÉ

De nombreux composés comportant le squelette aryléthanolamine (Ar-CHOH-CH₂-NHR) interfèrent avec le système adrénergique. Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne éthylaminée que sur le noyau aromatique. La structure de quelques dérivés de ce type figure ci-dessous :



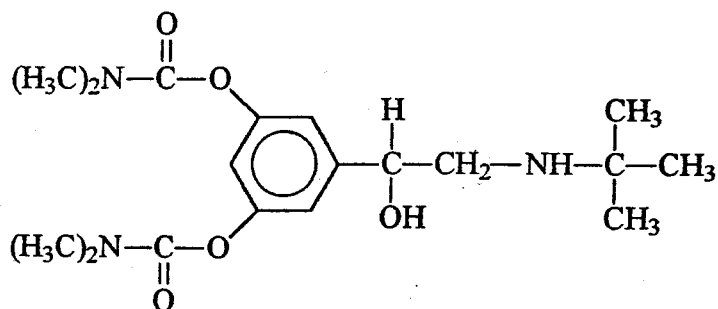
1

Adrénaline



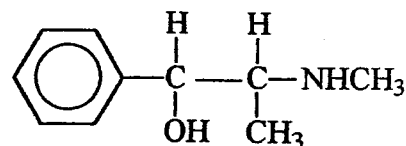
2

Terbutaline



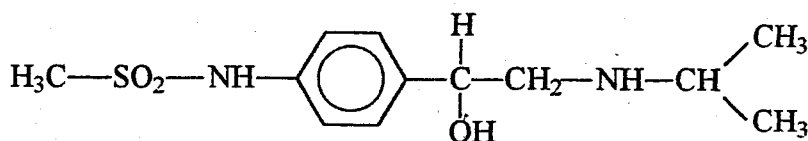
3

Bambutérol



4

Ephédrine



5

Sotalol

QUESTION N° 1 : Sur quels types de récepteurs agit chacun des 5 composés? Vous préciserez s'il s'agit d'un agoniste ou d'un antagoniste et si l'action est directe ou indirecte.

QUESTION N° 2 : Le composé 3 étant métabolisé en terbutaline, comment appelle-t-on ce type de composé? Quel est l'intérêt de ce composé par rapport à la terbutaline?

QUESTION N° 3 : Combien de centre(s) d'asymétrie la molécule 4 présente-t-elle? Combien existe-t-il théoriquement d'isomère(s) optiquement actif(s) et de racémique(s)?

QUESTION N° 4 : Dans le cas des composés 1 et 5, tous les isomères ont-ils la même activité pharmacologique? Expliciter la réponse.

QUESTION N° 5 : Quel(s) élément(s) structural (structuraux) est (sont) responsable(s) de l'effet pharmacologique de la molécule 5?

EXERCICE N° 2 (40 points)

Cet exercice se compose de 2 parties A et B indépendantes

PARTIE A

ÉNONCÉ

Une solution à 5 mg.L^{-1} d'un principe actif X donne à 610 nm dans une cuve de 1 cm une transmission de 30%. Y absorbe à la même longueur d'onde, son coefficient d'absorption spécifique est égal à 75.

Une solution contenant un mélange X et Y donne à 610 nm une transmission de 42% en cuve de 1 cm.

QUESTION N° 1 : Sachant que la concentration en Y est de $1,5 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$, calculer la concentration de X.

QUESTION N° 2 : On se propose de vérifier la linéarité de la réponse d'un spectrophotomètre autour de 1,5 unités d'absorbance. Pour cela, on prépare 5 dilutions aqueuses du principe actif X correspondant à 80%, 90%, 100%, 110% et 120% de la valeur cible d'absorbance.

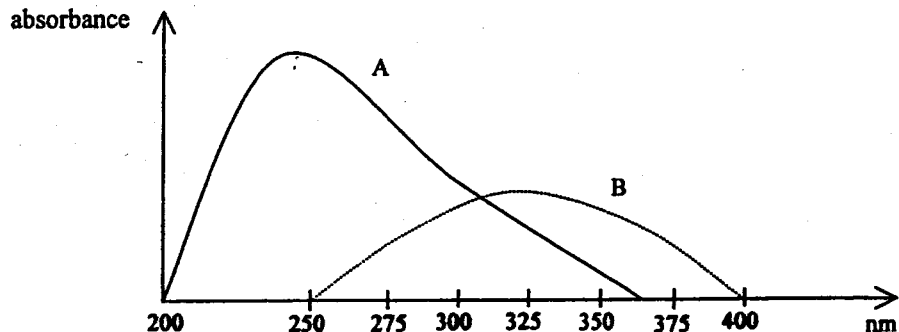
Indiquer pour ces 5 dilutions les concentrations du principe actif X et les absorbances attendues, en cuves de 1 cm.

EXERCICE N° 2 (40 points)

PARTIE B

ÉNONCÉ

Deux substances A et B présentent des spectres d'absorption qui se chevauchent (Cf. figure)



QUESTION N° 1 : A l'aide de ces seules informations, comment doser spécifiquement, et avec la plus grande sensibilité possible, A dans un milieu contenant A et B ?

QUESTION N° 2 : On cherche à doser la substance A dans une solution contenant A et B. Les absorbances de la solution à analyser, mesurées dans des cuves de 1 cm d'épaisseur sont de : 0,88 à 265 nm et de 0,31 à 370 nm. Les coefficients d'absorption molaire de A et de B à 265 nm sont respectivement de $\epsilon_{A265} = 8200 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ et de $\epsilon_{B265} = 2200 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$, le coefficient d'absorption molaire de B à 370 nm : $\epsilon_{B370} = 3100 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$. Quelle est la concentration en A de la solution à analyser ?

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

Un clinicien évalue l'intensité de la dépression sur l'échelle de Hamilton qui varie de 0 (non déprimé) à 56 (très déprimé), chez 200 patients souffrant d'un Épisode Dépressif Majeur (EDM).

QUESTION N° 1 : On veut étudier l'effet du millepertuis dans le traitement de la dépression. Les patients sont répartis au hasard en 2 groupes de 100 sujets chacun. Le groupe 1 est traité par le millepertuis et le groupe 2 reçoit un placebo. Une réponse optimale (amélioration du score de Hamilton de 8 au moins) a été obtenue chez 32 sujets du groupe 1 et 24 sujets du groupe 2.

Peut-on conclure à l'efficacité du millepertuis ? (risque = 0,05)

QUESTION N° 2 : On veut savoir si l'acupuncture améliore l'évolution de la dépression. Pour cela, 20 malades de même état dépressif (même score de Hamilton) sont répartis en 2 groupes de 10 par tirage au sort.

Le groupe I a des séances d'acupuncture associées à un traitement pharmacologique et le groupe II a le traitement pharmacologique seul. Les scores de Hamilton, après 8 mois de traitement, sont les suivants :

Groupe I	22	25	23	26	20	27	21	26	25	23
Groupe II	30	28	26	25	24	25	26	27	32	25

L'acupuncture associée est-elle utile pour le traitement de la dépression ? (risque = 0,01)

QUESTION N° 3 : On désire tester l'existence d'une liaison linéaire entre le nombre de semaines d'EDM (score de Hamilton > 35) et l'âge du malade à l'entrée dans la dépression. Le coefficient de corrélation linéaire obtenu pour les 10 patients du groupe II est égal à 0,81. Le nombre de semaines d'EDM dépend-il de l'âge ? (risque = 0,01).

QUESTION N° 4 : On se demande si la durée d'EDM est différente pour les hommes et pour les femmes. Le tableau suivant donne la répartition des 200 patients, hommes ou femmes, en 4 classes de durée croissante d'EDM (C1 à C4) :

	C1	C2	C3	C4
Hommes	30	14	8	8
Femmes	40	41	32	27

La durée de la maladie dépend-elle du sexe du patient ? (risque = 0,05).

EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

On se propose de contrôler par complexométrie un lot de comprimés de chlorure de magnésium de formule :

Chlorure de magnésium..... 0,1 g

Excipient..... 0,1 g

Pour cela, 10 comprimés pris au hasard dans ce lot sont pesés (poids = 2,04 g) et pulvérisés.

On prélève une prise d'essai de 0,24 g à laquelle on ajoute de l'acide chlorhydrique pour minéraliser l'échantillon.

On ajoute de l'ammoniaque NH_4OH jusqu'à $\text{pH} = 10,0$, on ajuste le volume à 10 mL.

On titre par une solution d'EDTA 0,05 M en présence de noir ériochrome.

Le changement de couleur de l'indicateur intervient pour 20,6 mL d'EDTA versés.

$\text{Mg} = 24,3$

$\text{Cl} = 35,5$

$\text{pK}_{\text{MgY}^{2-}} = 8,70$

pK_a de l'EDTA = 2,0 ; 2,7 ; 6,2 ; 10,3

QUESTION N° 1 : Donner le pourcentage de magnésium et de chlorure de magnésium dans un comprimé.

QUESTION N° 2 : Ce lot de comprimés est-il acceptable sachant que la teneur en principe actif ne doit pas s'écarter de plus de $\pm 5\%$ de la teneur théorique ?

QUESTION N° 3 : Le titrage a lieu à pH = 10,0. Pourquoi ?

QUESTION N° 4 : En supposant que à pH = 10,0 le changement de couleur de l'indicateur a lieu au point d'équivalence, juste théorique.

- Quelle est la valeur de $(p_{Mg} = -\log [Mg^{2+}])$ au point d'équivalence ?
 - Quelle erreur ferait-on sur le dosage si on opérait à pH = 7,00 (on considérera le volume identique et l'utilisation du même indicateur) ?
-

EXERCICE N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Un médicament a été administré à un volontaire sain par injection intraveineuse bolus à la dose de 200 mg. Des prélèvements sanguins ont été réalisés à partir du temps 2 heures après l'injection. L'analyse des concentrations plasmatiques a montré que la décroissance des concentrations était monoexponentielle; les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été obtenus : volume de distribution de 112 L, temps de demi-vie d'élimination de 36 heures.

QUESTION N° 1 : Calculer la clairance d'élimination.

QUESTION N° 2 :

- En faisant l'hypothèse qu'un modèle pharmacocinétique monocompartmental peut être appliqué à ce médicament pour l'ensemble des concentrations (c'est-à-dire dès l'injection), calculer la concentration plasmatique attendue 10 minutes après l'injection.
- Si un prélèvement avait été effectivement réalisé à cet horaire, indiquer pour quelle raison une valeur supérieure à celle calculée aurait très certainement été observée.

QUESTION N° 3 : Si ce médicament est injecté par voie intraveineuse de façon répétée à la dose de 200 mg toutes les 24 heures à ce patient :

- Au bout de combien d'injections, l'équilibre des concentrations plasmatiques sera-t-il atteint ?
- Quelle sera la concentration moyenne à l'équilibre ?

QUESTION N° 4 : L'index thérapeutique de ce médicament, exprimé par le rapport entre la concentration maximale (concentration au-delà de laquelle le risque d'effets indésirables est trop important) et la concentration minimale efficace, est de 2. Un traitement prolongé consistant en une injection intraveineuse bolus tous les 2 jours est-il envisageable pour ce patient ?

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

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :

- 1 - Agoniste des récepteurs α et β (direct)
- 2 - β_2 stimulant (direct)
- 3 - β_2 stimulant (direct)
- 4 - Sympathomimétique (indirect) par augmentation de la libération de noradrénaline
- 5 - β -bloquant (direct)

QUESTION N° 2 :

- Bambutérol = prodrogue.
- Les 2 fonctions carbamiques permettent d'obtenir une résorption (absorption) digestive suffisante ce qui autorise l'utilisation par voie orale, ce qui n'est pas le cas de la terbutaline. Les fonctions carbamiques vont s'hydrolyser lentement d'où sa plus longue durée d'action et son intérêt dans le traitement symptomatique continu de l'asthme ($t_{1/2}$ d'élimination = 9 à 17 h).

QUESTION N° 3 :

2 C* \rightarrow 2² = 4 isomères optiquement actifs soit 2 racémiques.

QUESTION N° 4 :

Les dérivés lévogyres (C* en β) sont 10 à 100 fois plus actifs que les dextrogyres.

QUESTION N° 5 :

- Affinité β \rightarrow substituant volumineux isopropyle sur l'azote terminal.
- Effet bloquant \rightarrow absence de OH phénolique.

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

EXERCICE N° 2 (40 points)

PARTIE A

QUESTION N° 1 :

a) Coefficient spécifique de X :

$$\text{Abs} = \log \frac{1}{T}$$

$$T = 30 \%$$

$$\text{d'où } \text{Abs}_X = 0,523$$

$$A = \epsilon C l \quad l = 1 \text{ cm}$$

Si C est exprimé en g.L^{-1} ϵ est l' ϵ spécifique ϵ_{sp}

$$\epsilon_{\text{sp}X} = \frac{0,523}{5 \cdot 10^{-3}} = 104,6$$

b) Mélange X + Y

$$T = 42 \% \quad \text{Abs}_{X+Y} = 0,377$$

$$0,377 = (\epsilon_X \cdot C_X \cdot l) + (\epsilon_Y \cdot C_Y \cdot l)$$

$$\epsilon_Y \cdot C_Y \cdot l = 75 \times 1,5 \cdot 10^{-3} \times 2 = 0,1125$$

$$\epsilon_X \cdot C_X \cdot l = 0,377 - 0,1125 = 0,2645$$

$$\rightarrow C_X = \frac{0,2645}{104,6} = 2,53 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$$

$$C_X = 2,53 \text{ mg.L}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

100 % correspond à 1,5 unités d'absorbance.

La concentration correspondante est :

$$C_X = \frac{A}{\epsilon_X \cdot l} = \frac{1,5}{104,6} = 1,43 \cdot 10^{-2} \text{ g.L}^{-1}$$

D'où les concentrations pour :

$$80 \% \quad C_1 = 1,15 \cdot 10^{-2} \text{ g.L}^{-1}$$

$$90 \% \quad C_2 = 1,29 \cdot 10^{-2} \text{ g.L}^{-1}$$

$$110 \% \quad C_4 = 1,58 \cdot 10^{-2} \text{ g.L}^{-1}$$

$$120 \% \quad C_5 = 1,72 \cdot 10^{-2} \text{ g.L}^{-1}$$

et les absorbances attendues, dans l'hypothèse de la linéarité du spectrophotomètre autour de la valeur 1,50 d'absorbance en cuve de 1 cm.

$$A_1 = 1,20$$

$$A_2 = 1,35$$

$$A_4 = 1,65$$

$$A_5 = 1,80$$

PARTIE B

QUESTION N° 1 :

On se placera au λ max de A, soit $\approx 250 \text{ nm}$.

Dans ces conditions $\epsilon_B = 0$ et ϵ_A est le plus grand possible.

QUESTION N° 2 :

- à 370 nm seul B absorbe

$$C_B = \frac{0,31}{3100} = 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$$

- à 265 nm

$$0,88 = 8200 C_A + 2200 C_B$$

$$0,88 = 8200 C_A + 0,22$$

$$\frac{0,66}{8200} = C_A \quad C_A = 8,05 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

EXERCICE N° 3 (40 points)**QUESTION N° 1 :**Comparaison des pourcentages : $H_0 : p_1 = p_2 / H_1 : p_1 > p_2$

$$\text{Groupe 1 : } f_1 = \frac{32}{100} = 0,32$$

$$\text{Groupe 2 : } f_2 = \frac{24}{100} = 0,24$$

On calcule le pourcentage commun $p_c = \frac{32 + 24}{200} = 0,28$

$$\varepsilon = \frac{|f_1 - f_2|}{\sqrt{p_c q_c \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} = 1,26 < 1,645$$

⇒ Le pourcentage de réponse ne diffère pas significativement entre les deux groupes.
On ne peut pas conclure à l'efficacité du Millepertuis.

QUESTION N° 2 :Comparaison des moyennes : échantillons indépendants ($n < 30$) : $H_0 : \mu_1 = \mu_2 / H_1 : \mu_1 < \mu_2$

$$\text{Groupe 1 : } m_1 = 23,8$$

$$s_1 = 2,35$$

$$\text{Groupe 2 : } m_2 = 26,8$$

$$s_2 = 2,53$$

On suppose vérifiées les conditions d'application du test t.

On calcule la variance commune $s_c^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 5,96$ $s_c = 2,44$

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{s_c \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = 2,75 > 2,552 \text{ (d.d.l. = 18)}$$

⇒ Les scores moyens diffèrent significativement entre les deux groupes. Les séances d'acupuncture sont utiles pour le traitement de la dépression.

QUESTION N° 3 :Comparaison du coefficient de corrélation à zéro : $H_0 : \rho = 0 / H_1 : \rho \neq 0$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 3,91 > 3,355 \text{ (d.d.l. = 8)}$$

⇒ Le coefficient de corrélation diffère significativement de zéro. Le nombre de semaines d'EDM dépend de l'âge.

QUESTION N° 4 :

Comparaison de plusieurs pourcentages : test du KHI2 d'indépendance
on calcule les effectifs théoriques c_i :

	C1		C2		C3		C4		Total
	obs(n_i)	théo(c_i)	n_i	c_i	n_i	c_i	n_i	c_i	
Hommes	30	21	14	16,5	8	12	8	10,5	60
Femmes	40	49	41	38,5	32	28	27	24,5	140
Total	70		55		40		35		200

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 8,8 > 7,815 \text{ (d.d.l. = 3)}$$

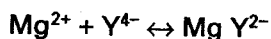
⇒ Les pourcentages de malades diffèrent significativement selon le sexe. La durée de la maladie dépend du sexe du patient.

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

10 comprimés → 2,04 g

1 comprimé → 0,204 g

La prise d'essai de 0,24 g correspond à $\frac{1}{0,204} \times 0,24 = 1,18$ comprimé



1 mL de Y^{4-} à 0,05 M correspond à 5×10^{-5} mole.

20,6 mL à $20,6 \times 5 \times 10^{-5} = 1,03 \times 10^{-3}$ mole

et donc également à $1,03 \times 10^{-3}$ mole de Mg^{2+} et de Mg Cl_2 , c'est-à-dire :

$$* 1,03 \times 10^{-3} \times 24,3 = 25,03 \text{ mg}$$

$$* 1,03 \times 10^{-3} \times (24,3 + 2 \times 35,5) = 98,16 \text{ mg}$$

La masse d'essai est de 240 mg

$$* \% \text{ de } \text{Mg}^{2+} : \frac{25,03}{240} \times 100 = 10,43 \%$$

$$* \% \text{ de } \text{Mg Cl}_2 : \frac{98,16}{240} \times 100 = 40,9 \%$$

QUESTION N° 2 :

Ce lot n'est pas acceptable.

La teneur théorique est de 100 mg de chlorure de magnésium.

La teneur trouvée est de 83,18 mg. L'erreur est de -17 %.

La limite acceptable est de ± 5 %.

QUESTION N° 3 :

Pour favoriser la stabilité du complexe. La protonation de l'EDTA diminue la K_s du complexe

QUESTION N° 4 :

Soit (Y') la somme des concentrations de l'EDTA sous toutes ses formes à l'exclusion du complexe MeY, les autres formes seront Y^{4-} et ses formes protonées HY^{3-} , H_2Y^{2-} , H_3Y^{-} et H_4Y , liées entre elles par l'intermédiaire des K_a de l'EDTA.

$$(Y') = (Y^{4-}) [1 + 10^{10,3} (H_3O^+) + 10^{16,5} (H_3O^+)^3 + 10^{21,2} (H_3O^+)^4]$$

à pH = 10,0

$$(Y') = (Y^{4-}) [1 + 10^{0,3} + 10^{-3,5} \dots] \\ = 3(Y^{4-})$$

La constante de stabilité à pH = 10,0

$$K's = \frac{Ks}{(Y') (Y^{4-})} = \frac{Ks}{3} = 10^{8,22}$$

$$a) K's = 10^{8,22} = \frac{(MeY)}{(Me^{2+})(Y')}$$

avec $(Me^{2+}) = (Y')$

$$(Me^{2+})^2 = \frac{(MeY)}{10^{8,22}}$$

$$(MeY) \gg (Me^{2+}) \quad (MeY) \approx \frac{20,6 \times 0,05}{30,6} = 3,3710^{-2} \text{ M}$$

$$(Me^{2+}) = 10^{-4,85} \quad pMe = 4,85$$

b) à pH = 7,00

$$(Y') = (Y^{4-}) [2311] \quad , K's = 10^{5,33}$$

$$\text{on veut } (Me^{2+}) = 10^{-4,85} \quad , (MeY) = 3,3710^{-2} \text{ M}$$

$$\frac{(MeY)}{(Y')} = 10^{0,485} = 3,05$$

$$(Y)_T = 3,3710^{-2} + \frac{3,3710^{-2}}{3,05} = 4,4710^{-2} \text{ M}$$

Il faut augmenter la concentration en Y de $1,1010^{-2} \text{ M}$ par rapport à la concentration théorique de $3,3710^{-2} \text{ M}$ soit une erreur par excès de 32,75 %.

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

Clairance d'élimination (CL) = k . V

Avec k (constante de vitesse d'élimination) = $\ln 2 / T_{1/2} = 0,7/36 = 0,019 \text{ hr}^{-1}$ et V (volume de distribution)

$$CL = 0,019 \times 112 = 2,16 \text{ L/hr}$$

QUESTION N° 2 :

- a) Modèle monocompartimental : $C = C_0 \cdot e^{-kt}$ avec C_0 (concentration initiale) = Dose / $V = 200/112 = 1,79$ mg/L
Si $t = 10$ min = 0,17 hr : $C = 1,78$ mg/L.
- b) La valeur effectivement observée au temps 10 min après l'injection aurait très certainement été supérieure à 1,78 mg/L. En effet, cette valeur de 1,78 a été obtenue en faisant l'hypothèse que la pharmacocinétique du médicament suivait un modèle monocompartimental. Il est probable qu'immédiatement après l'injection, le médicament ne se distribue que dans un compartiment appelé compartiment de distribution central (incluant le volume plasmatique), puis plus largement dans un compartiment périphérique. Ce phénomène de distribution n'est sans doute pas terminé 10 min après l'injection (l'équilibre entre les 2 compartiments n'est sans doute pas atteint) et les concentrations plasmatiques sont encore supérieures à celles « prédites » au vu des seules concentrations de la phase terminale de décroissance des concentrations.

QUESTION N° 3 :

- a) n, injection pour laquelle l'équilibre des concentrations plasmatiques peut être considéré atteint :
- $n \geq 3,3 \times T_{1/2} / \tau$ avec τ l'intervalle de temps entre 2 injections
 $n \geq 3,3 \times 36 / 24 = 4,95$ soit équilibre atteint dès la 5^{ème} injection.
- La valeur 3,3 correspond au calcul du nombre d'administrations pour que les concentrations diffèrent de moins de 10 % entre deux injections soit 90 % de la concentration d'équilibre.
- Il est également possible de répondre à la question en utilisant, par exemple, la valeur 5 qui correspond au calcul du nombre d'administrations pour que les concentrations diffèrent de moins de 3 % entre deux injections soit 97 % de la concentration d'équilibre : $n = 5 \times 36/2 = 7,5$ soit 8 injections.
- b) Concentration moyenne à l'équilibre $C_{moy, \text{éq}} = (D/\tau)/CL$ où D/τ correspond à la dose administrée par unité de temps soit 8,33 mg/hr.
 $C_{moy, \text{éq}} = 8,33/2,16 = 3,86$ mg/L

Il est également possible d'obtenir la valeur de la façon suivante :
Si l'équilibre est atteint, entre 2 injections la quantité éliminée est égale à la quantité administrée et on a :
 $CL = D/AUC$ avec AUC, aire sous la courbe des concentrations entre deux injections à l'équilibre = $C_{moy, \text{éq}} \times \tau$, d'où $C_{moy, \text{éq}} = (D/\tau)/CL$.

QUESTION N° 4 :

Si le schéma d'administration consiste en une injection intraveineuse bolus tous les 2 jours :

$C_{min} = C_{max} \cdot e^{-k\tau}$ avec $\tau = 48$ hrs
 $C_{min} = C_{max} \cdot 0,40$

C_{min} représentera donc moins de la moitié de C_{max} ; ce schéma d'administration s'accompagnera donc de fluctuations des concentrations plasmatiques trop importantes par rapport à son index thérapeutique. Une administration plus fréquente s'impose donc (1 injection quotidienne par exemple, puisque le temps de demi-vie d'élimination est supérieur à 24 hrs).