**EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR**

#### 20 SEPTEMBRE 2018

**ÉPREUVE D’EXERCICES**

## Cotation 200 points - Durée 2 h- 5 exercices

# **EXERCICE N° 1 (40 points)**

Pour contrôler une préparation de gélules pédiatriques de mélatonine, dosées à 2 mg par gélule, on suit le protocole suivant :

On mélange le contenu de 10 gélules (masse moyenne du contenu d’une gélule = 175mg).

Une masse de 219 mg est pesée et introduite dans une fiole jaugée de 100 mL.

On ajoute 75 mL d’éthanol.

Après agitation, on complète à 100mL avec l’éthanol et on homogénéise la solution obtenue. L’absorbance de cette solution mesurée à 277 nm est de 0,83.

**QUESTION N°1 :**

Sachant que la droite d’étalonnage établie entre 0,01 mg/mL et 0,06 mg/mL est :

Abs = 32, 012 Cx + 0,026

Calculer la teneur moyenne en mélatonine par gélule.

**QUESTION N°2 :**

Sachant que la masse moléculaire de la mélatonine est de 232,3 g/mole, quel est le coefficient d’absorption moléculaire de cette molécule ?

# **EXERCICE N° 2 (40 points)**

Un médicament est administré par voie orale à la dose de 150 mg. L’évolution des concentrations plasmatiques (mg/L) en fonction du temps (h) est la suivante :

C(t) = 7 $e^{-0,05t}$ – 7 $e^{-0,7t}$

La voie d’élimination est exclusivement hépatique par le CYP3A4. Le débit sanguin hépatique est de 90 L/h et l’hématocrite est à 45%.

Ce médicament est fixé à 99% à l’acide alpha-1 glycoprotéique (orosomucoide).

**QUESTION N°1 :**

Identifiez les différentes phases au niveau de l’équation des concentrations en fonction du temps. Précisez le nombre de compartiments en justifiant

**QUESTION N°2 :**

Déterminez la demi-vie d’élimination

**QUESTION N°3 :**

Y a-t-il un retard à l’absorption ? Justifiez.

**QUESTION N°4 :**

Déterminez l’AUC0-∞ par voie orale et la biodisponibilité sachant que l’AUC0-∞ par voie IV est de 98,5 mg.h/L pour une dose de 100 mg

**QUESTION N°5 :**

Déterminez la clairance totale d’élimination plasmatique par voie orale

**QUESTION N°6 :**

Quels sont les facteurs de variabilité de la clairance ?

**QUESTION N°7 :**

Quelles seront les conséquences sur la clairance de ce médicament en cas :

* 1. D’association à de la rifampicine
	2. D’association à du fluconazole
	3. D’association à un béta-bloquant
	4. D’hypoalbuminémie
	5. D’insuffisance cardiaque

# **EXERCICE N° 3 (40 points)**

On souhaite comparer les effets hypoprolactinémiants de deux médicaments A et B. On soumet 12 femmes hyperprolactinémiques au traitement A et 8 autres aux traitements B. On suppose que les conditions de randomisation ont bien été respectées.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| A | 475 | 570 | 820 | 350 | 180 | 580 | 630 | 745 | 240 | 470 | 380 | 830 |
| B | 340 | 130 | 430 | 525 | 175 | 215 | 305 | 125 |  |  |  |  |

Tableau 3. Taux de prolactine (en µU/ml) mesurés en cours de traitement

**QUESTION N°1 :**

Donner les intervalles de confiance à 95% du taux moyen de prolactine dans chacun des deux groupes.

**QUESTION N°2 :**

Les deux traitements sont-ils comparables au risque α de 5% ?











# **EXERCICE N° 4 (40 points)**

Le benfluorex est une molécule dérivée de l’amphétamine. Puissant anorexigène, il a été mis sur le marché sous le nom de Mediator pour ses effets sur le métabolisme glucido-lipidique. Suite à la mise en évidence d’un risque augmenté de valvulopathies (pathologie cardiaque mortelle) par plusieurs études épidémiologiques, il a été retiré du marché en 2010.

L’une des études[[1]](#footnote-1) a utilisé les données de remboursements de l’Assurance Maladie (transmises par le réseau informatisé des pharmacies). Etaient éligibles les personnes de 40-69 ans traitées pour un diabète (type II) en 2006. Les sujets exposés étaient ceux qui avaient bénéficié d’au moins un remboursement pour benfluorex en 2006. Les sujets étaient caractérisés « malades » à partir de la base de données de sortie d’admission des hôpitaux, en 2007 et 2008, qui donne les causes et dates d’admission.

Les auteurs ont étudié la relation entre l’exposition au benfluorex et l’hospitalisation pour valvulopathie en fonction de la dose et ont trouvé les résultats suivants :

|  |  |
| --- | --- |
|  | *Risque relatif et intervalle de confiance à 95%* |
| Non exposés | 1,0 |
| Exposés à une dose cumulée < 40,5g | 2,1 [1,3 ; 3,5] |
| Exposés à une dose cumulée > 41g | 3,6 [2,7 ; 4,8] |

**QUESTION N°1 :**

Comment interprétez-vous ces paramètres :

* En terme d’association statistique ?
* En terme de niveau d’association (quantification de l’association) ?

**QUESTION N°2 :**

Les résultats sont corrigés de certains biais de confusion. Expliquer ce qu’est un facteur de confusion, dire comment et à quel moment on peut en tenir compte, citer un exemple pertinent ici sur lequel vous pourrez vous appuyer pour votre explication.

**QUESTION N°3 :**

Citer au moins trois éléments qui permettent de donner ici des arguments en faveur d’une relation causale, dont un considéré comme essentiel.

**QUESTION N°4 :**

La sensibilité et la spécificité d’un test diagnostique doivent-elles nécessairement être déterminées à partir d’un échantillon représentatif de la population totale ? Pourquoi ?

**QUESTION N°5 :**

Les valeurs prédictives positive et négative doivent-elles nécessairement être déterminées à partir d’un échantillon représentatif de la population totale ? Pourquoi ?

# **EXERCICE N° 5 (40 points)**

Un laboratoire pharmaceutique a pour projet de développer de nouveaux médicaments normoglycémiants en agissant notamment sur le métabolisme de l’insuline. Trois composés ont été synthétisés par le pôle chimie d’un laboratoire pharmaceutique. Le tableau 1 récapitule les valeurs de Ki de la sérotonine et des 3 nouvelles molécules, vis-à-vis du récepteur (Réc.) 5-HT1A.

**Tableau 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Sérotonine** | **NORV-1** | **NORV-2** | **NORV-3** |
| **Ki****(vis-à-vis du Réc.** **5-HT1A)** | 3.10-10 M | 5.10-8 M | 1.10-10 M | 5.10-9 M |

**QUESTION N°1 :**

Décrivez brièvement le principe du protocole expérimental ayant permis d’obtenir ce paramètre Ki.

**QUESTION N°2 :**

Analysez les valeurs du tableau 1. Que pouvez-vous conclure sur les propriétés pharmacologiques des différentes molécules étudiées ?

Une deuxième expérience a été réalisée *in vitro*, sur des cellules bêta-pancréatiques, connues pour synthétiser et libérer l’insuline. Dans un premier temps, ces cellules sont incubées en présence de Glicazide, un sécrétagogue de l’insuline appartenant à la classe des sulfonylurées, pendant 15 minutes pour stimuler l’exocytose d’insuline. Puis, des concentrations croissantes (de 10-10 à 10-4 M) de sérotonine, de NORV-1, de NORV-2 ou de NORV-3 sont appliquées sur ces cellules. Le paramètre mesuré est la concentration d’insuline dans le milieu extracellulaire. La figure 1 représente les effets des 4 molécules étudiées sur les taux d’insuline exprimée en pourcentage de la concentration mesurée en présence de Glicazide avant l’ajout de ces molécules.



**QUESTION N°3 :**

Déterminez les valeurs des paramètres pharmacologiques pour les 4 molécules étudiées. Que pouvez-vous conclure sur la nature pharmacologique des 3 analogues structuraux de la sérotonine (NORV-1 à NORV-3) ?

Dans une troisième expérience réalisée sur ces mêmes cellules bêta-pancréatiques préalablement incubées avec de la sérotonine, l’effet de différents antagonistes compétitifs réversibles du récepteur 5-HT1A a été testé sur la concentration d’insuline dans le milieu extracellulaire. Le tableau 2 présente la concentration de sérotonine qui induit 50% de l’effet maximal dans les 3 conditions expérimentales.

**Tableau 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **5-HT seule** | **5-HT en présence de NORV-4 à 10-9 M** | **5-HT en présence de NORV-5 à 10-8 M** | **5-HT en présence de NORV-6 à 10-9 M** |
| **[5-HT] permettant d’obtenir 50% de l’effet maximal** | 1.10-8 M | 2.10-8 M | 2.10-8 M | 4.10-7 M |

**QUESTION N°4 :**

Définissez le terme qui permet de quantifier la puissance d’un antagoniste compétitif réversible. A l’aide du tableau ci-dessous, estimez la valeur de ce paramètre pour chaque antagoniste NORV-4, NORV-5 et NORV-6.

**QUESTION N°5 :**

En tant que responsable de projet, quelle(s) molécule(s), parmi les 6 composés (NORV-1 à NORV-6), choisiriez-vous pour poursuivre les études en vue du développement d’un médicament antidiabétique ? Justifiez votre réponse.

1. Weill et al. Benfluorex and valvular heart disease : a cohort study of a million people with diabetes mellitus. PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2010; 19: 1256-62 [↑](#footnote-ref-1)