

[E1-2007N] pp25 (40 points) Statistiques - Pharmacologie

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.

- **1ère méthode:** les 20 souris sont réparties par tirage au sort en 2 groupes de 10 souris.
- **2ème 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.
- **3ème 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.

Réponse N°1 : La première méthode décrite est la plus appropriée: elle garantit que les groupes sont comparables.

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.

Réponse 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 : 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 1 ci-dessous:

	Diurèse (mL/24 h)	
	Moyenne	Ecart 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 % ?

Réponse N° 3 :

H_0 nouveau méd

H_1 nouveau méd

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

On peut vérifier que les 2 variances ne diffèrent pas significativement $F \neq 1$

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

$$s_c^2 = [(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2] / (n_1 + n_2 - 2) = (9,61 + 10,24) / 2 = 9,925$$

$$\Rightarrow t = 2,34 \quad (\text{ddl} = 18)$$

$$t_{5\%} (\text{unilatéral}) = 1,734 \quad (\text{avec ddl} = 18)$$

$$t_{1\%} (\text{unilatéral}) = 2,552 \quad (\text{avec ddl} = 18)$$

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%.

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

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?

Réponse N° 4

4.1. H_0 la diurèse et le poids sont indépendants.

Les formules permettant de calculer le coefficient de corrélation et le test t sont les suivantes :

$$r = \text{cov}(x,y)/s_x \cdot s_y = \frac{n \sum xy - (\sum x \sum y)}{\sqrt{n(\sum x^2 - (\sum x)^2)} \sqrt{n(\sum y^2 - (\sum y)^2)}} = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x \sum y)}{n}}{\sqrt{(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}) (\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}}$$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2}$$

$$t = 2,527 \quad \text{ddl} = 8 \quad t_{\text{seuil}5\%} = 2,306$$

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.

[E2-2007N] (40 points) Chimie analytique – pH- Tampon

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?
 $pK_{a_{CH_3COOH/CH_3COO^-}} = 4,75$

Réponse N°1 : 100 ml de CH_3COOH 0,1 M \Rightarrow 10 mmol. Soit X la quantité de soude ajoutée.

$$pH=5,00 = 4,75 + \log (x/(10-x)) \quad ; \quad \text{Le pH n'est pas modifié par la variation de volume.}$$

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

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

Réponse N° 2 : Molarité du tampon ; la quantité totale $CH_3COOH + CH_3COO^- = 10$ mmol

Volume 106,4 ml \Rightarrow **Molarité = 10/106,4 = 0,094 M**

QUESTION N° 3 : Quelle est sa capacité tampon?

La « capacité tampon » d'une solution tampon traduit sa capacité à « tamponner », c'est-à-dire son aptitude à s'opposer aux variations de pH lors de l'addition de H_3O^+ ou de OH^- . Cette capacité tampon est définie comme la quantité Q de protons H_3O^+ ou d'ions OH^- qui, ajoutée à 1 litre de la solution, entraîne une variation de pH de 1 unité autour du pK_a .

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 pH = 3,75

$$3,75 = 4,75 + \log [(6,4-x)/(3,6+x)]$$

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 pH = 5,75

$$5,75 = 4,75 + \log [(6,4+y)/(3,6-x)]$$

y = 2,69 mmol OH^- à apporter pour 106,4 ml, Soit 25,29 mmol OH^- pour 1 litre.

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?

1 ml $NaOH$ 10^{-2} M \Leftrightarrow 0,01 mmol. Le tampon 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: $5,40 = 4,75 + \log [(0,06 v + 0,001) / (0,0338 v - 0,01)]$

$$4,47 = [(0,06 v + 0,01) / (0,034 v - 0,01)] \Rightarrow 0,091 v = 0,0547$$

v = 0,60 mL.

[E3-2007N] pp26 (40 points) Pharmacologie - Pharmacodynamie

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

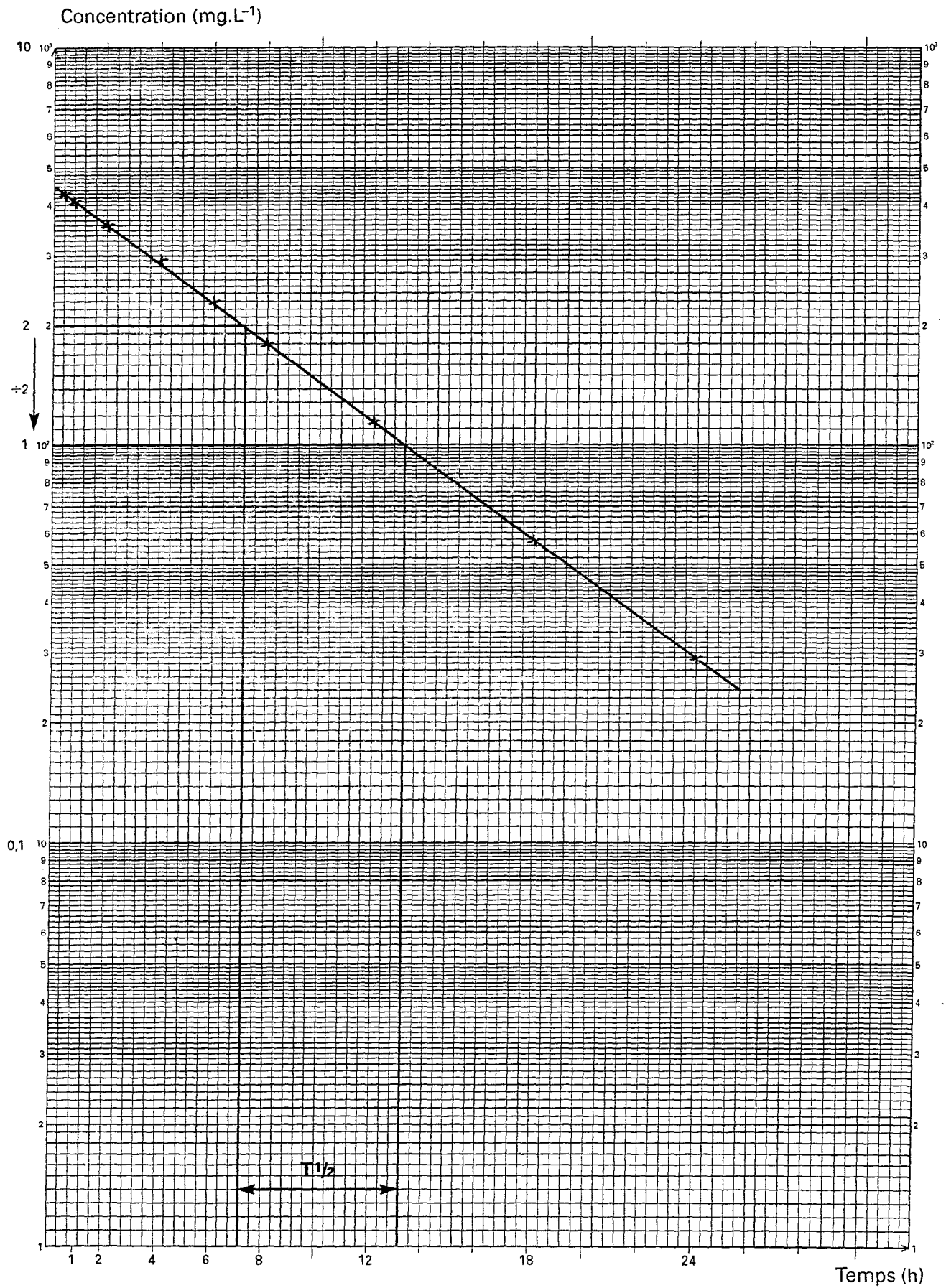
QUESTION N° 1 : Représenter les concentrations plasmatiques en fonction du temps sur papier semi-Logarithmique (page3)

Calculer:

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

Réponse 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)

$$C_1 = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \Rightarrow C_0 = D / V_d = C_1 / e^{-k_e \cdot t}$$

par exemple: $C_0 = 3,666 / e^{-0,1155 \cdot 2} = 4,62 \text{ mg.L}^{-1}$ (C_0 peut également être déterminé graphiquement)

$$V_d = D / C_0 = 100 / 4,62 = 21,65 \text{ L}$$

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

QUESTION N° 2 : 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.

[E4-2007N] pp27 (40 points) Chimie analytique - Extraction

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

- a) Calculer le pourcentage de la forme basique à $pH = 7,40$ à 25°C.
- b) ~~Quelle est la forme ionisée de la pilocarpine en solution aqueuse?~~ (item supprimé par le jury)
c) Quelle est la forme extractible par l'heptane?

Réponse N° 1:

a) $pH = pK_a + \log [b] / [bH^+]$

$$pK_a = 14 - pK_b$$

$$pK_a = 6,85$$

Symbolisme :

Pilocarpine sous forme basique = b = forme moléculaire .

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

$$[bH^+] + [b] = 100 \% \text{ et } 7,40 = 6,85 + \log ([b] / [bH^+])$$

$$([b] / [bH^+]) = 3,55 \Rightarrow [b] / 3,55 + [b] = 100\%$$

$$[b] = 100 / 1,28 = 78\%$$

b) supprimé (réponse ci-dessus)

c) La forme extractible par l'heptane = forme moléculaire = Pilocarpine sous forme basique = b =

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?

Réponse N° 2 :

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

$$Q_o = 100C_o$$

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

$$Q_h = 50.C_h$$

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

$$Q_e \leq 5 C_o = 100 [C_b + C_bH^+]_e \text{ avec } [H_3O^+] = 10^{-7,40}$$

$$10^{-6,85} = [H_3O^+] [C_b]_e / [C_b H^+]_e$$

$$C_{be} \leq (5/128) C_o \quad ; \quad C_h \geq (95/90) C_o$$

Le coefficient de partage heptane/eau de la pilocarpine

$$P = C_h / C_b = [(95/50) C_o] / [(5/128) C_o] = 48,6$$

$$P \geq 48,6$$

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

Réponse N° 3 : à $pH > 8,85$ la pilocarpine se présente uniquement sous forme non protonée : $C(\text{eau}) = C_b(\text{eau})$

$$5 C_o = 100 C_b$$

$$95 C_o = 50 C_h$$

$$P = C_h / C_b = [(95/50) C_o] / [(5/100) C_o] = 38,0$$

$$P \geq 38,0$$

[E5-2007N] pp27 (40 points) Pharmacologie – Chimie - Biochimie

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 115ng/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?

Réponse N° 1 : Famille des cyclopyrrolones.

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 ?

Réponse 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 zopiclone sont moins marquées. Que celles des benzodiazépines.

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.

Réponse 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 : Quelles sont les différentes informations qui témoignent de la linéarité de la pharmacocinétique de la zopiclone?

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

Réponse N° 5 : Les patients présentant une insuffisance hépatique car ils vont moins bien éliminer la zopiclone 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 : 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.

Réponse 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.