

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2004

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

Les questions 3 et 4 peuvent être traitées indépendamment des questions 1 et 2

QUESTION N° 1 : On sait que la pharmacocinétique d'un médicament A répond à un modèle monocompartimental. On dispose des données suivantes :

- demi-vie d'élimination : 3,3 h
- clairance plasmatique totale : 140 mL·min⁻¹

Quelle dose du médicament A devra-t-on administrer par voie intraveineuse flash (bolus) pour obtenir une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 7,5 mg/L ?

QUESTION N° 2 : Si on décidait de débiter le traitement par l'administration du médicament A en perfusion intraveineuse continue :

- a) Quel débit de perfusion serait nécessaire pour obtenir et maintenir une concentration plasmatique à l'équilibre de 10 mg·L⁻¹ ?
- b) Quel est le délai nécessaire pour atteindre cette concentration à l'équilibre ?

QUESTION N° 3 : Un médicament B est administré par voie orale à la dose de 400 mg toutes les 12 h. On sait que la pharmacocinétique de B répond à un modèle monocompartimental.

On dispose des données suivantes :

- constante apparente de vitesse d'élimination : 0,0577 h⁻¹
- volume de distribution : 155 L
- biodisponibilité : 50 %

- a) Calculer la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre.
- b) A partir de quelle prise orale, la concentration moyenne correspondra-t-elle à 90 % de la concentration moyenne à l'état d'équilibre ?

QUESTION N° 4 : L'excrétion rénale du médicament B est seulement de 0,5 % ; il est essentiellement éliminé par métabolisme hépatique. Ce médicament a été également quantifié dans le sang total.

On dispose des données suivantes :

- clairance sanguine (Cl_{sg}) du médicament B : 200 mL·min⁻¹
- débit sanguin hépatique chez l'homme Q : 1,5 L·min⁻¹

- a) Calculer le coefficient d'extraction hépatique.
- b) La clairance hépatique de ce médicament dépend-elle du débit sanguin hépatique ? Justifier votre réponse.

EXERCICE N° 2 (40 points)

Cet exercice se compose de 2 parties A et B indépendantes

PARTIE A

ÉNONCÉ

Avec un système chromatographique donné, on veut séparer un soluté A d'autres composés B, C, D, E. Les facteurs de rétention de A, B, C, D, E sont respectivement 3,0 ; 2,5 ; 2,1 ; 2,5 ; 4,0

QUESTION : Quelle devra être l'efficacité de la colonne si l'on désire séparer correctement :

- a) A et B
- b) A et C
- c) A et D
- d) A et E

PARTIE B

ÉNONCÉ

On dose en chromatographie liquide le composé A d'une solution inconnue en utilisant comme étalon interne le composé B.

Les temps de rétention de A et B sont respectivement de 5,5 min et 3,8 min.

On dispose d'une solution mère de A à 100 µg·mL⁻¹ et d'une solution mère de B à 100 µg·mL⁻¹ dans l'éthanol.

On prépare la gamme d'étalonnage comme suit :

Tube	1	2	3	4
Solution mère de A (µL)	60	120	240	360
Ethanol (µL)	940	880	760	640
Solution mère de B (µL)	100	100	100	100

Le dosage de la solution inconnue est fait en double :

On mélange 1000 µL de la solution à doser et 100 µL de B.

On injecte 20 µL de chaque solution dans le chromatographe. Les chromatogrammes obtenus donnent les hauteurs de pic A et B suivants :

Tube	1	2	3	4	Dosage D1	Dosage D2
Hauteur pic A (cm)	0,85	1,80	3,50	5,60	3,70	3,85
Hauteur pic B (cm)	2,70	2,70	2,60	2,70	2,65	2,75

QUESTION : Quelle est la concentration en A de la solution inconnue ?

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

On mélange 500 mL de solution d'acide phosphorique $10^{-2}M$ et 500 mL de solution d'hydroxyde de sodium. Les pK_a de H_3PO_4 sont respectivement : 2,23 ; 7,21 ; 12,32.

QUESTION N° 1 : Quel doit être le titre, en molarité, de la solution d'hydroxyde de sodium pour donner au mélange un $pH = 7,42$?

QUESTION N° 2 : Quelle est l'osmolarité de la solution ?

QUESTION N° 3 : Quelle quantité de chlorure de sodium doit-on ajouter à 250 mL de la solution préparée pour la rendre iso-osmotique au plasma sanguin ?

QUESTION N° 4 : Comment préparerait-on 250 mL d'une solution phosphorique tamponnée à $pH = 7,42$ iso-osmotique au plasma si l'on dispose : A) d'une solution 0,50 M de monohydrogénophosphate de sodium et B) d'une solution de HCl M.

EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

Un essai thérapeutique visant à étudier l'efficacité d'une injection intrathécale (de 0,2 mg) de morphine sur la douleur post-opératoire a été réalisé. Quarante patients subissant le même type de chirurgie ont été inclus dans cet essai. Ils ont été répartis par tirage au sort en deux groupes de 20 patients.

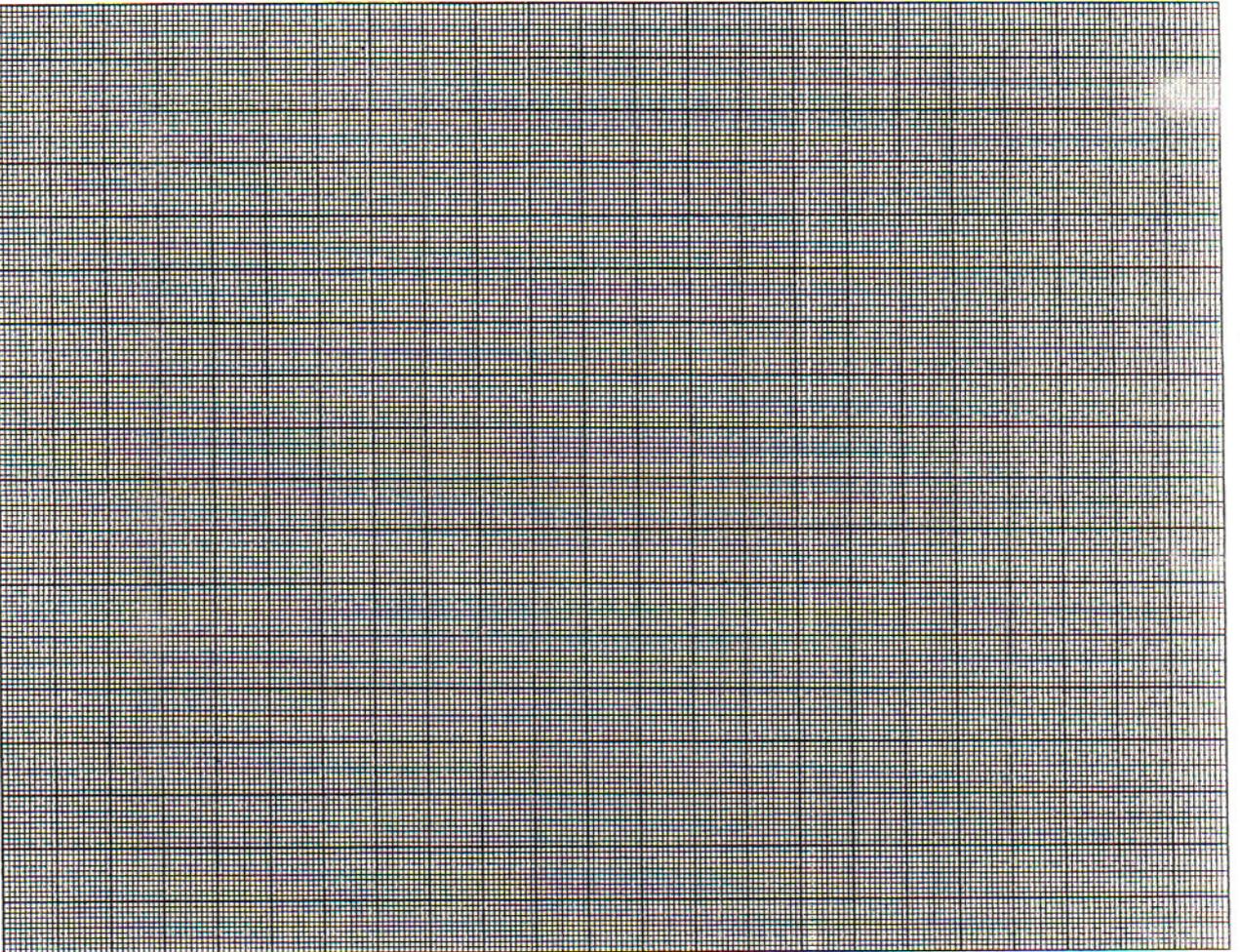
Tous les patients disposaient en post-opératoire d'une pompe à morphine leur permettant de s'auto-administrer de la morphine pour combattre la douleur. Pour lutter contre la douleur, les patients du groupe 1 recevaient de la morphine en post-opératoire uniquement. Les patients du groupe 2 recevaient de la morphine avant l'intervention chirurgicale par injection intrathécale et en post-opératoire.

QUESTION N° 1 : Le critère de jugement principal retenu est la dose totale de morphine administrée par le patient. Les moyennes et écarts-types de la dose de morphine estimés à partir de chaque groupe de 20 patients figurent dans le tableau 1.

Tableau 1

Dose (mg)	Moyenne	Ecart-type
Groupe 1	20,0	10,0
Groupe 2	15,0	6,5

- a) - Quel est l'intervalle de confiance à 95% de la dose moyenne de morphine administrée dans chaque groupe ?
- b) - Montrer que les variances estimées dans les deux groupes de patients ne diffèrent pas significativement au risque 5%.
- c) - La dose moyenne de morphine administrée dans le groupe 2 est-elle, au seuil de 5%, significativement plus faible que la dose moyenne administrée dans le groupe 1 ?



QUESTION N° 2 : Le critère de jugement secondaire prend en compte l'intensité de la douleur, mesurée 12 heures après l'intervention. Les résultats de cette évaluation figurent dans le tableau 2.

Tableau 2

Intensité de la douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Groupe 1	3	5	9	3
Groupe 2	7	9	4	0

La répartition de l'intensité de la douleur est-elle différente dans les 2 groupes de patients au risque $\alpha = 0,05$?

QUESTION N° 3 : La corrélation entre la dose de morphine administrée et la durée de l'intervention chirurgicale est étudiée chez les 20 patients du groupe 1. Pour chaque patient on dispose de la durée de l'intervention mesurée en heures (x) et de la dose administrée en milligrammes (y).

On donne :

Durée moyenne d'intervention : $m_x = 4,0$ h

Dose moyenne $m_y = 20,0$ mg

Ecart type de la durée d'intervention : $\sigma_x = 1,3$ h

Ecart type de la dose : $\sigma_y = 10,0$ mg

$\sum xy = 1571,0$

Existe-t-il chez ces patients une corrélation significative au seuil 5% entre la durée d'intervention et la dose de morphine administrée ?

EXERCICE N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Un médicament est entièrement éliminé par métabolisme selon une réaction enzymatique saturable dans la zone des concentrations thérapeutiques.

Ce médicament a été perfusé par voie intraveineuse de façon continue à deux reprises selon deux vitesses de perfusion différentes à un même patient :

- Quand la vitesse de perfusion était de $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, la concentration plasmatique à l'équilibre a été de $0,22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$.
- Quand la vitesse de perfusion était de $500 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, la concentration plasmatique à l'équilibre a été de $3,4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$.

QUESTION N° 1 : Calculer les paramètres correspondant à la vitesse d'élimination de ce médicament chez ce patient : constante de Michaelis-Menten (K_m) et vitesse d'élimination maximale (V_{max}).

QUESTION N° 2 : Quelle vitesse de perfusion se serait accompagnée d'une concentration plasmatique à l'équilibre égale à K_m ?

QUESTION N° 3 : Pour laquelle des deux perfusions l'état d'équilibre a-t-il été atteint le plus rapidement ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 : Quelle serait la concentration plasmatique à l'équilibre si la perfusion était de $20 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$? Commenter ce résultat.

**ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2004
PROPOSITIONS DE RÉPONSES⁽¹⁾**

ZONE SUD

EXERCICE N° 2 (40 points)

PARTIE A

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Médicament A :

$t_{1/2} = 3,3 \text{ h} \Rightarrow$ constante apparente de vitesse d'élimination plasmatique

$$k = 0,21 \text{ h}^{-1}$$

$$Cl_{\text{totale}} = 140 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} = 8,4 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$Cl_{\text{totale}} = K \cdot V_d$$

$$\text{Dose de charge} = C_{\text{max}} \times V_d = 7,5 \times \frac{8,4}{0,21} = 300 \text{ mg}$$

QUESTION N° 2 :

a) Débit de perfusion = $Cl_{\text{totale}} \times C_{\text{as}} = 8,4 \times 10 = 84 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$

b) L'état d'équilibre est obtenu pour un délai compris entre $3,3 \cdot t_{1/2}$ (90 % de l'état d'équilibre) et $5 \cdot t_{1/2}$ (97 % de l'état d'équilibre) soit entre 10 h et 16,5 h.

QUESTION N° 3 :

Médicament B : dose (D) de biodisponibilité (F), administrée toutes les 12 heures (T).

$$a) \frac{F \times D}{T} = \frac{400 \text{ mg}}{12} \times 0,5 = Cl_{\text{tot}} \times C_{\text{SS moyen}} = k \times V_d \times C_{\text{SS moyen}}$$

$$C_{\text{SS moyen}} = \frac{400 \text{ mg}}{12} \times 0,5 \times \frac{16,67 \text{ mg}}{h} = 1,86 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$b) n \geq 3,3 \times t_{1/2} / T$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0,693 / 0,0577 = 12 \text{ h}$$

$$n \geq 3,3 \times 12 / 12$$

$$n = 4^{\text{e}} \text{ prise}$$

QUESTION N° 4 :

$$a) E_H = \frac{Cl_{\text{sg}}}{Q} = \frac{Cl_{\text{sg}}}{1,5} = \frac{0,2}{1,5} = 0,13$$

b) Non car $E_H < 30 \%$ (coefficient d'extraction hépatique faible).

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

a) Les solutés seront bien séparés si $R \geq 1,5$ on sait que $R = \frac{\sqrt{N} \alpha - 1}{2} \cdot \frac{1 + k}{\alpha + 1}$

$\alpha =$ sélectivité = facteur de rétention du soluté le plus retenu divisé par le facteur de rétention du composé le moins retenu.

\bar{k} = moyenne des deux facteurs de rétention.

$$N = \text{efficacité de la colonne } k_A = 3,0; k_B = 2,5; \bar{k} = \frac{3 + 2,5}{2} = 2,75; \alpha = \frac{3}{2,5} = 1,2$$

$$\sqrt{N} = R \cdot 2 \cdot \frac{\alpha + 1}{\alpha - 1} \cdot \frac{1 + \bar{k}}{\bar{k}}$$

$$\sqrt{N} \geq 3 \cdot \frac{1,2 + 1}{0,2} \cdot \frac{3,75}{2,75}$$

$$\sqrt{N} \geq 45$$

$$N \geq 2025$$

b) $k_A - k_C = 3,0 - 3,0 = 0$

Quelle que soit l'efficacité de la colonne, on ne pourra jamais séparer A et C.

c) $k_A = 3,0$

$k_B = 3,5$

$\bar{k} = 3,25$

$$\alpha = \frac{3,5}{3} = 1,17$$

$$\sqrt{N} \geq 3 \cdot \frac{1,17 + 1}{0,17} \cdot \frac{4,25}{3,25}$$

$$\sqrt{N} \geq 50,1$$

$$N \geq 2508$$

d) $k_A = 3,0$

$k_B = 4,0$

$\bar{k} = 3,5$

$$\alpha = \frac{4}{3} = 1,33$$

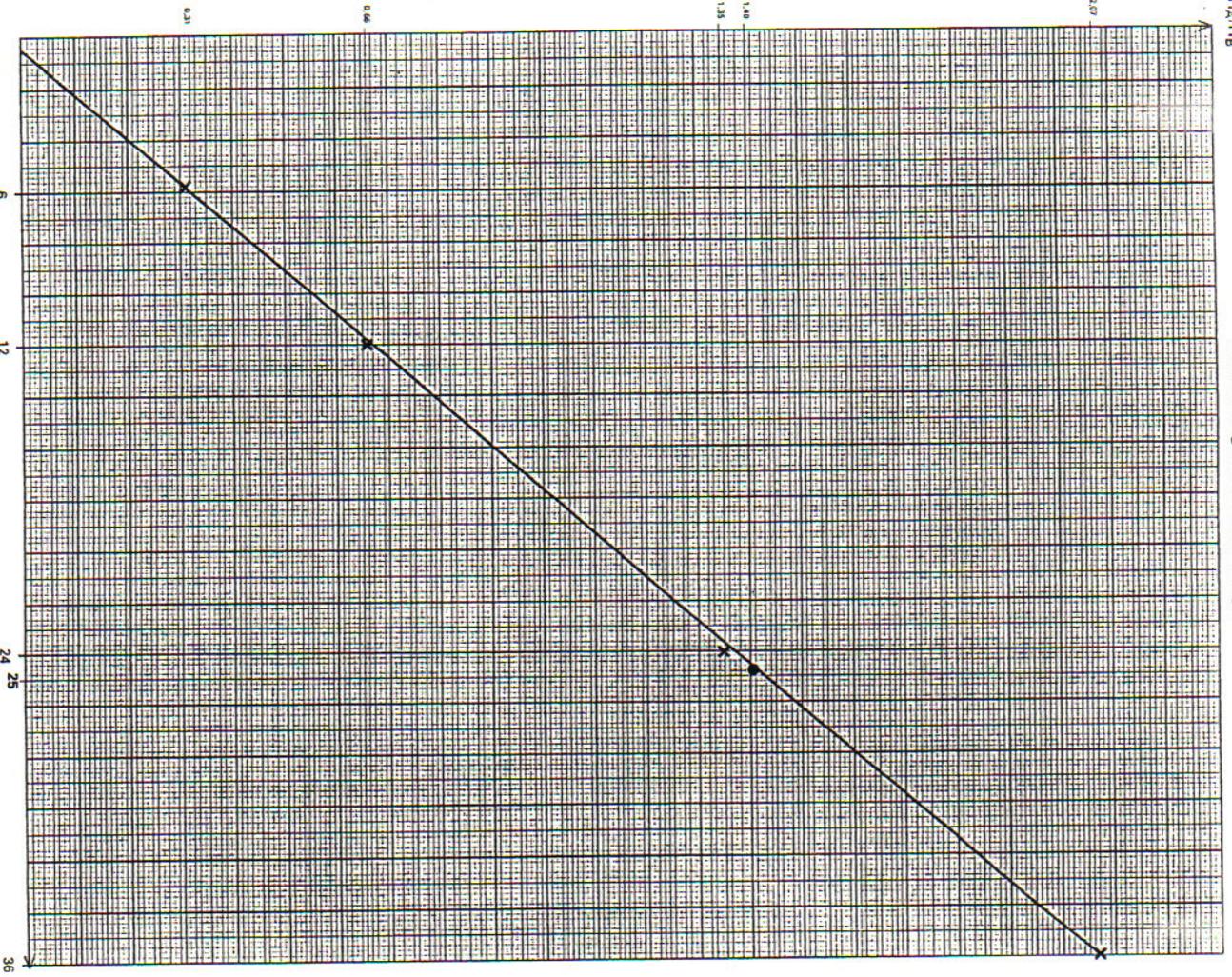
$$\sqrt{N} \geq 3 \cdot \frac{1,33 + 1}{0,33} \cdot \frac{4,5}{3,5}$$

$$\sqrt{N} \geq 27,2$$

$$N \geq 740$$

PARTIE B

Tube	1	2	3	4	Dosage	
[A] ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	6	12	24	36	D1	D2
Hauteur pic A	0,31	0,66	1,35	2,07	1,40	1,40
Hauteur pic B						



QUESTION N° 1 :

Pour avoir un pH à 7,42 on doit être en présence de Na₂HPO₄ et de NaH₂PO₄.
 Soit X le titre de la solution NaOH : à 500 mL correspond 500X mmol de NaOH; ces 500X mmol de NaOH devront transformer les 5 mmol de H₃PO₄ en 5 mmol de NaH₂PO₄ et apporter une quantité supplémentaire de NaOH telle qu'il se forme (500X - 5) mmol de Na₂HPO₄ et qu'il reste 5 - [500X - 5] mmol de NaH₂PO₄.

Ainsi, $\text{pH} = 7,42 = 7,21 + \log \frac{500X - 5}{10 - 500X}$ $X = 1,62 \cdot 10^{-2} \text{ M}$

Verification :

On introduit $500 \cdot 1,62 \cdot 10^{-2} = 8,1$ mmol de NaOH avec $500 \cdot 10^{-2} = 5$ mmol de H₃PO₄.

On forme 3,1 mmol de Na₂HPO₄ et 1,9 mmol de NaH₂PO₄.

$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{3,1}{1,9} = 7,42$

QUESTION N° 2 :

Osmolarité :

$(\text{Na}^+) = 0,5 \times 1,62 \cdot 10^{-2} = 8,1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$

$(\text{HPO}_4^{2-}) + (\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

osmolarité de la solution : $(8,1 + 5) \cdot 10^{-3} \text{ osmol.L}^{-1}$
 $13,1 \text{ mosm.L}^{-1}$

QUESTION N° 3 :

Il faut ajouter une concentration en NaCl de 300 - 13,1 = 286,9 mosm.L⁻¹ c'est-à-dire une concentration en mmol.L⁻¹ de :

$\frac{286,9}{2} = 143,45 \text{ mmol.L}^{-1}$

Aux 250 mL, on ajoutera 35,86 mmol de NaCl, soit 2,10 g de NaCl.

Verification :

2,10 g NaCl → 71,8 mosm.

250 mL tampon $= \frac{8,1}{4} = 2,025 \text{ mosm.Na}^+$

$= \frac{5}{4} = 1,25 \text{ mosm de l'ensemble PO}_4$

au total pour les 250 mL. 71,8 + 2,025 + 1,25 = 75,075 mosm
 soit 4 x 75,075 = 300,3 mosmol.L⁻¹

La concentration de la solution inconnue : 25 µg.mL⁻¹

[A] µg.mL⁻¹

QUESTION N° 4 :

Soit x mL de solution de Na_2HPO_4 0,5 M apportent $2 \times 0,5 \times x$ mosmol de Na^+ et $0,5 \times x$ mol d'ion phosphorique.

Soit y mL de HCl M apportent y mosmol. de Cl^-
 Une solution isosmotique au plasma = 300 mosm.L⁻¹

Soit 75 mosmol pour les 250 mL. (300/4)

On veut $0,5x + x + y = 75$
 $1,5x + y = 75$

De plus pH = 7,42 = 7,21 + log $\frac{0,5x - y}{y}$

$1,62 = \frac{0,5x - y}{y}$ $x = 5,24 y$

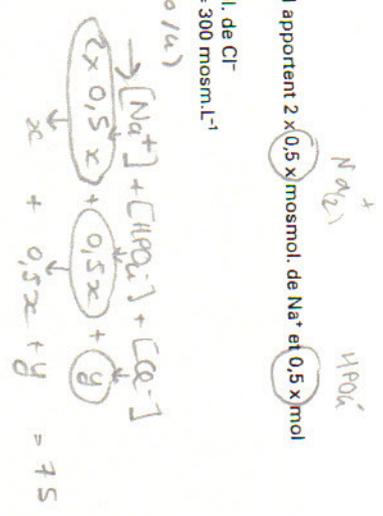
Au total $1,5(5,24 y) + y = 75$

$y = \frac{75}{8,86} = 8,465 \text{ mL}$

$x = 44,36 \text{ mL}$

On utilisera 44,36 mL de sol. Na_2HPO_4 0,5 M

+ 8,47 mL de sol. HCl M
 + eau qsp 250 mL (197,17 mL)



EXERCICE N° 4 (40 points)

QUESTION N° 1 :

- Intervalle de confiance

Groupe 1 : IC = $m \pm t\alpha \cdot s/\sqrt{n} = 20 \pm 2,093 \cdot 10/\sqrt{20}$
 $[15,32; 24,68]$ soit $[15,3; 24,7]$

Groupe 2 : IC = $m \pm t\alpha \cdot s/\sqrt{n} = 15 \pm 2,093 \cdot 6,5/\sqrt{20}$
 $[11,96; 18,04]$ soit $[11,9; 18,1]$

- Comparaison de variances

$H_0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2$
 $H_1 : \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$

$F_{19} = \frac{10^2}{6,5^2} = 2,37 < F$ seuil lu dans la table à 2,5% = 2,53 (d.d.l. = 19,19)
 \Rightarrow les variances ne diffèrent pas significativement.

- Comparaison de moyennes

Comparaison de 2 moyennes sur des petits échantillons : on suppose que la dose de morphine administrée suit une distribution normale dans les 2 populations.

L'égalité des variances est vérifiée (voir question 1, Comparaison de variances)

$H_0 : \mu_1 = \mu_2$
 $H_1 : \mu_1 > \mu_2$

Calcul de la variance commune : $s^2 = \frac{10^2 + 6,5^2}{2} = 71,125$

$t = \frac{|20 - 15|}{\sqrt{\frac{71,125}{20} + \frac{71,125}{20}}} = 1,875 > 1,645$ ($n_1 + n_2 - 2 > 30$) \Rightarrow rejet de H_0

La dose de morphine administrée dans le groupe 2 est significativement plus faible que la dose administrée dans le groupe 1.

QUESTION N° 2 :

Test du χ^2

H_0 : La répartition de la douleur est la même dans les 2 groupes.

H_1 : La répartition de la douleur est différente dans les 2 groupes.

Intensité de la douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Groupe 1	3 (5)	5 (7)	9 (6,5)	3 (1,5)
Groupe 2	7 (5)	9 (7)	4 (6,5)	0 (1,5)

Effectifs théoriques $< 5 \Rightarrow$ regroupement des 2 dernières catégories

Intensité de la douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense et insupportable
Groupe 1	3 (5)	5 (7)	12 (8)
Groupe 2	7 (5)	9 (7)	4 (8)

$\chi^2 = 6,74$ d.d.l. = $(3 - 1)(2 - 1) = 2$ $\chi^2 > 5,99$ (lu dans la table)

Au seuil 5%, la répartition de la douleur est différente dans les deux groupes.

QUESTION N° 3 :

H_0 : pas de corrélation entre dose et durée d'intervention ($\rho = 0$)

$r = \frac{\sum xy - m_x \cdot m_y}{\sqrt{\sum x^2 \cdot \sum y^2}} = -0,112$

$t = \frac{|r|}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n - 2} = 0,476 < 2,101$ (lu dans la table)

La dose de morphine ne semble pas corrélée avec la durée de l'intervention.

EXERCICE N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Vitesse d'élimination plasmatique = $v = V_{max} \cdot C / (K_m + C)$ où C est la concentration plasmatique.

A l'état d'équilibre : $v = V_{max} \cdot C_{ss} / (K_m + C_{ss}) = Ro$ où Ro est la vitesse de perfusion et C_{ss} la concentration plasmatique à l'équilibre, donc :

$$50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} = V_{max} \cdot 0,22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} / (K_m + 0,22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}) \text{ et}$$

$$500 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} = V_{max} \cdot 3,4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} / (K_m + 3,4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1})$$

soit un système de deux équations à deux inconnues dont la résolution aboutit à :

$$K_m = 5,61 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \text{ et } V_{max} = 1325 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

K_m correspond à la concentration pour laquelle la vitesse d'élimination est égale à $V_{max}/2$ soit $1325/2 = 662,5 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$.

QUESTION N° 3 :

Le temps, pour atteindre l'état d'équilibre au cours d'une perfusion, est fonction de la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) du médicament. Or, $T_{1/2} = \ln 2 \times V_d / CL$ où V_d correspond au volume de distribution et CL à la clairance d'élimination.

Dans le cas particulier de ce médicament, la clairance d'élimination est fonction de la concentration, puisque le métabolisme est saturable : plus la concentration est élevée, plus la clairance est faible et plus grande est $T_{1/2}$. Donc, l'état d'équilibre sera atteint plus rapidement pour la perfusion de $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ que celle de $500 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$.

QUESTION N° 4 :

Quand la perfusion est de $50 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$, la concentration à l'équilibre est de $0,22 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ soit très inférieure à K_m : pour cette vitesse de perfusion et pour celles inférieures (telle que $20 \text{ mg/h} = Ro$), la pharmacocinétique peut être considérée comme linéaire (avec $v \cong V_{max} \cdot C / K_m$ ou V_{max} / K_m correspond à la clairance d'élimination $[CL]$).

$$\text{Donc, } C_{ss}' = C_{ss} \cdot Ro' / Ro$$

$$C_{ss}' = 0,22 \times 20/50 = 0,088 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$C_{ss}' \text{ peut également être obtenu par l'équation :}$$

$$V_{max} \cdot C_{ss}' / (K_m + C_{ss}') = Ro' \Leftrightarrow C_{ss}' = Ro' \cdot K_m / (V_{max} - Ro')$$
 soit $C_{ss}' = 0,086 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$.