ÉPREUVE DE QCM 2003
PROPOSITIONS DE RÉPONSES[*]

ZONE NORD

QUESTION	TYPE QCM	REPONSE
001	Simple	A
002	Simple	B
003	Simple	A
004	Simple	C
005	Simple	A
006	Simple	B
007	Simple	C
008	Simple	C
009	Simple	C
010	Simple	C
011	Simple	B
012	Simple	B
013	Simple	E
014	Simple	C
015	Simple	C
016	Simple	D
017	Simple	A
018	Simple	D
019	Simple	E
020	Simple	C
021	Simple	B
022	Simple	D
023	Simple	C
024	Simple	A
025	Simple	D
026	Multiple	A C D E
027	Multiple	C D E
028	Multiple	B C D E
029	Multiple	A C
030	Multiple	A B C E
031	Multiple	A B E
032	Multiple	E
033	Multiple	C E
034	Multiple	A B D E
035	Multiple	A B E
036	Multiple	A C E
037	Multiple	C D
038	Multiple	B C E
039	Multiple	B C E
040	Multiple	B D
041	Multiple	A B D
042	Multiple	A C
043	Multiple	B C E
044	Multiple	D
045	Multiple	B D E
046	Multiple	A B C E
047	Multiple	A B C E
048	Multiple	A B E
049	Multiple	A B C D E
050	Multiple	B C
051	Multiple	A C E
052	Multiple	A C D
053	Multiple	A B C D
~~054~~ *	~~Multiple~~	~~B C~~
055	Multiple	A C E
056	Multiple	A D
057	Multiple	A B E
058	Multiple	A B E
059	Multiple	B C E
060	Multiple	B E

* QCM supprimée du concours

***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 de cotation comme ils le souhaitent.

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2003

ZONE NORD

EXERCICE N° 1 (40 points)

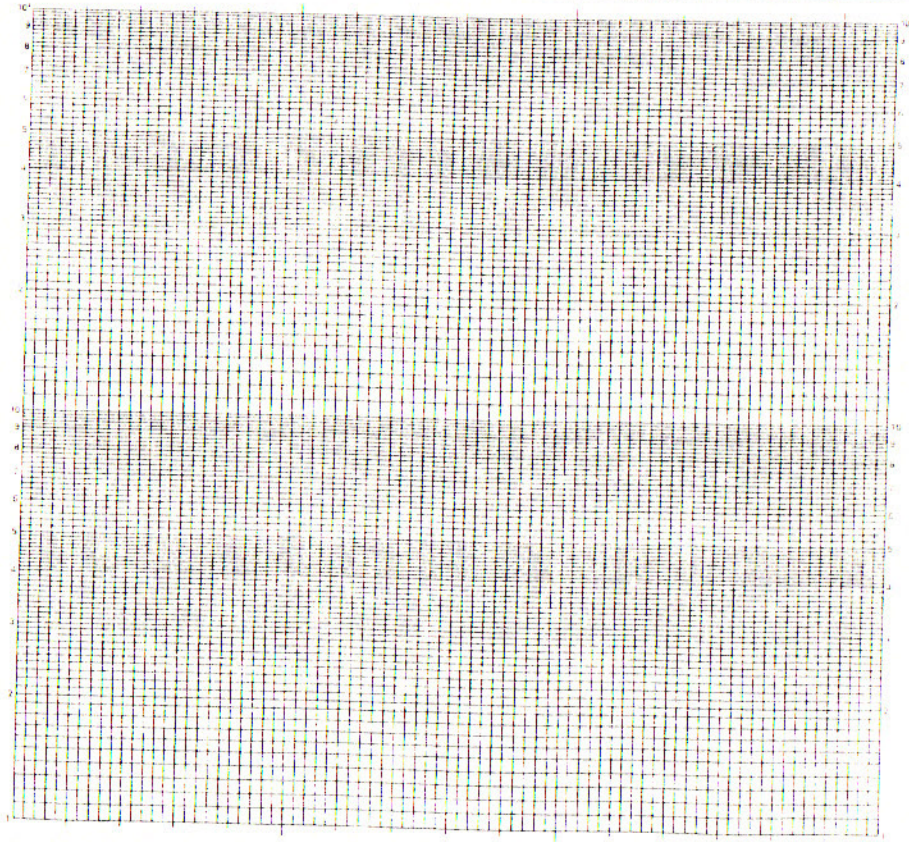
ÉNONCÉ

Après injection intraveineuse d'une dose de 50 mg d'un médicament à un patient, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées (en $mg.L^{-1}$) en fonction du temps (en heures) :

Temps 0 : 3,45
Temps 1 h : 2,55
Temps 2 h : 1,65
Temps 4 h : 0,75
Temps 8 h : 0,15

QUESTION N° 1 : Tracer la courbe des concentrations en fonction du temps.

CADRE RÉPONSE
Toute information portée par le candidat en dehors du cadre de réponse ne sera pas prise en compte



QUESTION N° 2 : Calculer :

a) la demi-vie d'élimination,
b) la clairance plasmatique totale,
c) le volume de distribution.

QUESTION N° 3 : Le même médicament est administré en perfusion intraveineuse (I.V.) continue au même malade.

a) Après quelle durée de perfusion, la concentration plasmatique sera-t-elle égale à 75 % de concentration à l'équilibre ?

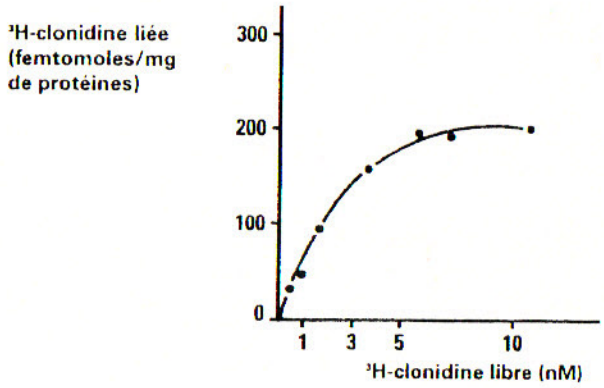
b) Calculer la vitesse de perfusion nécessaire pour atteindre une concentration d'équilibre de 5 $mg.L^{-1}$.

EXERCICE N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

L'adipocyte, unité fonctionnelle du tissu adipeux, permet d'étudier le rôle de diverses molécules dans le stockage ou la mobilisation des lipides. La synthèse et le stockage des triglycérides sont contrôlés notamment par l'insuline alors que la lipolyse (hydrolyse des triglycérides) dépend des catécholamines.

Des études de liaison de ^{3}H-clonidine, un agoniste α_2-adrénergique, ont été réalisées sur des fractions membranaires d'adipocytes humains (figure ci-dessous) :



QUESTION N° 1 : Déterminer graphiquement, à partir de la figure, l'ordre de grandeur de la constante de dissociation et du nombre maximal de sites de fixation de la clonidine tritiée vis-à-vis de ses récepteurs membranaires au niveau des adipocytes humains.

Le résultat d'études d'inhibition compétitive de la liaison ^{3}H-clonidine, utilisée à la concentration de 10 nM sur des fractions membranaires d'adipocytes humains, par plusieurs ligands adrénergiques, est présenté sous la forme de leur CI_{50} (concentration de molécule qui inhibe 50 % de la liaison spécifique ^{3}H-clonidine).

Les agonistes α_2-adrénergiques inhibent la lipolyse sur les adipocytes intacts en culture. La CE_{50} est la concentration de ligand adrénergique pour laquelle on observe une inhibition de 50 % de l'activité lipolytique induite par la théophylline.

Le tableau ci-dessous présente les résultats des CI_{50} et des CE_{50} obtenus.

	CI_{50}(nM)	CE_{50}(nM)
Clonidine	11	22
Tramazoline	5	10
Guanfacine	25	52
L-adrénaline	12	130
Yohimbine	12	pas d'effet
Méthoxamine	> 10 000	> 50 000
ARC221	5 000	10

QUESTION N° 2 : A l'aide des résultats présentés dans le tableau ci-dessus, comparer et commenter les affinités et les activités α_2-adrénergiques et lipolytiques des différentes molécules.

QUESTION N° 3 : Quel est le second messager impliqué dans la transduction du signal consécutif à la liaison d'un agoniste sur les récepteurs α_2-adrénergiques des adipocytes ?

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

Les acides pyruvique *(a)* et lactique *(b)* ont les formules suivantes :

(a) $CH_3 - CO - COOH$ ($pK_a = 2{,}50$) *(b)* $CH_3 - CHOH - COOH$ ($pK_a = 3{,}90$)

QUESTION N° 1 : Quel est l'acide le plus dissocié en solution aqueuse ?

QUESTION N° 2 : A pH = 7,40, quelle est la forme prédominante de chacun de ces deux acides ?

QUESTION N° 3 : On mesure d'une part l'absorbance à 340 nm d'une solution contenant 0,2 mL de solution de NADH, H^+ 5 millimolaire ajoutée à 9,8 mL de solution tamponnée de pH = 7,40, en fiole jaugée. L'absorbance est de 0,63 en cuve de 1 cm.

On mesure d'autre part l'absorbance à 340 nm d'une solution contenant 0,1 mL de solution de NADH, H^+ 5 millimolaire, 0,1 mL de solution de NAD^+ 10 millimolaire, ajoutées à 9,8 mL de solution tamponnée de pH = 7,40, en fiole jaugée. L'absorbance est de 0,315 en cuve de 1 cm.

a) Quels sont les coefficients d'absorption molaire de : NADH, H^+ ? et de NAD^+ ? Expliquer.
b) Le NADH, H^+ peut-il être utilisé pour faire un dosage spectrophotométrique d'acide pyruvique ou d'acide lactique ? Pourquoi ? Ecrire la réaction.
c) Même question pour le NAD^+ ? Pouquoi ?
d) Si on envisage une réaction enzymatique pour ce dosage, quelle enzyme utilise-t-on ?

QUESTION N° 4 : On a pour but de doser l'acide lactique dans le sérum, en spectrophotométrie ; proposer un protocole de dosage et expliciter comment les mesures spectrophotométriques conduiront au résultat de la concentration de l'acide lactique dans le sérum.

EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

Dans le but de doser le cuivre dans une spécialité pharmaceutique, on évalue les critères de qualité d'une méthode d'analyse du cuivre par spectrophotométrie d'absorption atomique.

QUESTION N° 1 : Lors de l'étude de la répétabilité de la méthode, on mesure 12 fois l'absorbance d'une même solution :

0,524	0,520	0,516	0,532	0,533	0,528
0,514	0,527	0,536	0,512	0,517	0,535

- Calculer la moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation de l'absorbance.
- Déterminer l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne de l'absorbance.

QUESTION N° 2 : Pour vérifier la linéarité de la méthode, on prépare 6 solutions étalons dont les concentrations sont régulièrement espacées entre 0 et 1 mg/mL :

Concentration	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Absorbance	0,036	0,254	0,422	0,627	0,785	0,980

- Déterminer l'équation de la droite de régression qui décrit la courbe d'étalonnage.
- On admet que la fonction d'étalonnage peut être considérée comme linéaire si le coefficient de corrélation est supérieur à 0,998. La méthode est-elle linéaire ?

QUESTION N° 3 : Afin de déterminer la limite de détection de la méthode, 10 mesures d'absorbance sont faites, dans les mêmes conditions que précédemment, pour le blanc analytique :

0,056	0,039	0,064	0,052	0,042
0,038	0,069	0,041	0,059	0,047

- Calculer la moyenne et l'écart-type de l'absorbance pour le blanc.
- Calculer la valeur limite de l'absorbance qui est significativement supérieure à celle du blanc (au risque 0,05).
- A quelle concentration cette valeur limite correspond-elle ?

QUESTION N° 4 : On réalise le dosage du cuivre dans un comprimé en utilisant deux spectrophotomètres d'absorption atomique (S1 et S2), les résultats des mesures d'absorbance sont les suivants :

Spectrophotomètre	Nombre d'essais	Moyenne	Ecart-type estimé
S1	5	0,152	0,00735
S2	5	0,163	0,00864

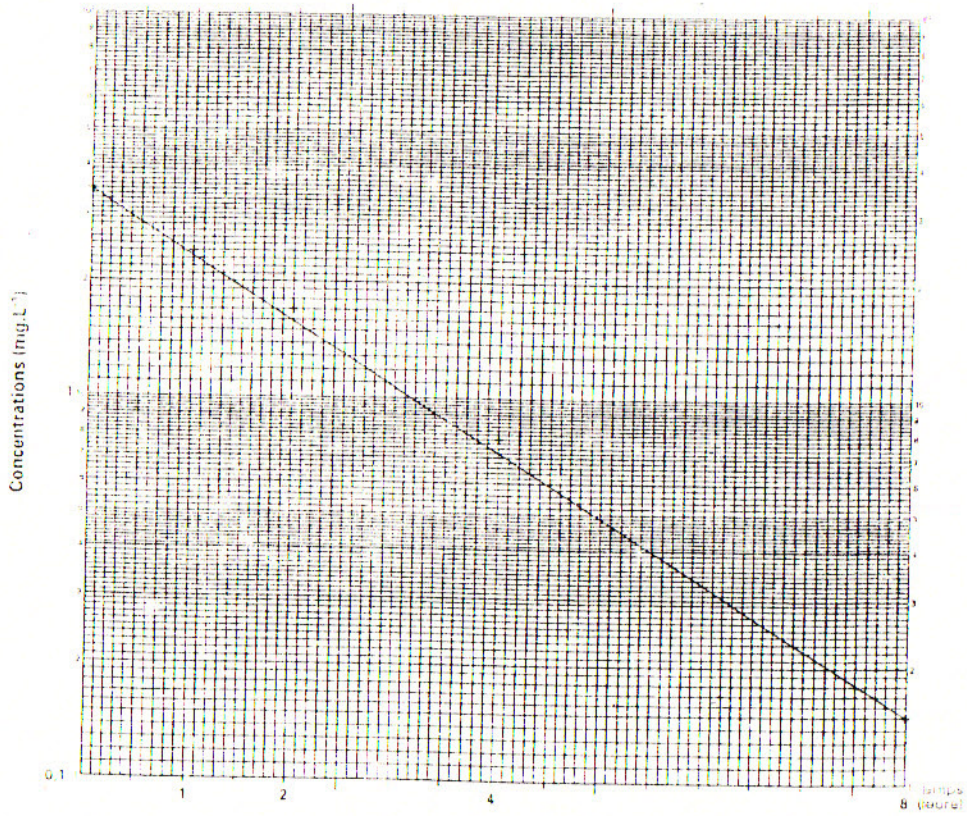
Existe-t-il une différence significative entre les résultats fournis par les deux appareils au risque 5 % ?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2003
PROPOSITIONS DE RÉPONSES(*)

ZONE NORD

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :



QUESTION N° 2 :

a) Graphiquement : T1/2 = 1,8 h
(La régression linéaire entre LnC et temps permet également d'obtenir ce résultat).

*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 de cotation comme ils le souhaitent.

QUESTION N° 2 *(suite)* :

b) ASC (aire sous la courbe des concentrations) = $\frac{\text{Cinitiale}}{K_e} = \frac{C_0}{K_e}$

avec $K_e = \frac{\text{Ln}2}{T1/2} = \frac{0,693}{1,8} = 0,385\ h^{-1}$

$C_0 = 3,45\ mg.L^{-1}$

$ASC = 8,96\ mg.L^{-1}.h$
(La méthode des trapèzes et extrapolation à l'infini peut également être appliquée).

$Cl = \frac{\text{Dose}}{ASC} = 5,58\ L.h^{-1}$

c) $V_d = \frac{\text{Dose}}{\text{Cinitiale}} = 14,5\ L \left(\text{ou } \frac{Cl}{K_e} = 14,5\ L\right)$

QUESTION N° 3 :

a) Le temps pour atteindre 75 % de concentration à l'équilibre, $t_{75\%}$, est égal à 2 x T1/2.
Cette valeur peut être retrouvée en résolvant :

$0,75\ Css = Css\ (1 - e^{-kt75\%})$ d'où $t_{75\%} = 2\ T1/2$
$t_{75\%} = 3,6\ h.$

b) $R_0 = Css \times Cl$
$R_0 = 5 \times 5,58 = 27,9\ mg.h^{-1}.$

EXERCICE N° 2 (40 points)

QUESTION N° 1 :

B_{max} est de l'ordre de 200 fmoles/mg de protéines ; K_D est de l'ordre de 1,5-2 nM.

QUESTION N° 2 :

Le rapport des valeurs obtenues avec la clonidine (molécule de référence), la tramazoline et la guanfacine vis-à-vis de leur affinité (CI_{50}) pour les récepteurs α_2-adrénergiques et de leur activité lipolytique (CE_{50}) est identique (CI_{50}/CE_{50} de l'ordre de 0,5). Ces 3 molécules peuvent être considérées comme des agonistes α_2-adrénergiques.

Commentaire :
La L-adrénaline, hormone endogène, est moins active sur les cellules intactes que ne laissent présager les études de liaison sur les préparations membranaires.
Trois hypothèses complémentaires peuvent rendre compte de ce résultat :
1) cette molécule est un agoniste α_2-adrénergique moins puissant que les trois précédents (agoniste partiel),

2) elle est plus dégradée dans le milieu de culture,
3) elle est plus rapidement internalisée par endocytose.
Dans les 2 derniers cas, les concentrations de L-adrénaline susceptibles d'activer le récepteur sont diminuées sur des adipocytes intacts.

La yohimbine est affine pour le récepteur α_2-adrénergique mais son activité lipolytique est nulle. Les propriétés de cette molécule rappellent celles d'un antagoniste α_2-adrénergique et n'inhibe pas la lipolyse au niveau des adipocytes.

La méthoxamine n'a ni affinité pour ce récepteur ni activité lipolytique sur ce modèle.

L'ARC221 ne se lie pas au récepteur α_2-adrénergique sur des préparations membranaires mais présente une activité lipolytique sur cellules intactes. L'action lipolytique de cette molécule implique donc vraisemblablement un mécanisme différent de l'activation d'un récepteur α_2-adrénergique. (On pourrait éventuellement supposer qu'il s'agit d'un pseudo-promédicament qui serait activé dans le milieu de culture ou au sein des cellules intactes.)

QUESTION N° 3 :

Les agonistes α_2-adrénergiques des adipocytes sont, comme tous les récepteurs adrénergiques couplés à une protéine G qui, dans le cas présent, est une protéine Gi qui implique l'activité de l'adénylate cyclase.

Le second messager est donc l'AMPc dont les concentrations intra-adipocytaires diminuent consécutivement à la liaison d'un agoniste α_2 sur ses récepteurs. La théophylline est un inhibiteur de la phosphodiestérase qui dégrade l'AMPc.

EXERCICE N° 3 (40 points)

QUESTION N° 1 :

L'acide dont la valeur de pK_a est la plus faible, donc l'acide pyruvique, est l'acide le plus fort, donc le plus dissocié dans l'eau.

QUESTION N° 2 :

A pH = 7,40 $\qquad pH = pK + \log \frac{\text{base}}{\text{acide}}$

Que ce soit (1) ou (2) c'est la base qui prédomine ; $pK_a + 2$ étant < 7,40 dans les deux cas.

QUESTION N° 3 :

a) La solution de NADH, H^+ à pH = 7,40 de concentration : $\frac{0,2 \times 5.10^{-3}}{10} = 10^{-4}M$ a une absorbance de 0,63 en cuve de 1 cm
$\varepsilon_{M\ NADH,H^+} = 0,63.10^4 = 6300\ L.mol^{-1}.cm^{-1}$

La solution a une concentration en NADH, H^+ de $5.10^{-5}M$ et $10^{-4}M$ en NAD^+,
L'absorbance = $0,315 = \varepsilon_{M\ NADH,H^+}\ 5.10^{-5} + \varepsilon_{M\ NAD}\ 10^{-4}$
$\varepsilon_{M\ NAD} = 0$ le NAD^+ n'absorbe pas à 340 nm.

b) Il existe une réaction possible d'hydrogénation de l'acide pyruvique en acide lactique, en présence de NADH, H^+ selon la réaction suivante :

$$CH_3 - CO - COOH + NADH, H^+ \Leftrightarrow CH_3 - CHOH - COOH + NAD^+$$

La réaction est réversible.
Le NADH, H^+ permet de doser l'acide pyruvique. Le NAD^+ permet de doser l'acide lactique.
La diminution de l'absorbance d'une solution d'acide pyruvique en présence de NADH, H^+ permet de doser l'acide pyruvique.

c) Le NAD^+ n'absorbe pas, l'apparition d'une absorbance à 340 nm montre l'oxydation de l'acide lactique (avec formation simultanée de NADH, H^+).

d) La L.D.H. (lacticodéshydrogénase).

QUESTION N° 4 :

Le dosage de l'acide lactique nécessite l'addition de NAD^+ qui n'absorbe pas à 340 nm. On mélangera : sérum, tampon pH 7,40, NAD^+ et lacticodéshydrogénase.

La disparition de l'acide lactique s'accompagne de l'apparition de NADH, H^+ absorbant à 340 nm. On peut effectuer le dosage en point final : l'absorbance augmente pendant le dosage : 1 mole d'acide lactique entraîne la formation de 1 mole de NADH, H^+.

L'augmentation ΔA à 340 nm, de l'absorbance est proportionnelle à la concentration en acide lactique.

On peut également proposer une mesure en cinétique : $\Delta A/min = KC$ pour la même raison.

EXERCICE N° 4 (40 points)

QUESTION N° 1 :

- La moyenne : $m = \frac{\sum x}{n} = 0{,}5245$, l'écart-type : $s = \sqrt{\frac{\sum (x-m)^2}{n-1}} = 0{,}00855$

  le coefficient de variation : $CV = \frac{s}{m} = 1{,}6\,\%$

- L'intervalle de confiance de la moyenne : d.d.l = 11, $t_\alpha = 2{,}201$

$$I = \left[m - t_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}} ; m + t_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}}\right] = [0{,}519 ; 0{,}530]$$

QUESTION N° 2 :

Calcul de l'équation de la droite de régression : $y = ax + b = 0{,}931\,x + 0{,}0517$

y = absorbance et x = concentration de l'étalon

calcul de la pente : $a = \frac{cov(x, y)}{s^2(x)} = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2} = 0{,}931$

Calcul de l'ordonnée à l'origine : $b = \bar{y} - a\bar{x} = 0{,}0517$
$= 0{,}052$

On calcule le coefficient de corrélation entre les deux variables x et y :

$$r = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{n\sum x^2 - (\sum x)^2}\,\sqrt{n\sum y^2 - (\sum y)^2}} = 0{,}999$$

La méthode peut être considérée comme linéaire $r > 0{,}998$

QUESTION N° 3 :

- La moyenne de l'absorbance pour le blanc : $\bar{y}_b = 0{,}0507$

- L'écart-type de la réponse pour le blanc : $s = \sqrt{\frac{\sum (x-m)^2}{n-1}} = 0{,}0110$

- La limite est : $y_{LD} = \bar{y}_b + t_\alpha s = 0{,}0709$ (d.d.l = 9, $t_\alpha = 1{,}833$)

- La concentration : $LD = \frac{y_{LD} - b}{a} = 0{,}02$ mg/mL ou $LD = \frac{t_\alpha s}{a}$

QUESTION N° 4 :

Comparaison des moyennes : échantillons indépendants (n < 30)

$H_0(\mu_1 = \mu_2)/H_1(\mu_1 \neq \mu_2)$

$\alpha = 5\,\%$, d.d.l = 8; $t_\alpha = 2{,}306$; $s_p = \sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2}{2}} = 0{,}00802$

$t = \frac{|m_1 - m_2|}{s_p\sqrt{\frac{2}{n}}} = 2{,}17 < 2{,}306 \Rightarrow$ les deux spectrophotomètres S1 et S2 donnent des réponses identiques.

EXERCICE N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

100 mL de solution à 2.10^{-3} M correspond à 0,20 mmol d'amine.
Rendement 98,3 % → 0,1966 mmol d'amine passe dans les 200 mL de solvant organique.
La concentration de l'extrait organique est de $0,983.10^{-3}$ M.
Dans HCl 0,5 M toute l'amine est transformée en chlorhydrate.
L'extraction est de 100 %.

La concentration de l'amine dans la phase aqueuse est de $0,983\ 10^{-3}$ M (l'amine y est sous forme de chlorhydrate).

QUESTION N° 2 :

Par définition, le coefficient (ou taux) de distribution D est le rapport, à l'équilibre, de la somme des concentrations d'un soluté s, sous toutes ses formes dans un solvant S et la somme des concentrations du soluté s, sous toutes ses formes, dans l'eau.

$$D = \frac{(RNH_2)_s}{(RNH_2)_e + (RNH_3^+)_e} = \frac{(RNH_2)}{(RNH_2)_e\left(1 + \frac{(H_3O^+)}{K_a}\right)} \qquad D = \frac{P}{\left(1 + \frac{(H_3O^+)}{K_a}\right)}$$

QUESTION N° 3 :

$$\text{Le rendement} = \frac{q_s}{\text{qté totale}}$$

à pH = 10,5

$$0,983 = \frac{2D_1}{1 + 2D_1} \qquad D_1 = 28,9$$

à pH = 6,50

$$0,364 = \frac{2D_2}{1 + 2D_2} \qquad D_2 = 0,286$$

QUESTION N° 4 :

$$28,9 = \frac{P}{1 + \frac{10^{-10,5}}{K_a}}$$

$$0,286 = \frac{P}{1 + \frac{10^{-6,5}}{K_a}}$$

$$K_a = 10^{-8,5} \qquad pK_a = 8,5$$

QUESTION N° 5 :

$$P = 28,9\left(1 + \frac{10^{-10,5}}{10^{-8,5}}\right) = 29,2$$

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2003

ZONE NORD

Dossier N° 1 (40 points)

ÉNONCÉ

Une femme de 50 ans d'origine marocaine, fatiguée, est adressée en consultation chez un gastro-entérologue par son médecin traitant pour des douleurs gastriques. L'hémogramme présenté par le spécialiste montre les résultats suivants :

Sg Érythrocytes :	3,6	T/L
Sg Hémoglobine :	80	g/L
Sg VGM :	72	fL
Sg Réticulocytes :	45	G/L
Sg Leucocytes :	9	G/L
Sg Thrombocytes :	400	G/L
Formule leucocytaire :		
Polynucléaires neutrophiles :	0,69	
Polynucléaires éosinophiles :	0,02	
Lymphocytes :	0,20	
Monocytes :	0,09	
Sur le frottis, on note une anisocytose		
Vitesse de sédimentation érythrocytaire (1 h) :	15	mm
Se Protéine C réactive :	5	mg/L

QUESTION N° 1 : Après avoir calculé les constantes érythrocytaires, commenter les résultats de l'hémogramme.

QUESTION N° 2 : Quelles causes peuvent expliquer les anomalies de l'hémogramme ?

QUESTION N° 3 : Quels sont les examens biologiques complémentaires à réaliser pour confirmer le diagnostic ?
Quels en sont les résultats attendus ?

QUESTION N° 4 : Quelle est l'attitude thérapeutique à envisager pour corriger l'anémie ?

QUESTION N° 5 : La fibroscopie gastrique a révélé un ulcère gastrique dû à la présence d'*Helicobacter pylori*. Quelle est l'attitude thérapeutique à envisager ?

Dossier N° 2 (60 points)

ENONCÉ

E. P..., âgée de 12 ans, est née en Grèce et séjourne en France depuis 1 an. Elle se plaint d'une gêne de l'hypocondre gauche lorsqu'elle fait de la bicyclette.

L'examen clinique montre une importante splénomégalie. L'imagerie médicale révèle dans la rate une masse kystique liquidienne et au niveau du foie deux autres kystes de même aspect.

Le diagnostic d'hydatidose est évoqué.

QUESTION N° 1 : Quelle est la dénomination latine binominale du parasite responsable et sa position systématique ?

ÉPREUVE DE QCM 2003
PROPOSITIONS DE RÉPONSES(*)

ZONE SUD

QUESTION	TYPE QCM	REPONSE	QUESTION	TYPE QCM	REPONSE
001	Simple	B	031	Multiple	A E
002	Simple	D	032	Multiple	A B D E
003	Simple	B	033	Multiple	A B D E
004	Simple	B	034	Multiple	A C
005	Simple	C	035	Multiple	A B C
006	Simple	B	036	Multiple	A B
007	Simple	E	037	Multiple	A B C
008	Simple	A	038	Multiple	A B C
009	Simple	D	039	Multiple	C D E
010	Simple	A	040	Multiple	E
011	Simple	E	041	Multiple	A C E
012	Simple	D	042	Multiple	B C E
013	Simple	B	043	Multiple	B C D
014	Simple	D	044	Multiple	A B D E
015	Simple	A	045	Multiple	B D E
016	Simple	D	046	Multiple	A B C E
017	Simple	E	047	Multiple	B C D E
018	Simple	B	048	Multiple	A B
019	Simple	C	049	Multiple	B D E
020	Simple	B	050	Multiple	B C D
021	Simple	A	051	Multiple	B C D
022	Simple	B	052	Multiple	A D
023	Simple	B	053	Multiple	A B
024	Simple	A	054	Multiple	A D E
025	Simple	A	055	Multiple	A
026	Simple	C	056	Multiple	A B
027	Simple	A	057	Multiple	A B C D E
028	Simple	A	058	Multiple	B E
029	Multiple	C D E	059	Multiple	A C D
030	Multiple	A C D	060	Multiple	B C

(*) **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 de cotation comme ils le souhaitent.

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2003

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

ÉNONCÉ

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'amprénavir (AGENERASE®), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

Absorption : Après administration orale, la biodisponibilité est estimée à environ 90 %. Le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 et 1 heure pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures. Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la C_{max} moyenne de l'amprénavir à l'état d'équilibre est de 5,36 µg/mL et la C_{min} à l'état d'équilibre est de 0,28 µg/mL. L'aire sous la courbe (AUC) moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46 µg.h/mL. Les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes (50 mg x 3 équivalent à 150 mg x 1). **Distribution** : Le volume de distribution est d'environ 430 litres (6 L/kg pour un poids corporel de 70 kg). La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalorachidien représente moins de 1 % de la concentration plasmatique. Dans les études *in vitro*, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90 %. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. **Métabolisme** : L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. **Elimination** : La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'amprénavir est de 9 heures.

QUESTION N° 1 : Pour quelle raison la vitesse d'absorption correspondant à la solution buvable est-elle plus rapide que celle de la capsule molle ? Quelles peuvent être les causes du second pic de concentrations plasmatiques ?

QUESTION N° 2 : En faisant l'hypothèse que les concentrations décroissent de façon exponentielle entre la C_{max} et la C_{min} avec un pic obtenu après 1 heure, estimer la demi-vie plasmatique de l'amprénavir. Commenter la différence entre la valeur obtenue et la demi-vie d'élimination observée de 9 heures.

QUESTION N° 3 : Calculer la clairance d'élimination plasmatique de l'amprénavir :

a) En prenant en compte les valeurs du volume de distribution et du temps de demi-vie indiquées dans le RCP.

b) En prenant en compte la valeur moyenne de l'AUC sur un intervalle d'administration de 12 heures à l'état d'équilibre (18,46 µg.h/mL).

QUESTION N° 4 : Que signifie : « les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes » ?

QUESTION N° 5 : Comment peut-on expliquer que les taux d'amprénavir au niveau du liquide céphalorachidien ne représentent que 1 % des taux plasmatiques ?

QUESTION N° 6 : Quelle(s) caractéristique(s) physico-chimique(s) explique(nt) que l'amprénavir soit fixé à 90 % et ce principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) ?

QUESTION N° 7 : Pour quelles raisons l'association amprénavir-rifampicine est-elle contre-indiquée et celle amprénavir-ritonavir doit-elle s'accompagner d'une diminution de la posologie des deux dérivés ?

EXERCICE N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

Un médicament a été administré à la dose de 50 mg par voie intraveineuse bolus à deux patients adultes présentant des fonctions rénales normales (débit de filtration glomérulaire (DFG) = 120 mL/min^{-1}).

Le tableau ci-dessous indique les valeurs de clairance totale d'élimination plasmatique (CL), de fraction libre plasmatique (fu) et la quantité totale de médicament éliminé sous forme inchangée dans les urines (Qu) observées chez chacun des patients :

	CL (L.h^{-1})	fu (%)	Qu (mg)
Patient 1	1,29	2,2	5,8
Patient 2	2,54	3,8	5,5

QUESTION N° 1 : Citer les principales techniques utilisées pour mesurer la fraction libre plasmatique des médicaments.

QUESTION N° 2 : Calculer les clairances rénales (Clr) et non rénales (Clnr) d'élimination plasmatique de ce médicament chez chacun des deux patients.

QUESTION N° 3 : Quel(s) mécanisme(s) d'élimination subit ce médicament au niveau rénal ?

QUESTION N° 4 : Sachant que l'élimination non rénale de ce médicament correspond à un phénomène de métabolisation au niveau du foie et que le débit sanguin hépatique est de l'ordre de 90 L/h, quels sont les facteurs qui peuvent expliquer la différence de clairance non rénale de ces deux patients ?

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse des esters phosphoriques en milieu basique. On étudie l'activité de cette enzyme par l'hydrolyse du para-nitrophénylphosphate (PNPP) avec libération de para-nitrophénol mesurée à 405 nm :

$$PNPP + H_2O \xleftrightarrow{PAL} PNP + PO_4^{3-}$$

Des déterminations d'activité enzymatique sont réalisées, dans des conditions bien définies, en présence de différentes concentrations de PNPP, dans le but d'établir les constantes catalytiques de la PAL vis-à-vis de ce substrat. Les résultats obtenus sont analysés par linéarisation selon la représentation en doubles inverses de Lineweaver-Burk. L'équation obtenue est la suivante :

$y : 0{,}062x + 0{,}250$ avec $y = 1/v_0$ (v_0 : activité enzymatique en µmol.min^{-1}.L^{-1})
et $x = 1/S$ (S : concentration en PNPP en mmol.L^{-1}).

QUESTION N° 1 :

a) A partir de l'équation de Michaelis-Menten, écrire les étapes de transformation permettant d'établir l'équation de Lineweaver-Burk (sans valeur numérique).

b) Déterminer le K_m de la PAL pour le PNPP.

c) Déterminer la vitesse maximale correspondant à la concentration de PAL dans le milieu réactionnel.

QUESTION N° 2 : La même série d'expériences est réalisée en présence de phosphate ajouté au milieu réactionnel à deux concentrations différentes. Les résultats obtenus, dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment, sont les suivants :

- en présence de 0,5 mmol.L^{-1} de phosphate : $y = 0{,}101x + 0{,}250$
- en présence de 1 mmol.L^{-1} de phosphate : $y = 0{,}140x + 0{,}251$

a) Déterminer, en justifiant votre réponse, le type d'inhibition exercé par le phosphate sur l'activité PAL.

b) Calculer la constante d'inhibition K_i du phosphate pour la PAL.

EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

Pour tous les tests on choisira un risque α égal à 5 %.

Pour juger de l'efficacité d'une drogue D dans la prévention d'une maladie, un essai thérapeutique randomisé a comparé deux groupes de chacun 100 patients, l'un (T) traité par la drogue et l'autre (P) par un placebo.

QUESTION N° 1 : On relève l'âge des patients (en années) dans les deux groupes :

Groupe	Moyenne	Ecart-type
T	68,2	10,4
P	66,8	8,2

Peut-on suspecter à la vue de ces données, la qualité du tirage au sort ?

QUESTION N° 2 : 11 patients du groupe T contre 23 du groupe P sont atteints de la maladie.

a) Quelles sont les fréquences de maladie dans les deux groupes ?

b) La drogue est-elle efficace dans la prévention de la maladie ?

QUESTION N° 3 : Les 100 patients du groupe P ont été classés en 3 groupes A, B et C selon leur risque cardiovasculaire. La répartition des effectifs est donnée dans le tableau suivant :

Groupe	A	B	C
Malade	4	6	13
Non malade	26	24	27

La maladie est-elle liée au risque cardiovasculaire ?

QUESTION N° 4 : Au cours de l'étude de l'activité de la drogue D, on obtient les résultats suivants :

x = log dose	0	1	2	3
y	0,29	0,52	0,61	0,79

(dose : unité arbitraire, y : fraction d'un effet maximum)

a) Déterminer les paramètres p et y_0 de la relation effet-dose $y = px + y_0$.

b) Existe-t-il un effet dose ? On donne l'écart-type de p : $s_p = 0{,}018$.

EXERCICE N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Un échantillon de 10 g contenant du carbonate de sodium et de l'hydrogénocarbonate de sodium est dissous dans 25 mL d'eau distillée et est titré par une solution d'acide chlorhydrique 0,5 mol.L^{-1}.

On ajoute quelques gouttes de phénolphtaléine. On observe le premier point d'équivalence après addition de 10 mL d'acide chlorhydrique, la solution devenant incolore. On ajoute alors de l'hélianthine. Après addition de 18 mL supplémentaires de solution d'HCl, la coloration de la solution change, visualisant ainsi le deuxième point d'équivalence.

On donne : MM ($NaHCO_3$) = 84
MM (Na_2CO_3) = 106, le pK_a de l'hélianthine = 3,8
Les pK_a de l'acide carbonique sont : 6,4 et 10,3

QUESTION N° 1 : Quelles sont les espèces en solution lorsque la phénolphtaléine change de couleur ? Quel est le pH de la solution ?

QUESTION N° 2 : Quelles sont les espèces en solution lorsque l'hélianthine change de couleur ? Quel est le pH de la solution ?

QUESTION N° 3 : Quelles sont les masses de carbonate de sodium et d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'échantillon ?

QUESTION N° 4 : L'hélianthine est-il l'indicateur adapté à ce dosage ? pourquoi ?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2003
PROPOSITIONS DE RÉPONSES(*)

ZONE SUD

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :

La différence entre les pics de concentration correspond au temps de dissolution des capsules molles. Le second pic de concentrations plasmatiques peut correspondre à un cycle entéro-hépatique ou une absorption tardive (et différée) d'une fraction de la dose administrée.

QUESTION N° 2 :

$C_{min} = C_{max}.e^{-kt}$ avec t = 12 h – 1 h = 11 h
k = Ln (0,28/5,369)/11 = 0,268 h^{-1}
T1/2 = Ln2/k = 2,58 h.

Cette valeur est nettement plus faible que la valeur observée indiquée dans le RCP. L'hypothèse d'une décroissance mono-exponentielle entre C_{max} et C_{min} ne correspond sans doute pas à la réalité ; un phénomène de distribution entre compartiment plasmatique et compartiments périphériques se déroule certainement après le C_{max} et contribue à une diminution des concentrations entre ce C_{max} et C_{min} plus importante que ne le laisse préjuger la seule valeur de demi-vie d'élimination.

QUESTION N° 3 :

Calcul de la clairance d'élimination plasmatique (CL) de l'amprénavir :

a) T1/2 = Ln2.V/CL
avec T1/2 moyen de l'ordre de 9 heures : CL = 0,693.130L/9 heures = 33,1 L/h

b) A l'état d'équilibre : l'AUC entre deux administrations, AUC_τ, est égale à F.D/CL où D correspond à la dose de chaque prise et F au coefficient de biodisponibilité.

CL = F.D/AUC_τ = 0,9.1200 mg/18,46 µg.h/mL = 58,5 L/h.

QUESTION N° 4 :

« Les capsules à 50 mg et 150 mg se sont avérées bioéquivalentes » signifie que la vitesse de mise à disposition représentée par les C_{max}, T_{max} (temps auquel est observée la concentration maximale) et l'intensité de mise à disposition évaluée par AUC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques) ne diffèrent pas significativement si la même dose est administrée soit sous forme de 3 gélules à 50 soit à une gélule à 150 mg au même sujet.

*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 de cotation comme ils le souhaitent.

QUESTION N° 5 :

Ce pourcentage témoigne d'une faible perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE) pour l'amprénavir; c'est d'ailleurs le cas de l'ensemble des inhibiteurs de la protéase du VIH ce qui s'explique par le fait que ces composés sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp ou protéine MDR1) qui limite le passage des xénobiotiques au niveau de la BHE

QUESTION N° 6 :

C'est une molécule à caractère basique dont l'hydrosolubilité est limitée : elle se fixe donc particulièrement sur l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG).

QUESTION N° 7 :

L'association amprénavir-rifampicine est contre-indiquée car cette dernière est un inducteur enzymatique puissant en particulier du cytochrome P450 3A4 ce qui diminuera fortement les concentrations plasmatiques d'amprénavir et donc son activité antivirale. En revanche, ritonavir est un inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 3A4 qui va donc augmenter les concentrations plasmatiques d'amprénavir. Cette interaction est utilisée en thérapeutique antivirale en associant le ritonavir aux autres antiprotéases. Cependant, afin de limiter les effets indésirables de chacune des antiprotéases, leur posologie devra être diminuée.

EXERCICE N° 2 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Ultrafiltration du plasma, dialyse à l'équilibre (entre un compartiment contenant le plasma et un deuxième compartiment contenant une solution tampon isotonique), également ultracentrifugation du plasma.

QUESTION N° 2 :

CLr = CL x fe où fe est la fraction de la dose IV éliminée sous forme inchangée dans les urines = Qu/Dose

CLnr = CL – CLr

	fe	CLr (L/h)	CLnr (L/h)
Patient 1	0,116	0,15	1,14
Patient 2	0,11	0,28	2,26

$Q_{nR_2} = Q_{nR_1} \times 2$

QUESTION N° 3 :

La clairance de filtration glomérulaire (CLfg) d'un médicament est égale à fu x DFG où DFG correspond au débit de filtration glomérulaire du patient.

CLfg (patient 1) = 0,022 x 120 mL/min = 2,64 mL/min = 0,16 L/h

CLfg (patient 2) = 0,038 x 120 mL/min = 4,56 mL/min = 0,27 L/h

Or, la clairance rénale d'un médicament résulte de trois phénomènes possibles : filtration glomérulaire, sécrétion et réabsorption tubulaires :

CLr = CLfg + CLsécrétion – CLréabsorption

Pour chacun des deux patients, la clairance rénale d'élimination du médicament est très proche de la clairance de filtration glomérulaire de celui-ci. Soit sa clairance de réabsorption tubulaire rénale est identique à celle de sécrétion tubulaire, soit – et cela est plus vraisemblable – le médicament est uniquement filtré au niveau rénal (ni phénomène de réabsorption, ni de sécrétion tubulaire).

QUESTION N° 4 :

Les valeurs de CLnr observées chez ces deux patients sont faibles par rapport au débit sanguin hépatique (de l'ordre de 90 L/h); il s'agit donc d'un médicament à faible coefficient d'extraction hépatique (E = CLnr/Qh où Qh est le débit sanguin hépatique); E (patient 1) = 1,14/90 = 0,013 = 1,3 % et E (patient 2) = 2,26/90 = 0,025 = 2,5 %.

Pour ces médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique (également appelés à faible clairance hépatique), la clairance hépatique (CLnr) est fonction de la fraction libre plasmatique (fu) et de la clairance intrinsèque hépatique du médicament (CLint) (qui correspond à l'affinité du médicament pour les systèmes enzymatiques impliqués et à l'activité de ces enzymes) : CLnr = fu x CLint.

CLint (patient 1) = 1,14/0,022 = 51,8 L/h

CLint (patient 2) = 2,26/0,038 = 59,5 L/h

2x plus importante ↑ chez 2.

Ces CLint de ces deux patients sont relativement proches; leur différence de clairance non rénale s'explique par la plus faible fixation protéique du médicament chez le patient 2 :

fu (patient 2)/fu (patient 1) = 1,7 et CLnr (patient 2)/CLnr (patient 1) = 2,0.

Cette différence de fixation protéique peut être liée à une diminution des taux plasmatiques de(s) la (les) protéine(s) sur laquelle (lesquelles) se fixe le médicament.

Autre explication possible : un phénomène de déplacement du médicament de ses sites de fixation protéique par un médicament associé (voire accumulation d'un composé endogène) se produit peut-être chez le patient 2.

EXERCICE N° 3 (40 points)

QUESTION N° 1 :

a) $v_o = \frac{V_m \times [S]}{K_m + [S]} \Rightarrow \frac{1}{v_o} = \frac{K_m + [S]}{V_m \times [S]} \Rightarrow \frac{1}{v_o} = \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$

b) $\frac{1}{v_o} = 0 \Rightarrow \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m} = 0 \Rightarrow \frac{1}{[S]} = -\frac{1}{K_m}$

$\Rightarrow$ pour y = 0, $x = -\frac{1}{K_m}$

$\Rightarrow 0{,}062 \times \left(-\frac{1}{K_m}\right) + 0{,}250 = 0 \Rightarrow \frac{1}{K_m} = 4{,}032 \Rightarrow K_m = 0{,}248 \text{ mmol.L}^{-1}$

c) $\frac{1}{[S]} = 0 \Rightarrow \frac{1}{v_o} = \frac{1}{V_m}$

$\Rightarrow$ pour x = 0, $y = \frac{1}{V_m}$

$\Rightarrow \frac{1}{V_m} = 0{,}250 \Rightarrow V_m = 4 \ \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$

QUESTION N° 2 :

a) En présence de phosphate, l'ordonnée à l'origine reste identique, la pente augmente ce qui signifie que V_m reste identique et que K_m augmente.
Ceci correspond à une inhibition compétitive.

b) En présence de l'inhibiteur :

$$K_{m\ apparent} = K_m \times \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) \Rightarrow \frac{K_{m\ apparent} - K_m}{K_m} = \frac{[I]}{K_i} \Rightarrow K_i = \frac{K_m \times [I]}{K_{m\ apparent} - K_m}$$

pour $[I] = 0{,}5\ mmol.L^{-1}$ $\frac{K_{m\ apparent}}{V_m} = 0{,}101$

$$\Rightarrow K_{m\ apparent} = 0{,}101 \times 4 = 0{,}404 \Rightarrow K_i = \frac{0{,}248 \times 0{,}5}{0{,}404 - 0{,}248} = 0{,}795\ mmol.L^{-1}$$

(vérification) : pour $[I] = 1\ mmol.L^{-1}$ $\frac{K_{m\ apparent}}{V_m} = 0{,}140$

$$\Rightarrow K_{m\ apparent} = 0{,}140 \times 4 = 0{,}560 \Rightarrow K_i = \frac{0{,}248 \times 1}{0{,}560 - 0{,}248} = 0{,}795\ mmol.L^{-1}$$

EXERCICE N° 4 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Comparaison des moyennes : échantillons indépendants ($n > 30$)

$H_0(\mu_1 = \mu_2)/H_1(\mu_1 \neq \mu_2)$

$$\varepsilon = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 1{,}06 < 1{,}96 \Rightarrow$$ l'âge des patients ne diffère pas significativement dans les deux groupes T et P. La qualité du tirage au sort n'est pas suspecte.

QUESTION N° 2 :

a) Fréquences de maladie :

Groupe T : $f_1 = \frac{11}{100} = 0{,}11$ et groupe P : $f_2 = \frac{23}{100} = 0{,}23$

b) Comparaison des fréquences : $H_0(p_1 = p_2)/H_1(p_1 < p_2)$

$f_1 = 0{,}11$ et $f_2 = = 0{,}23$, on calcule $\hat{p} = \frac{11 + 23}{200} = 0{,}17$

$$\varepsilon = \frac{|f_1 - f_2|}{\sqrt{pq\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = 2{,}26 > 1{,}645 \Rightarrow$$ la fréquence de la maladie diffère significativement entre les deux groupes T et P.

La drogue est efficace.

Ou test de χ^2

	T(Ci)	P(Ci)	
Malades	11 (17)	23 (17)	$\chi^2 = 5{,}10$
Non malades	89 (83)	77 (83)	La drogue est efficace

QUESTION N° 3 :

Comparaison des 2 distributions : $H_0(\forall i : p_i = p_{i0})/H_1(p_i \neq p_{i0})$

	A		B		C		Total
	Obs(ni)	Théo(ci)	Obs(ni)	Théo(ci)	Obs(ni)	Théo(ci)	
Malade	4	6,9	6	6,9	13	9,2	23
Non malade	26	23,1	24	23,1	27	30,8	77
Total	30		30		40		100

$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 3{,}77 < 5{,}99$ (d.d.l. = 2) $\Rightarrow$ il n'est pas mis en évidence de relation entre la maladie et le risque cardiovasculaire.

QUESTION N° 4 :

a) Calcul de l'équation de la droite de régression : $y = px + y_0$

calcul de la pente : $p = \frac{cov(x, y)}{s^2(x)} = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2} = 0{,}159$

Calcul de l'ordonnée à l'origine : $y_0 = \bar{y} - p\bar{x} = 0{,}314$

b) Comparaison de la pente à zéro : $H_0(p = 0)/H_1(p \neq 0)$

$t = \frac{|p|}{s_p} = 8{,}83 > 4{,}3$ (d.d.l. = 2) $\Rightarrow$ il existe un effet dose.

EXERCICE N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Au premier point d'équivalence on a titré la première basicité de CO_3^{2-}

$CO_3^{2-} + H_3O^+ \rightarrow HCO_3^-$

la solution correspond à une solution de Na^+, HCO_3^-, Cl^-

HCO_3^- est un amphotère appartenant aux deux couples

HCO_3^-/CO_3^{2-} ($pK_a = 10{,}3$) et H_2CO_3/HCO_3^- ($pK_a = 6{,}4$)

le pH d'une solution de $HCO_3^- = \frac{1}{2}(10{,}3 + 6{,}4)$ pH = 8,35

QUESTION N° 2 :

Au deuxième point d'équivalence on a titré la basicité de HCO_3^-

$HCO_3^- + H_3O^+ \rightarrow H_2CO_3$

on a utilisé 18 x 0,5 = 9 mmol. de H_3O^+

Le pH de la solution est celui d'une solution $H_2CO_3 = \frac{9 \text{ mmol}}{(25 + 18 + 10) \text{ mL}} = 0,17 \text{ M}$

$pH = \frac{1}{2} 6,4 - \frac{1}{2} \log 0,17 = 3,58$

QUESTION N° 3 :

- La quantité de CO_3^{2-} dans l'échantillon est de 10 x 0,5 = 5 mmol
  soit en Na_2CO_3 : 5 x 106 = 530 mg
- La quantité de HCO_3^- dans l'échantillon est de 9 – 5 = 4 mmol
  soit en $NaHCO_3$: 4 x 84 = 336 mg

qté totale de HCO_3^- titrée ⊖ qté de HCO_3^- provenant de CO_3^{2-}

QUESTION N° 4 :

L'hélianthine est un indicateur qui convient, puisque son pK_a est voisin du pH de la solution au point d'équivalence.

ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES 2003

ZONE SUD

Dossier N° 1 (80 points)

ÉNONCÉ

Madame Jeanne G., 91 ans, qui présente depuis plusieurs années une cardiopathie d'origine hypertensive et ischémique, avait été hospitalisée il y a 2 mois pour décompensation cardiaque gauche dans un contexte d'arythmie récente.

A la sortie son traitement était le suivant :

- Digoxine (DIGOXINE®) 1/2 cp/j
- Warfarine (COUMADINE® 2 mg) 2 cp/j
- Furosémide (LASILIX® 40 mg) 2 cp/j

Récemment elle a présenté des troubles digestifs avec nausées, douleurs abdominales et selles diarrhéiques que le médecin a rapporté à la COUMADINE®.

La COUMADINE® a donc été arrêtée et remplacée dès le lendemain par le SINTROM® mais au bout de 3 jours de remplacement la mesure du taux du complexe prothrombinique montre un surdosage (taux du complexe prothrombinique = 7 %) qui motive une nouvelle hospitalisation, les troubles digestifs persistant par ailleurs.

Un bilan biochimique révèle une clairance de la créatinine à 20 mL/min.

QUESTION N° 1 : A quelle classe pharmacologique et famille chimique appartiennent COUMADINE® et SINTROM®? Quel est leur mécanisme d'action? Quelles sont leurs différences sur le plan de leurs cinétiques d'action? Celles-ci peuvent-elles expliquer la survenue du surdosage?

QUESTION N° 2 : Quels sont les facteurs de coagulation explorés par le taux du complexe prothombinique? Comment exprime-t-on actuellement les résultats de ce test chez les patients traités par les AVK?
Quel est l'intérêt de ce mode d'expression?

QUESTION N° 3 : Quelles sont les complications à redouter chez cette patiente en raison de la thérapeutique anticoagulante? Indiquer les principales manifestations et les médicaments favorisant ce type de complications. Comment peut-on traiter ces complications?

QUESTION N° 4 : En dehors du SINTROM®, quel médicament pourrait être responsable des troubles digestifs observés. Justifier votre réponse. Dans ce cas, quels autres signes pourraient être associés? Quel examen est-il nécessaire de pratiquer?

QUESTION N° 5 : A quelle classe pharmacologique appartient le LASILIX®? Existe-t-il des précautions d'emploi en cas d'association entre ce médicament et un autre figurant dans le traitement de cette patiente? Préciser celles-ci. Comment peut-on minimiser les risques?

Dossier N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

Quentin B., 17 ans, présente depuis un mois des épisodes diarrhéiques accompagnés de douleurs épigastriques. Il est asthénique et perd l'appétit. Il consulte un médecin. L'examen clinique ne révèle rien de particulier en dehors de l'asthénie et d'une légère perte de poids. Le médecin prescrit un hémogramme et un examen bactériologique et parasitologique des selles.