

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 1  
ÉNONCÉ

Un médicament a été administré à un sujet sain par voie intraveineuse bolus à la dose 250 mg. Les concentrations suivantes ont été déterminées (avec  $t = 0$  pour le moment de l'injection) :

Temps (h)	Conc ( $\text{mg.L}^{-1}$ )
0	12,5
0,5	9,5
1	7,5
2	5,4
4	3,7
8	2,5
12	1,7
24	0,6

**QUESTION N° 1 :**

Représenter les concentrations (C) en fonction du temps (t) sur la feuille semi-logarithmique ci-jointe et déterminer l'équation  $C = f(t)$

(PAPIER SEMILOGARITHMIQUE)

**QUESTION N° 2 :**

A partir de cette équation, déterminer les paramètres suivants : demi-vie(s), clairance et volume de distribution ( $V_d\beta$ ).

**QUESTION N° 3 :**

Trente trois mg de ce médicament (sous forme inchangée) ont été retrouvés dans les urines de 24 heures suivant l'injection. Calculer la clairance rénale d'élimination de ce médicament en indiquant si la valeur obtenue sur-estime ou sous-estime la véritable clairance rénale.

**QUESTION N° 4 :**

Le même médicament a été administré au même sujet par voie orale à la dose de 500 mg : l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (de 0 à l'infini) est de  $61 \text{ mg.h.L}^{-1}$ . Calculer le coefficient de biodisponibilité par voie orale de ce médicament. L'effet de premier passage hépatique peut-il expliquer cette valeur de biodisponibilité ?

(On prendra  $90 \text{ L.h}^{-1}$  comme valeur du débit sanguin hépatique)

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 2  
ÉNONCÉ

Pour tous les tests statistiques, on retiendra le risque  $\alpha=0,05$

Une étude clinique observationnelle, prospective a été réalisée chez 30 patients atteints d'hépatite C qui reçoivent une bithérapie PEG-interféron et ribavirine. Douze prélèvements sanguins étaient réalisés après la première dose de ribavirine de façon à déterminer, par la méthode des trapèzes, l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps entre les deux premières administrations de ribavirine ( $ASC_{0-12h}$  à J1). La charge virale était déterminée par PCR Taqman avant traitement, 4 et 72 semaines après le début du traitement.

Le tableau de contingence suivant (tableau 1) rapporte les effectifs de patients correspondant à chaque situation définie par l'existence ou non d'une réponse virologique rapide (RVR) mesurée après 4 semaines de traitement et par l'existence ou non d'une réponse virologique soutenue (RVS) mesurée après 72 semaines de traitement.

Tableau 1

	RVS	Pas RVS
RVR	9	4
Pas RVR	6	11

**Question N°1** : Existe-t-il une relation entre la RVR et la RVS ?

**Question N°2** : Calculer la sensibilité et la spécificité de la RVR pour prédire la RVS.

**Question N°3** : La sensibilité et la spécificité dépendent-elles théoriquement du pourcentage de patients présentant une RVS dans la population étudiée ?

**Question N°4** : A partir des résultats présentés dans le tableau 2 :

Tableau 2

	RVS	Pas RVS
Nombre de patients	15	15
Moyenne de l' $ASC_{0-12h}$ estimée ( $\mu\text{g.h.L}^{-1}$ )	4350	3025
Ecart type estimé de l' $ASC_{0-12h}$ ( $\mu\text{g.h.L}^{-1}$ )	1300	1000

a) Calculer l'intervalle de confiance à 95% de l' $ASC_{0-12h}$  chez les patients avec RVS

b) Comparer les variances et les moyennes d' $ASC_{0-12h}$  chez les patients avec et sans RVS

**Question N°5** : Dans cette étude, le coefficient de corrélation linéaire entre la réduction relative de la charge virale après 4 semaines de traitement et l' $ASC_{0-12h}$  est égal à  $r = 0,10$ . La réduction de la charge virale pendant les 4 premières semaines de traitement est-elle linéairement corrélée à la valeur de l' $ASC_{0-12h}$  ?

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 3  
ÉNONCÉ

On dispose d'une colonne de chromatographie de silice greffée octadécyle  $C_{18}$  : de diamètre intérieur = 4 mm, de longueur = 15 cm, remplie de particules de 5  $\mu\text{m}$ . La colonne offre 15 000 plateaux au mètre. La phase mobile est constituée d'un mélange eau/méthanol (70/30 v/v).

Lorsque le débit de la phase mobile est de  $0,80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , la pression en tête de colonne est de 12,9 MégaPascals (MPa), les temps de rétention de deux solutés A et B sont respectivement  $t_{\text{RA}} = 10,5 \text{ min}$  et  $t_{\text{RB}} = 14,8 \text{ min}$ .

**Question N°1**

Quel est le type de chromatographie mise en jeu ? Expliquer.

**Question N°2**

Définir l'efficacité d'une colonne chromatographique. Quelle est l'efficacité de la colonne ?

**Question N°3**

Sachant que les forces éluantes  $\epsilon_0$  (mesurées sur alumine en comparaison avec le pentane) sont respectivement pour le méthanol  $\epsilon_0 = 0,70$  et pour l'acétonitrile  $\epsilon_0 = 0,51$ , le remplacement dans la phase mobile du méthanol par l'acétonitrile aura-t-elle une conséquence ? Si oui, laquelle ?

**Question N°4**

Quelle est la résolution entre les deux pics A et B ? Préciser l'hypothèse faite. Que pensez-vous de cette valeur ? Expliciter votre réponse.

**Question N°5**

Le débit est modifié, la nouvelle pression affichée en tête de colonne est de 20,1 MPa. Quelle est la durée de l'analyse (on supposera que l'efficacité de la colonne ne change pas) ?

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 4  
ÉNONCÉ

On veut déterminer la constante de Michaelis  $K_M$  et la vitesse maximale  $V_{max}$  d'une préparation purifiée **A** de glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9) contenant  $8 \text{ mg.L}^{-1}$  de protéines totales.

Dans ce but quatre cinétiques sont effectuées sur un mélange **B** réalisé à partir de  $50 \mu\text{L}$  de **A** et de  $450 \mu\text{L}$  d'un tampon contenant des concentrations variables de glucose-6-phosphate. La vitesse initiale  $V_0$  est exprimée par la concentration en glucose libéré par unité de temps. Les concentrations en substrat et les vitesses initiales mesurées dans chaque mélange sont reportées dans le tableau ci-dessous.

S ( $\mu\text{mol.mL}^{-1}$ )	$V_0$ ( $\mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )
1,25	1,52
2,5	2,32
5	3,28
10	4,00

**Question N°1**

Quels sont chez l'Homme, le rôle métabolique de la glucose-6-phosphatase et les localisations tissulaires de l'enzyme ?

**Question N°2**

a) Déterminer par une représentation graphique linéaire (Lineweaver-Burk ou Eadie-Hofstee)  $K_M$  et  $V_{max}$  dans le mélange **B** en précisant les unités des axes des abscisses et des ordonnées ainsi que les expressions des intersections avec les axes des x et des y. Les concentrations seront exprimées par mL et les temps en min.

b) Quelles seraient les valeurs de  $K_M$  et  $V_{max}$  mesurées directement dans une préparation purifiée **A'** obtenue à partir de **A** diluée au demi ?

**Question N°3**

La concentration cellulaire en glucose-6-phosphate est d'environ  $0,2 \text{ mM}$ . Quel serait le pourcentage des sites actifs de l'enzyme occupés par le glucose-6-phosphate (on suppose que l'on est dans des conditions de vitesse initiale) ?

**Question N°4**

Le phosphate est un inhibiteur compétitif de l'enzyme. Quelles seraient les valeurs attendues pour  $K_M$  et  $V_{max}$  dans le mélange **B** de l'énoncé contenant une concentration finale en phosphate égale à  $3 k_i$  ?

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 5  
ÉNONCÉ

Le générateur de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  représente une solution intéressante pour produire, dans un service de Médecine nucléaire, un radionucléide très utilisé pour la réalisation de scintigraphies.

Le radionucléide  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est obtenu par filiation radioactive à partir du radionucléide parent  $^{99}_{42}\text{Mo}$ .

Les périodes sont  $T_1 = 66 \text{ h}$  pour  $^{99}_{42}\text{Mo}$  et  $T_2 = 6,0 \text{ h}$  pour  $^{99m}_{43}\text{Tc}$ .

L'activité  $A_2$  de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  à l'instant  $t$  est donnée par :

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

Avec :  $A_{10}$  activité de  $^{99}_{42}\text{Mo}$  à l'instant  $t = 0$

$\lambda_1$  constante radioactive de  $^{99}_{42}\text{Mo}$

$\lambda_2$  constante radioactive de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$

(Les questions 1, 2, 3, 4, 5 et 6 sont indépendantes)

**Question 1**

Ecrire l'équation de désintégration radioactive de  $^{99}_{42}\text{Mo}$  en  $^{99m}_{43}\text{Tc}$ . Préciser le type de désintégration et les particules émises.

**Question 2**

Calculer le temps  $t_M$  au bout duquel l'activité  $A_2$  de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est maximale.

**Question 3**

Un flacon contenant une solution de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  a une activité  $A_{20} = 30 \text{ MBq}$  un jour donné à 18 heures.

Calculer l'activité  $A_2$  contenue dans ce flacon :

- le même jour à 12 heures ;
- le lendemain à 12 heures puis à 18 heures.

**Question 4**

- Pour un temps  $t > 10 T_1$ , les deux radionucléides  $^{99}_{42}\text{Mo}$  et  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  sont en équilibre de régime.

Le terme  $e^{-\lambda_2 t}$  devient alors négligeable dans l'expression de  $A_2$ . Quelle est l'expression du rapport de leurs activités  $A_2/A_1$ , à l'instant  $t$ , en fonction des périodes radioactives  $T_1$  et  $T_2$  ?

- Quelle est, pour un temps  $t > 10 T_1$ , l'activité  $A_2$  (en MBq) d'un échantillon de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  en équilibre de régime avec le radionucléide parent  $^{99}_{42}\text{Mo}$  d'activité  $A_1 = 30 \text{ MBq}$  ?

**Question 5**

On considère une activité initiale  $A_{20} = 3200 \text{ MBq}$  de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  en équilibre de régime avec  $^{99}_{42}\text{Mo}$ . Au bout de 198 heures, on sépare les deux radionucléides. Calculer l'activité (en MBq) de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$

- au moment de la séparation ;
- 24 heures après cette séparation.

**Question 6**

Sachant que les tabliers plombés d'épaisseur 0,2 mm utilisés dans le service de Médecine nucléaire par les manipulateurs d'électroradiologie atténuent de 52% les rayonnements  $\gamma$  de 140 keV émis par  $^{99m}_{43}\text{Tc}$ . Calculer le coefficient d'atténuation linéaire (en  $\text{cm}^{-1}$ ) du matériau utilisé pour confectionner ces tabliers.

**ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014****EXERCICE N° 1****ÉNONCÉ**

Un médicament a été administré par voie intraveineuse bolus à la dose de 200 mg à un patient. Le profil des concentrations plasmatiques a été le suivant :

temps (h)	Conc (mg/L)
0	25,5
0,5	17,2
1	12,7
4	5,8
8	3,2
12	1,7

**QUESTION N° 1 :**

Déterminer les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament chez ce patient :

- Les temps de demi-vie de décroissance des concentrations
- A quel phénomène correspond chacune de ces demi-vies ?
- La clairance d'élimination plasmatique
- Le volume initial de distribution et le volume de distribution  $\beta$  ( $Vd\beta$ )

**QUESTION N° 2 :**

Les urines ont été recueillies sur une période de 8 heures suivant l'injection. La diurèse a été de 560 mL ; les concentrations urinaires en médicament de 12,5 mg/L. Calculer la clairance rénale d'élimination de ce médicament.

**QUESTION N° 3 :**

Une diminution du débit de filtration glomérulaire rénal est-elle susceptible de provoquer une modification de la clairance de ce médicament ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

### EXERCICE N° 2

#### ÉNONCÉ

Lors d'une expérimentation préclinique afin de tester un produit toxique A, on constitue un groupe de 50 animaux de laboratoire standardisés.

#### QUESTION N° 1 :

Le poids des animaux doit être distribué selon une loi normale de moyenne  $\mu = 50\text{g}$  et d'écart-type  $\sigma = 0,8\text{g}$ .

On a relevé le poids des 50 animaux et la moyenne obtenue est égale à 49,8g. Ce résultat est-il conforme à la valeur standard ? ( $\alpha = 0,05$ )

#### QUESTION N° 2 :

Ces animaux sont répartis par tirage au sort en 5 groupes de 10 animaux chacun. On injecte le produit A à des doses croissantes (x en mg) du 1<sup>er</sup> au 5<sup>ème</sup> groupe et on mesure la survie (y en semaines) des animaux. Les résultats sont donnés ci-dessous :

Effectif	10	10	10	10	10
Dose x (en mg)	1	2	3	4	5
$\sum y$	60	40	20	8	5
$\sum y^2$	356,08	163,24	45,36	9,40	4,70

a. Calculer la pente b de la droite de régression de y en x.

b. Calculer l'écart-type de la pente  $s_b$  donné par l'expression  $s_b = \sqrt{\frac{\sigma_y^2 / \sigma_x^2 - b^2}{n - 2}}$ .

c. La pente diffère-t-elle de zéro ? ( $\alpha = 0,01$ )

d. Si on injecte le produit à la dose x = 6 mg, peut-on prévoir la survie ?

#### QUESTION N° 3 :

On veut comparer la survie d'animaux de laboratoire traités par A à celle d'animaux traités par un nouveau produit toxique B, dont on soupçonne qu'il peut, à dose égale, raccourcir la survie moyenne. On injecte à un groupe de 10 animaux la solution B à la dose 2 mg. Les survies (en semaines) sont les suivantes :

4 ; 3 ; 2 ; 4 ; 3 ; 5 ; 4 ; 3 ; 4 ; 5.

a. Vérifier que les variances des survies des animaux traités par A et B à la dose 2 mg, ne diffèrent pas significativement. ( $\alpha = 0,05$ )

b. La survie moyenne, à la dose 2 mg, des animaux traités par B est-elle plus courte que celle des animaux traités par A ? ( $\alpha = 0,05$ )

c. Quelle est la plus petite différence de survie moyenne entre A et B pour laquelle on peut conclure à une différence significative ?

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Décembre 2014

### EXERCICE N° 3

#### ÉNONCÉ

Pour contrôler un lot de gélules de prednisone 5 mg par spectrophotométrie d'absorption moléculaire, on pèse le contenu de 10 gélules ( $m = 102 \text{ mg}$ ). On prélève 50 mg de cette poudre qui sont introduits dans une fiole jaugée de 25 mL. On complète la fiole avec de l'alcool R.

Le mélange est agité et centrifugé. La solution surnageante est diluée au 1/50 par de l'alcool R. L'absorbance de cette solution est de 0,84 dans une cuve de 1 cm de trajet optique à 238 nm.

On réalise une gamme d'étalonnage à partir d'une solution-mère à  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$  d'un lot A de prednisone matière première dans l'alcool R.

Les valeurs d'absorbance des solutions de la gamme à 238 nm sont les suivantes :

Concentration ( $\mu\text{g. mL}^{-1}$ )	0	10	20	30	40	50
Absorbance	0	0,37	0,74	1,11	1,48	1,60

#### QUESTION N° 1 :

Exprimer la teneur en mg de prednisone par gélule.

#### QUESTION N° 2 :

Si l'on considère la norme d'acceptation d'une forme pharmaceutique comme étant théorique 5 %, ce lot vous paraît-il conforme ?

#### QUESTION N° 3 :

La prednisone matière première d'un lot B utilisée dans la fabrication de ce lot de gélules, a été dosée d'après la pharmacopée européenne par spectrophotométrie à 238 nm, selon le protocole suivant : 0,100 g de prednisone sont pesés et introduits dans une fiole jaugée de 100 mL. On complète la fiole avec de l'alcool R. 2,0 mL de cette solution sont prélevés et introduits dans une fiole jaugée de 100 mL. On complète la fiole avec de l'alcool R.

Sachant que la masse molaire de la prednisone est  $358,4 \text{ g.mole}^{-1}$  et que son coefficient d'absorption molaire est de 15232, calculer la valeur de l'absorbance (A) attendue avec le lot B de prednisone déclaré pur à 100 %.

#### QUESTION N° 4 :

Que pouvez-vous en conclure quant à la pureté de la prednisone du lot A utilisé pour l'étalonnage en comparant les valeurs d'absorbance obtenues avec les lots A et B de matière première de prednisone ?

**QUESTION N° 5 :**

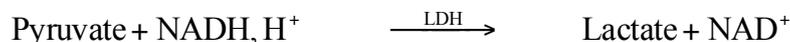
En conséquence, confirmez-vous votre réponse de la question 2 ? Sinon, quelle serait votre réponse ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

### EXERCICE N° 2

#### ÉNONCÉ

On souhaite mesurer dans un sérum la concentration catalytique de la lactate déshydrogénase (LDH) selon la réaction suivante :



#### QUESTION N° 1 :

A quelle longueur d'onde va-t-on effectuer la mesure spectrophotométrique ? Pourquoi ?

#### QUESTION N° 2 :

Si l'on considère que le  $K_m$  de la LDH pour le pyruvate est de l'ordre de  $10^{-5}$  M, indiquer, en conditions optimales, l'ordre de grandeur de la concentration en pyruvate dans le milieu réactionnel de départ ?

#### QUESTION N° 3 :

La concentration catalytique de la LDH est mesurée à partir de 10  $\mu$ l de sérum introduits dans une cuve réactionnelle contenant 290  $\mu$ l de milieu réactionnel dont la composition correspond aux conditions conventionnelles définissant l'unité catalytique de LDH et contenant notamment 0,164 mmol/L de NADH, H<sup>+</sup>.

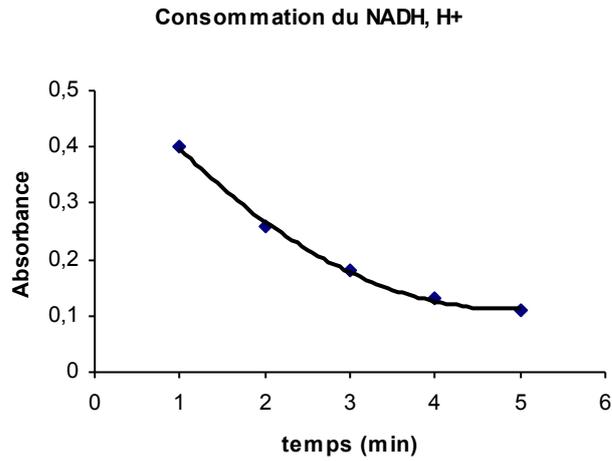
Quelle est l'absorbance théorique dans la cuve au temps  $t = 0$  de la réaction ?

(Coefficient d'absorbance molaire du NADH, H<sup>+</sup> à la longueur d'onde de mesure =  $6300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ). On suppose que seul le NADH, H<sup>+</sup> absorbe à cette longueur d'onde et que la cuve a un trajet optique de 1 cm.

#### QUESTION N° 4 :

La cinétique obtenue pour le sérum d'une patiente est représentée sur le graphique suivant.

- Est-on dans des conditions de vitesse initiale ? Argumentez votre réponse.
- Que préconisez-vous pour mesurer la concentration catalytique de LDH ?



**QUESTION N° 5 :**

La concentration catalytique sérique de LDH pour un autre patient est de 135 U/L.

- a) Quelle est la signification de cette valeur en terme de consommation théorique de substrat (en  $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) dans le sérum et dans la cuve réactionnelle.
- b) En prenant comme limite pour rester en conditions de vitesse initiale une consommation en substrat  $\leq 5\%$ , quel est, pour ce sérum, l'intervalle de temps maximum correspondant à ces conditions ?

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Décembre 2014

### EXERCICE N° 5

#### ÉNONCÉ

On se propose d'évaluer l'influence de l'alcool sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Pour cela, 60000 femmes âgées de 35 à 59 ans sont suivies régulièrement pendant 5 ans. Leur consommation moyenne quotidienne d'alcool est évaluée et convertie en quantité d'alcool pur ingérée (en g).

Les résultats sont les suivants :

75 femmes ont fait un AVC parmi les 30 000 qui ne boivent pas d'alcool.

Sur les 10 000 femmes ingérant plus de 15 g d'alcool pur par jour, 450 ont fait un AVC.

Parmi les 20 000 femmes ingérant moins de 15 g d'alcool pur par jour, 210 ont fait un AVC.

#### QUESTION N° 1 :

Construire le tableau de contingence correspondant aux résultats de cette étude.

#### QUESTION N° 2 :

De quel type d'étude s'agit-il ?

#### QUESTION N° 3 :

Quel est le risque relatif de faire un AVC chez les femmes ingérant moins de 15 g d'alcool pur par jour par rapport aux non-consommatrices ?

#### QUESTION N° 4 :

Même question chez les femmes ingérant plus de 15 g d'alcool pur par jour ?

#### QUESTION N° 5 :

Que pouvez-vous en conclure ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

### EXERCICE N° 1

#### ÉNONCÉ

Une équipe développe un nouveau test de laboratoire dosant l'activité d'une enzyme.

Son dosage a été effectué par les biologistes sur une série consécutive de 120 patients hospitalisés dans un service d'hépto-gastro-entérologie.

Une ponction biopsie hépatique (PBH) a permis par ailleurs de classer ces patients en 40 sujets atteints de stéatose (S+) et 80 sujets indemnes de stéatose (S-).

Il s'agit de fixer une valeur seuil de l'activité de l'enzyme au-dessus de laquelle le patient sera considéré comme atteint de stéatose : le test T est dit positif si l'activité est supérieure à ce seuil et négatif dans le cas contraire.

Les résultats de ces dosages sont donnés dans le tableau suivant :

S+ (n = 40)		S- (n = 80)			
137	400	57	116	135	168
146	400	60	117	136	168
165	410	69	118	137	169
200	440	86	118	140	170
210	447	97	120	140	171
215	460	100	120	144	172
222	460	100	120	145	176
230	465	102	120	147	180
239	470	103	120	150	182
240	480	103	121	151	188
251	510	104	122	151	188
280	520	105	122	156	195
280	540	107	125	156	210
314	585	109	126	157	211
331	600	109	127	158	220
360	630	110	128	159	223
370	650	112	133	160	227
380	660	112	134	160	240
390	730	113	134	161	243
400	860	113	135	165	246

**QUESTION N° 1 :** Sur cet échantillon, quel seuil ( $L_s$ ) faut-il choisir pour que la valeur prédictive positive du test T soit égale à 1 ?

Quelles sont la sensibilité et la valeur prédictive négative du test T pour ce seuil ?

**QUESTION N° 2 :** Quel seuil ( $L_i$ ) faut-il choisir pour que la valeur prédictive négative du test T soit égale à 1 ?

Quelles sont la spécificité et la valeur prédictive positive du test T pour ce seuil ?

**QUESTION N° 3 :** Si on considère comme égaux :

(i) le préjudice moyen subi par un sujet indemne de stéatose suivi à tort et (ii) le préjudice moyen d'un sujet stéatosique non suivi, laquelle des deux valeurs seuil (définies précédemment) est la meilleure dans l'échantillon étudié ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

### EXERCICE N° 2

#### ÉNONCÉ

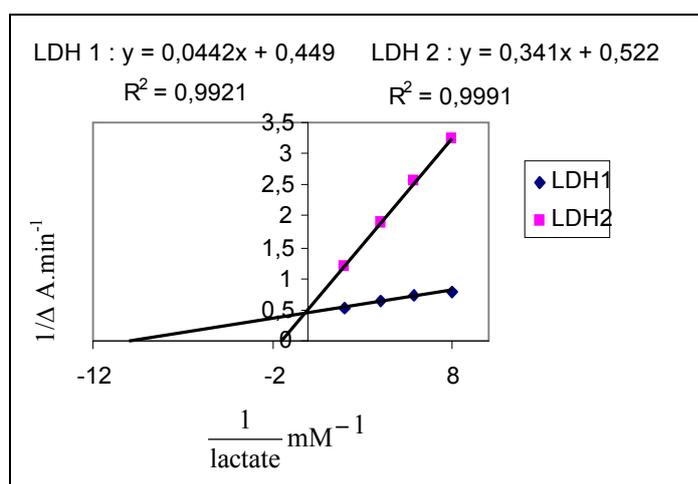
L'analyse de la LDH, par électrophorèse à pH alcalin sur agarose à partir de 10  $\mu\text{L}$  de sérum et révélation spécifique par son activité enzymatique, révèle la présence de 5 isoenzymes dénommées LDH 1, 2, 3, 4, 5, en fonction de leur mobilité de l'anode vers la cathode.

- On élue séparément les protéines correspondant aux deux bandes les plus anodiques (LDH 1 et 2) par 300  $\mu\text{L}$  de NaCl 0,15 M. On évalue la vitesse initiale  $v_0$  de chaque fraction en ajoutant dans une cuve réactionnelle de 1 cm de trajet optique, 5  $\mu\text{L}$  d'éluat et 150  $\mu\text{L}$  d'une solution de substrat contenant des concentrations croissantes de lactate et une concentration saturante en coenzyme. L'expression permettant de calculer la vitesse initiale (en  $\text{mM}\cdot\text{min}^{-1}$ ) dans le milieu réactionnel est :  $v_0 = K\cdot\Delta A\cdot\text{min}^{-1}$ .

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-dessous :

lactate (mM)	LDH 1 $\Delta A\cdot\text{min}^{-1}$	LDH 2 $\Delta A\cdot\text{min}^{-1}$
0,50	1,89	0,84
0,25	1,58	0,53
0,17	1,39	0,39
0,125	1,26	0,31

La représentation des résultats selon l'équation de Michaelis-Menten est la suivante :



A = absorbance

**QUESTION N° 1 :**

Définir une iso-enzyme et préciser la structure macromoléculaire de chacune des bandes.

**QUESTION N° 2 :**

Quels sont les paramètres de la LDH que l'on souhaite déterminer dans cette expérience ?

Pourquoi faut-il une concentration saturante en coenzyme ?

Calculer le facteur K (Données : coefficient d'absorbance molaire du coenzyme à la longueur d'onde de lecture =  $6300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ).

**QUESTION N° 3 :**

Calculer les  $K_M$  et  $V_{\max}$  des 2 isoenzymes (on suppose que l'erreur sur les mesures expérimentales est nulle). Quelle est celle qui présente la plus forte affinité pour le lactate ?

En déduire les concentrations catalytiques en LDH 1 et 2 dans la cuve réactionnelle, sachant que dans les conditions conventionnelles la réaction est d'ordre zéro par rapport au coenzyme et que la concentration en lactate est égale à 10 fois son  $K_M$ .

**QUESTION N° 4 :**

En supposant un rendement de 100 % en activité LDH pour l'électrophorèse et l'élution, calculer les concentrations catalytiques sériques de LDH 1 et LDH 2 dans les conditions conventionnelles de la question N° 3 (lactate =  $10 K_M$ ).

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

### EXERCICE N° 3

#### ÉNONCÉ

On dissout 15 mg d'un composé A dans 100 mL d'eau distillée.

50 mL de cette solution sont mis en présence de 20 mL d'heptane. On agite jusqu'à obtention de l'équilibre entre les deux phases. On mesure alors les absorbances en cuve de 1 cm à 250 nm pour la phase aqueuse, à 245 nm pour la phase heptanique.

L'absorbance de la phase supérieure à 245 nm est 0,386 ; l'absorbance de la phase inférieure à 250 nm est de 0,278.

Sachant que les coefficients d'absorption molaire de A

- à 250 nm en solution aqueuse est  $760 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$
- à 245 nm dans l'heptane est de  $940 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$

**QUESTION N° 1 :** Quel est le coefficient de partage heptane / eau du composé A ?

**QUESTION N° 2 :** Quelle est la masse molaire de A ?

**QUESTION N° 3 :** Quelle quantité de A exprimée en mg reste dans la phase aqueuse si on extrait 50 mL de la solution initiale de composé A par 2 x 10 mL d'heptane (soit deux extractions successives à l'aide 10 mL d'heptane chacune) ?

**EXERCICE 4**

**ÉNONCÉ**

Un médicament a été administré à un patient selon deux voies : intraveineuse et intramusculaire à une semaine d'intervalle.

Après administration intraveineuse de 300 mg, l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (exprimé en heure) correspond à la fonction :

$$C(\text{mg.L}^{-1}) = 2,4 e^{-0,032.t}$$

Après administration intramusculaire de 600 mg, la fonction qui représente l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps (exprimé en heure) est la suivante :

$$C(\text{mg.L}^{-1}) = 3,9 e^{-0,028.t} - 3,9 e^{-0,89.t}$$

**QUESTION n°: 1**

Calculer la clairance d'élimination plasmatique de ce médicament chez ce patient.

**QUESTION n°: 2**

Calculer le volume apparent de distribution plasmatique.

**QUESTION n°: 3**

Calculer le coefficient de biodisponibilité par voie intramusculaire.

**QUESTION n°: 4**

Calculer la demi-vie apparente d'absorption après injection intramusculaire.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

### EXERCICE N° 5

#### ÉNONCÉ

Le tritium ( ${}^3_1\text{H}$ ) est un isotope radioactif de l'hydrogène, émetteur  $\beta^-$ , de période  $T = 12,3$  ans.

Données :

- constante d'Avogadro :  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique :  $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- 1 an = 365,25 jours

**QUESTION N° 1 :** Ecrire l'équation de désintégration radioactive du tritium en précisant les caractéristiques (nombre de masse, numéro atomique et nom) du noyau obtenu ( ${}^A_Z\text{Y}$ ) et les particules émises. Le noyau  ${}^A_Z\text{Y}$  se trouve à l'état fondamental.

**QUESTION N° 2 :** Calculer, en keV, l'énergie cinétique maximale  $E_{\beta_{\max}}$  emportée par le rayonnement  $\beta^-$ . On donne les masses des atomes  $\mathcal{M}({}^3_1\text{H}) = 3,01605 \text{ u}$  et  $\mathcal{M}({}^A_Z\text{Y}) = 3,01603 \text{ u}$ .

**QUESTION N° 3 :** On dispose d'une solution mère de testostérone tritiée d'activité volumique  $A_{\text{vol}} = 10 \text{ MBq/mL}$ . Quelle dilution doit-on effectuer à partir de la solution mère pour obtenir 1 mL de solution fille dont le comptage, effectué dans un compteur  $\beta$ , fournit une valeur égale à  $1,2 \cdot 10^5$  impulsions par minute (ipm) ? Le rendement du compteur  $\beta$  (rapport du nombre d'ipm sur le nombre de désintégrations par minute) est  $R = 60 \%$ .

**QUESTION N° 4 :** Sachant que l'activité molaire de la testostérone tritiée est  $A_{\text{mol}} = 4,3 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$  et que la masse molaire de la testostérone tritiée est  $M_A = 288,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , quelle masse (en pg) de testostérone tritiée y a-t-il dans 1 mL de solution fille ?

**QUESTION N° 5 :** Combien y a-t-il d'atomes de tritium par molécule de testostérone ?

**QUESTION N° 6 :** Le technicien qui réalise la dilution ingère accidentellement un volume  $V = 5 \mu\text{L}$  de solution mère de testostérone tritiée ( $A_{\text{vol}} = 10 \text{ MBq/mL}$ ). Calculer, en  $\mu\text{Sv}$ , la dose efficace engagée reçue par le technicien.

On donne l'activité en tritium (dans un composé organique) ingérée conduisant à une dose efficace engagée de  $20 \text{ mSv}$  :  $AI_{20} = 4,8 \cdot 10^8 \text{ Bq}$ .

Par définition, la dose engagée à la suite de l'absorption unique d'un radionucléide donné est la dose totale reçue par un individu pendant toute sa vie.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

### Exercice 1

*Les deux parties A et B sont indépendantes.*

#### Partie A

##### **Enoncé et question :**

Soit une solution aqueuse à pH = 10,7 d'un phénol dont la concentration est égale à  $5 \cdot 10^{-4}$  M

Quelle est l'absorbance de cette solution à 324 nm dans une cuve de 1 cm, sachant qu'à cette longueur d'onde le coefficient d'absorption molaire de ce phénol est égal à :

- $850 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  pour la forme ionisée
- $320 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  pour la forme moléculaire.

On donne pK<sub>a</sub> du phénol = 10,0.

#### Partie B

##### **Enoncé et questions :**

On se propose de doser deux molécules (l'acide salicylique et l'acide parahydroxybenzoïque) dans un mélange.

On dispose de solutions étalons à  $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  de chacun de ces acides.

On dilue au 1/100 dans HCl 0,1M les solutions étalons ainsi que la solution du mélange.

On enregistre le spectre UV de ces solutions diluées entre 230 et 320 nm dans des cuves de 1 cm.

A la longueur d'onde  $\lambda_1$ , maximum d'absorption de l'acide salicylique, on note les absorbances :

A <sub>1</sub> S de la solution d'acide salicylique	: 0,271
A <sub>1</sub> P de la solution d'acide parahydroxybenzoïque	: 0,0
A <sub>1</sub> M du mélange	: 0,111

A la longueur d'onde  $\lambda_2$ , maximum d'absorption de l'acide parahydroxybenzoïque, on note les absorbances :

A <sub>2</sub> S de la solution d'acide salicylique	: 0,059
A <sub>2</sub> P de la solution d'acide parahydroxybenzoïque	: 1,061
A <sub>2</sub> M du mélange	: 0,866

1) Calculer les coefficients d'absorption spécifique de chacun des deux acides aux deux longueurs d'onde  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$ .

2) Calculer les concentrations de chacun des deux acides dans le mélange.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

### Exercice 2

#### ENONCE

*Pour tous les tests choisir un risque  $\alpha = 0,05$*

D'après l'enquête nationale périnatale réalisée en France en 2003, on observe à l'heure actuelle une diminution de la durée d'hospitalisation liée à l'accouchement et une augmentation de la médicalisation.

#### Question n° 1 :

Les résultats de l'enquête de 2003 rapportent une durée moyenne de séjours liés aux accouchements de 5,5 jours. Le nombre de jours d'hospitalisation dans une maternité M pour 10 accouchements est donné ci-dessous :

5    8    7    5    10    9    12    4    11    10

Peut-on dire que les séjours liés aux accouchements dans cette maternité sont plus longs que ceux généralement pratiqués en France ?

#### Question n° 2 :

Une petite étude est réalisée, au sein de deux maternités dans la même région, sur un groupe de 30 parturientes pour la maternité n°1 et un groupe de 48 parturientes pour la maternité n°2. Un tiers des parturientes ont une césarienne dans la maternité 1 et un sixième des parturientes ont une césarienne dans la maternité 2, c'est-à-dire 2 fois moins en proportion dans la 2<sup>ème</sup> maternité.

Peut-on conclure que la fréquence des pratiques de césariennes diffère significativement entre les 2 maternités ?

#### Question n° 3 :

L'accouchement en France est particulièrement hyper médicalisé. Le tableau ci-dessous donne le nombre d'accouchements en France et dans 2 autres pays européens en fonction du type d'intervention médicale :

Intervention médicale	Déclenchement	Césarienne	Episiotomie	Aucune
France	200	180	400	220
Pays 1	180	160	330	330
Pays 2	160	140	330	370

- Peut-on dire que le type d'intervention diffère entre le pays 1 et le pays 2 ?
- En regroupant les pays 1 et 2, comparer la proportion d'accouchements sans intervention médicale en France et celle dans les autres pays.

#### Question n° 4 :

On cherche à savoir s'il existe une relation entre le centre (noté x) des différentes classes d'âge des parturientes et le pourcentage obtenu (noté y) de césariennes. Une enquête réalisée en 2001 à grande échelle nous donne les résultats suivants pour 10 classes d'âge :

$$\sum x = 300 \quad \sum y = 200 \quad \sum x^2 = 10000 \quad \sum y^2 = 4200 \quad \sum xy = 6400$$

- a. Déterminer l'équation de la droite de régression de  $y$  en fonction de  $x$ .
- b. La régression est-elle significative ? On donne l'écart-type de la pente  $s_b = 0,071$ .
- c. Déterminer une estimation ponctuelle de la probabilité qu'une femme de 40 ans issue de la population dont l'échantillon est représentatif, ait une césarienne lors de son prochain accouchement.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

### Exercice 3

#### ENONCE

Les informations ci-dessous sont extraites du Résumé des Caractéristiques du Produit du Sifrol® (pramipexole).

**Pharmacodynamie.** Le pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur les récepteurs dopaminergiques D2.

*Essais cliniques dans la maladie de Parkinson :* Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement aux stades précoces et avancés de la maladie de Parkinson a été maintenue pendant 6 mois environ. Dans des études ouvertes de suivi menées sur des périodes de plus de trois ans, il n'y a pas eu de diminution de l'efficacité.

**Pharmacocinétique.** Après administration orale, le pramipexole est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 % et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 1 à 3 heures. La prise concomitante d'aliments ralentit la vitesse d'absorption sans diminuer l'absorption totale. La cinétique du pramipexole est linéaire. Chez l'homme, le taux de liaison du pramipexole aux protéines est très faible (< 20 %) et le volume de distribution est important (400 L). Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé. Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 mL/min et la clairance rénale d'environ 400 mL/min. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

**Question n° 1 :**

Quels sont les différents sous-types de récepteurs correspondant aux récepteurs D2 ? Pour quelle raison stimule-t-on les récepteurs dopaminergiques dans la maladie de Parkinson ?

**Question n° 2 :**

Que signifient les termes « études cliniques contrôlées » et « études ouvertes » ?

**Question n° 3 :**

Quelle est la stratégie d'utilisation des agonistes dopaminergiques selon le stade d'évolution de la maladie de Parkinson ?

**Question n° 4 :**

Comment expliquer la vitesse d'absorption ralentie quand le médicament est pris concomitamment avec des aliments ?

**Question n° 5 :**

Que signifie le fait que la cinétique du pramipexole est linéaire ?

**Question n° 6 :**

Estimer la clairance de filtration glomérulaire rénale du pramipexole. Quels sont les processus subis par ce médicament au niveau du néphron ?

**Question n° 7 :**

Commenter la différence de demi-vie d'élimination entre patients jeunes et âgés. Pour quelle raison une différence était-elle attendue ? Pourquoi n'est-elle pas plus importante ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

### Exercice 4

#### ENONCE

Pour identifier les buveurs excessifs dans une population d'étudiants, on souhaite disposer d'un test prédictif, facile à réaliser en routine.

On décide d'étudier la validité du test des  $\gamma$ -GT. Pour cela, on interroge 608 hommes, venant consulter dans un service hospitalier de Médecine Interne, sur leur consommation de boissons alcoolisées et on dose l'activité enzymatique plasmatique des  $\gamma$ -GT.

Le tableau suivant donne la répartition des sujets en fonction de la distribution des  $\gamma$ -GT et de la consommation de boissons alcoolisées.

$\gamma$ -GT (U/L)	Consommation d'alcool (en g/jour)			TOTAL
	0 - 59	60 - 79	plus de 80	
< 20	256	29	17	302
20 - 39	140	39	23	202
40 - 59	28	10	14	52
> 60	26	10	16	52
TOTAL	450	88	70	608

#### Question n° 1 :

Que pensez-vous de cette façon de procéder pour étudier la validité du test ?

#### Question n° 2 :

Si on considère comme buveurs excessifs les buveurs d'au moins 80 g d'alcool par jour, le pourcentage de buveurs excessifs diffère-t-il selon le niveau de  $\gamma$ -GT ?

#### Question n° 3 :

Si on considère comme test positif, les valeurs de  $\gamma$ -GT supérieures ou égales à 20 U/L, quelles sont la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test ?

#### Question n° 4 :

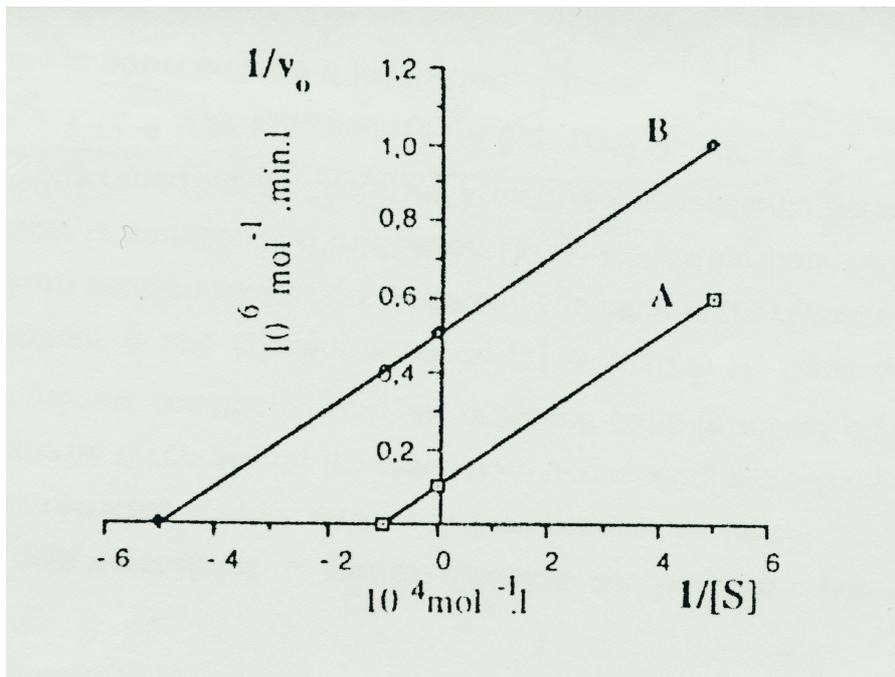
Quels avantages et inconvénients y-a-t-il à choisir plutôt comme test positif les valeurs de  $\gamma$ -GT supérieures ou égales à 40 U/L ? Raisonner en fonction des objectifs de cette étude.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

### Exercice 5

#### ENONCE

La courbe A représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur un substrat S dans des conditions bien définies.



#### Question n° 1 :

- Calculer le  $K_m$  de l'enzyme pour son substrat.
- Calculer la  $V_{max}$ .
- A quoi correspond la pente de cette courbe ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

#### Question n° 2 :

La courbe B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur à une concentration de  $[I] = 8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ . Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier votre réponse.

#### Question n° 3 :

Calculer la constante d'inhibition ( $K_i$ ) de l'inhibiteur pour l'enzyme.

#### Question n° 4 :

- Déterminer  $v_0$  et  $v_{0 \text{ app}}$  pour  $[S]_1 = 0,2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  et pour  $[S]_2 = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ . En déduire le pourcentage d'inhibition. Commenter l'évolution de ce pourcentage lorsque  $[S]$  augmente.
- Démontrer l'équation exprimant le pourcentage d'inhibition en fonction de  $(S)$ ,  $(I)$ ,  $K_M$  et  $K_i$ .

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

### Exercice 1

#### Énoncé :

Pour tous les tests, choisir un risque  $\alpha = 0,05$

Une étude portant sur les facteurs de risque de la maladie de Parkinson a été réalisée sur un échantillon de 120 malades. Ces malades ont été répartis en 2 groupes selon leur score à un test neuropsychologique DRS (Dementia Rating Scale). Le groupe 1 est constitué de malades dont les facultés mentales sont « normales » et le groupe 2 de malades atteints de « démence ».

Un groupe « contrôle » (groupe 3) est constitué de 80 volontaires sains de même âge.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	Groupe 1 Normal	Groupe 2 Démence	Groupe 3 Contrôle
Effectif	65	55	80
Age (en années)*	67,4 ± 7,9	74,7 ± 7,6	69,9 ± 6,5
Pourcentage d'hommes	63,1 %	78,2 %	62,5 %
Durée de la maladie (en années)*	6,5 ± 5,3	7,2 ± 5,4	/
DRS score*	139,5 ± 2,6	107,2 ± 19,0	138,7 ± 3,4
UPDRS** score*	18,6 ± 11,4	28,0 ± 13,1	3,8 ± 1,8

\* moyenne ( $\bar{x}$ ) ± écart-type estimé (s)

\*\* UPDRS Unified Parkinson Disease Rating Scale

#### Questions :

1) L'augmentation apparente du pourcentage d'hommes du groupe 2 par rapport au groupe contrôle est-elle significative ?

2) La durée de la maladie entre les 2 groupes de malades est-elle significativement différente ?

3) Déterminer les intervalles de confiance à 95 % du score UPDRS pour les groupes 1 et 2.

4) Les coefficients de corrélation linéaire  $r$ , entre l'âge du patient et le DRS score pour les 3 groupes sont les suivants : groupe 1 :  $r = -0,16$  ; groupe 2 :  $r = -0,44$  ; groupe 3 :  $r = 0,011$ . Dans quel(s) groupe(s) existe-t-il une corrélation significative ?

5) La présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E (Apo E) constitue un facteur de risque reconnu pour la maladie d'Alzheimer. Pour étudier un éventuel rôle de l'allèle  $\epsilon 4$  chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, les 200 sujets ont été répartis selon le groupe et le type d'allèle de l'Apo E.

Les données sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Allèle Apo E	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
$\epsilon 2$	5	7	8
$\epsilon 3$	48	40	60
$\epsilon 4$	12	8	12

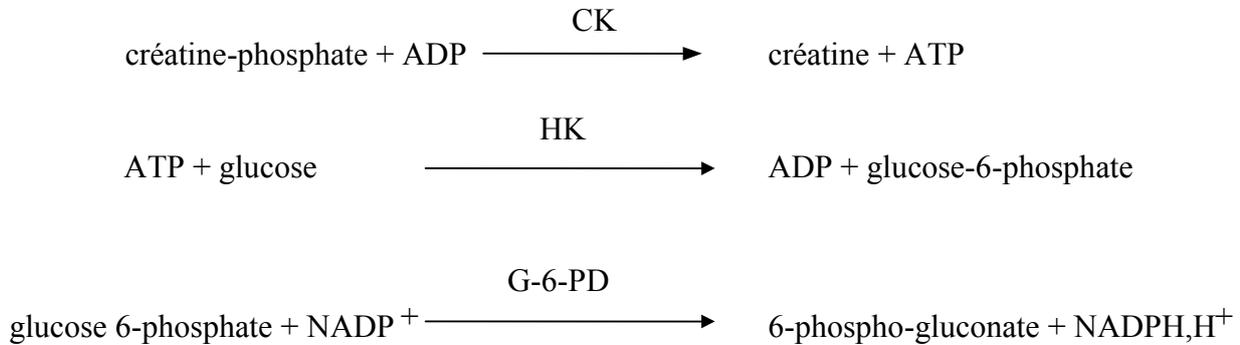
La maladie de Parkinson est-elle liée au type d'allèle du gène de l'apolipoprotéine E ?

# EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

## Exercice 2

### Enoncé :

L'activité enzymatique de la créatine kinase (CK) dans le sérum est dosée selon le principe réactionnel suivant :



HK : hexokinase ; G-6-PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

La vitesse de formation du  $\text{NADPH,H}^+$  est mesurée à pH 6,50 et à 340 nm (coefficient d'absorbance molaire du  $\text{NADPH,H}^+$  =  $6300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ).

Protocole opératoire :

Température : 37 °C.

Introduire dans une cuve en quartz (trajet optique de 1 cm) :

réactif A ..... 2,4 mL

sérum ..... 0,1 mL

Après homogénéisation, le mélange est préincubé 3 min, puis la réaction est déclenchée par :

réactif B ..... 0,5 mL

Après un temps de latence, l'absorbance est lue en continu à 340 nm (pendant 2 minutes).

La variation d'absorbance lue est en valeur absolue de 0,246.

### Questions :

- 1) Quels sont les composés présents dans le mélange des réactifs A et B ? Quelles sont les conditions liées à leur concentration ? Justifier le choix de la longueur d'onde et indiquer le sens de la variation de l'absorbance.
- 2) Quelles sont les conditions à respecter concernant la cinétique réactionnelle pour que la mesure soit validée ?
- 3) Calculer la vitesse initiale en mol/L/min dans la cuve réactionnelle.
- 4) En déduire la concentration catalytique (en U/L et en nkat/L) de la CK dans le sérum.
- 5) La méthode est adaptée sur un automate équipé de cuves réactionnelles dont le trajet optique est de 0,6 cm. Calculer le facteur F de multiplication de la variation d'absorbance par 30 s ( $\Delta A/30 \text{ s}$ ), permettant d'obtenir directement la concentration catalytique d'un sérum en U/L (sachant que le facteur de dilution du sérum dans le milieu réactionnel demeure inchangé). Quelle est la valeur du facteur F permettant d'obtenir les résultats en nkat/L ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

### Exercice 3

Les deux parties A et B sont indépendantes.

#### PARTIE A

##### Enoncé :

L'acide citrique est un acide organique, que l'on notera par convention  $H_3A$ . Il a pour pKa 3,08 - 4,76 - 6,40.

##### Questions :

1) On mélange 75 mL d'une solution aqueuse de cet acide  $10^{-2}$  M avec 25 mL d'une solution tampon imposant à la solution finale un pH de 5,00.

Quelles sont les espèces en solution et leurs concentrations respectives ?

2) On mélange 75 mL d'une solution aqueuse de cet acide  $10^{-2}$  M avec 75 mL de solution d'hydroxyde de sodium  $2 \times 10^{-2}$  M.

Quel est le pH du mélange ?

#### PARTIE B

##### Enoncé et question:

Comment préparer 1 litre de solution tampon 0,4 M de pH 5,5 à 25° C avec de l'acétate de sodium  $CH_3COONa$ , 3  $H_2O$  et de l'acide acétique.

pKa de l'acide acétique à 25°C	= 4,75
Masse molaire de l'acide acétique	= 60 g.mol. <sup>-1</sup>
Densité de l'acide acétique	= 1,04
Masse molaire de l'acétate de sodium, 3 molécules d'eau	= 136 g.mol. <sup>-1</sup>

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

### Exercice 4

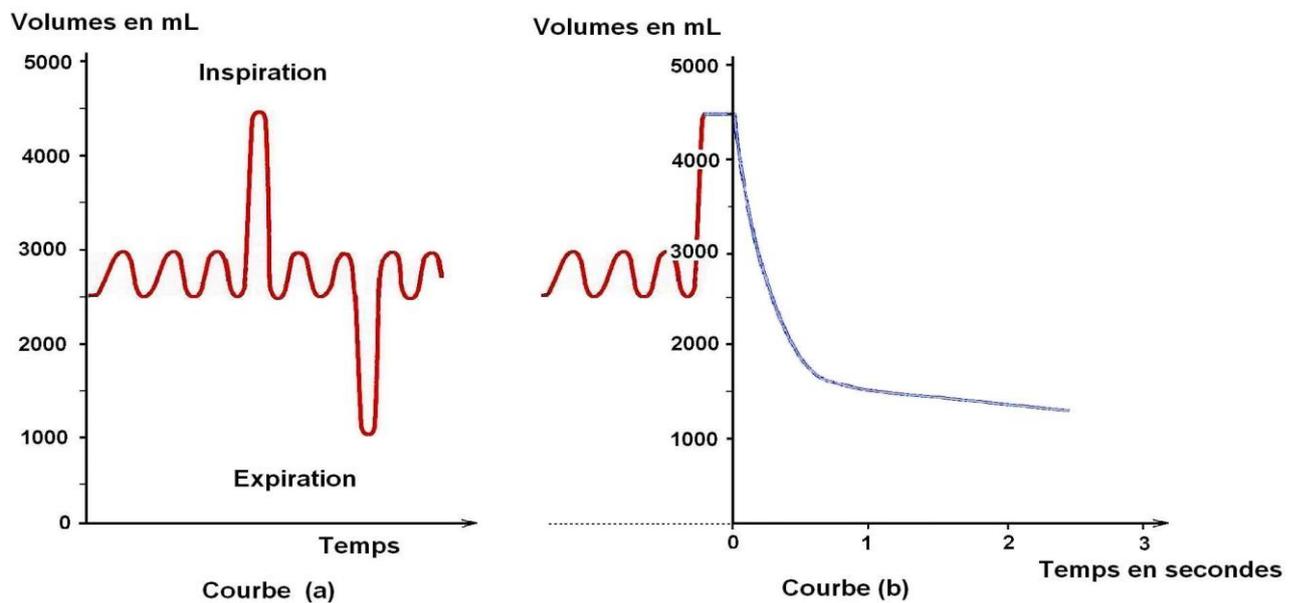
Les deux parties A et B sont indépendantes.

#### PARTIE A

##### Énoncé :

On enregistre au niveau de la mer, les courbes spirométriques (a) et (b) chez un sujet. L'analyse des gaz expirés chez ce même sujet indique des fractions de 16 % pour  $O_2$ , 4 % pour  $CO_2$  et 80 % pour  $N_2$ .

(Le gaz expiré est totalement saturé en vapeur d'eau, ce qui correspond à une pression partielle d'eau de 47 mm de Hg).



##### Questions :

Question N°1 : Définir et déterminer graphiquement VC (Volume Courant), VRE (Volume de Réserve Expiratoire), VRI (Volume de Réserve Inspiratoire), VEMS (Volume d'Expiration Maximal en une Seconde), CV (Capacité vitale). Calculer le rapport de Tiffeneau.

Question N°2 : Calculer les pressions partielles dans le gaz expiré de l' $O_2$ , du  $CO_2$ , de l' $N_2$  dans les conditions standard (BTPS : Body Temperature and Pressure Saturated).

## Partie B

### Énoncé :

On a mesuré sur du sang artériel, la pression partielle en oxygène, l'hémoglobine et la saturation en oxygène, pour un patient A et un patient B.

Patient A.       $SgA\ pO_2 = 85\ \text{mmHg}$   
                     $SgA\ \text{Oxyhémoglobine} / \text{Hémoglobine totale} (SaO_2) = 0,95$   
                    (H)  $Sg\ \text{Hémoglobine} = 70\ \text{g/L}$

Patient B.       $SgA\ pO_2 = 55\ \text{mmHg}$   
                     $SgA\ \text{Oxyhémoglobine} / \text{Hémoglobine totale} (SaO_2) = 0,85$   
                    (H)  $Sg\ \text{Hémoglobine} = 150\ \text{g/L}$

On donne :

- pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine : 1,34 mL d'oxygène par g d'hémoglobine
- solubilité de l'oxygène dans le sang : 0,03 mL  $O_2/L/mmHg$  de  $pO_2$

### Question :

Lequel de ces deux patients est le plus hypoxémique ? Justifier votre réponse.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

### Exercice 5

#### Enoncé :

Suite à l'administration en perfusion intraveineuse pendant quinze heures d'une solution aqueuse de Z à la dose de 75 mg/h, le dosage de Z dans les prélèvements plasmatiques a donné les valeurs suivantes :

Temps	Concentrations
2,5 h	8,620 mg.L <sup>-1</sup>
5 h	12,800 mg.L <sup>-1</sup>
7,5 h	15,388 mg.L <sup>-1</sup>
10 h	17,020 mg.L <sup>-1</sup>
12,5 h	17,800 mg.L <sup>-1</sup>
15 h	18,000 mg.L <sup>-1</sup>
16 h	13,642 mg.L <sup>-1</sup>
19 h	5,939 mg.L <sup>-1</sup>
24 h	1,485 mg.L <sup>-1</sup>

#### Questions :

- 1) Considérant l'état d'équilibre à la fin de la perfusion atteint, calculer la clairance plasmatique totale de Z, la constante de vitesse d'élimination  $k_e$ , la demi-vie  $t_{1/2}$  et le volume apparent de distribution Vd.
- 2) Quelle quantité de Z aurait-il fallu injecter en intraveineuse directe (IVD) pour obtenir immédiatement la concentration d'équilibre obtenue lors de cette perfusion ?
- 3) A quelle vitesse aurait-il fallu perfuser la solution de Z pour obtenir une concentration à l'équilibre égale à 25 mg. L<sup>-1</sup>
- 4) Une étude de biodisponibilité de Z administrée en comprimé dosé à 200 mg, par rapport à l'administration en IVD de la même dose de Z a permis de calculer la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de Z après administration orale unique.  
 $SSC_{VO} = 40 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$   
Calculer la biodisponibilité absolue de Z en comprimé.  
(La SSC en IVD sera calculée à partir des paramètres obtenus lors de la perfusion).

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 1

#### ENONCE

Le 26 avril 1986 un réacteur de la centrale nucléaire de Tchernobyl s'emballe et explose. Le panache ainsi rejeté dans l'atmosphère a disséminé des radionucléides importants sur le plan sanitaire tels que l'iode 131 et le césium 137.

Données :

- constante d'Avogadro :  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique :  $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- 1 an = 365,25 jours
- numéro atomique de quelques éléments :

Z	51	52	53	54	55	56
Symbole	Sb	Te	I	Xe	Cs	Ba
Nom	antimoine	tellure	iode	xénon	césium	baryum

#### QUESTION N° 1 :

L'iode 131 est un émetteur  $\beta^-$  de période radioactive  $T = 8,0$  jours qui se désintègre selon l'équation :



Y représente le noyau formé dans son état fondamental.

- Préciser le nombre de masse A, le numéro atomique Z et le nom du noyau Y.
- Calculer, en MeV, l'énergie cinétique maximale  $E_{\beta_{\max}^-}$  emportée par le rayonnement  $\beta^-$ .  
On donne les masses des atomes  $M({}_{53}^{131}\text{I}) = 130,906114 \text{ u}$  et  $M({}_Z^A\text{Y}) = 130,905072 \text{ u}$  et l'énergie  $E_\gamma = 0,364 \text{ MeV}$  du rayonnement  $\gamma$  émis lors du retour à l'état fondamental du noyau Y.
- Calculer la constante radioactive  $\lambda$ , en  $\text{j}^{-1}$ , de l'iode 131. Donner sa signification physique.
- L'activité de l'iode 131 rejetée lors de l'explosion de Tchernobyl est évaluée à  $A_0 = 1,76 \cdot 10^9 \text{ GBq}$ . Au bout de combien de jours cette activité est-elle devenue inférieure à 1 Bq ?

#### QUESTION N° 2 :

Le césium 137 est également un émetteur  $\beta^-$  mais de période radioactive  $T = 30,1$  ans. La contamination des sols à la suite de l'explosion est principalement due à ce radionucléide. Selon le comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements atomiques (UNSCEAR), une surface d'aire  $S = 10\,000 \text{ km}^2$  de territoire de l'ex-Union Soviétique a été contaminée en 1986 avec du césium 137 produisant une radioactivité surfacique de  $555 \text{ kBq} \cdot \text{m}^{-2}$ .

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 1 (suite)

- a) Calculer le nombre de noyaux de césium 137 qui correspondent à une activité de 555 kBq.
- b) Calculer la masse, en kg, de césium 137 qui a été déposée sur les territoires contaminés de l'ex-Union Soviétique d'aire  $S = 10\,000\text{ km}^2$ .
- c) Si on suppose que la décroissance radioactive est la seule cause de décontamination et qu'il n'y a pas de nouvel apport de césium 137, au bout de combien d'années la radioactivité surfacique des territoires contaminés passera-t-elle de  $555\text{ kBq.m}^{-2}$  à  $37\text{ kBq.m}^{-2}$ , limite inférieure de contamination selon l'UNSCEAR.
- d) Après ingestion accidentelle, le césium 137 se répartit de manière homogène dans tout l'organisme. Sachant que la constante d'élimination effective est  $\lambda_e = 0,01007\text{ j}^{-1}$  chez un adulte, calculer la période biologique (en jours) du césium pour l'organisme entier.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

### Exercice 1

#### ENONCE

Une vaste étude épidémiologique X s'est intéressée à neuf facteurs de risque ou de protection des maladies cardiovasculaires dans 52 pays. Dans cette étude, 12 500 sujets atteints de maladies cardiovasculaires et 15 000 sujets sains ont été inclus.

Pour 3 des facteurs étudiés, on constate :

- un tabagisme régulier présent chez 27 % des sujets sains et 45 % des sujets atteints de maladie cardiovasculaire ;
- une hypertension présente chez 22 % des sujets sains et 39 % des sujets atteints de maladie cardiovasculaire ;
- une consommation quotidienne de fruits et légumes présente chez 42 % des sujets sains et 36 % des sujets atteints de maladie cardiovasculaire.

#### QUESTION N°1

De quel type d'étude s'agit-il ? Justifier. Préciser les principaux avantages et les principaux inconvénients de ce type d'étude.

#### QUESTION N°2

Quelle est la prévalence du tabagisme et de l'hypertension dans la population étudiée ?

#### QUESTION N°3

Quelle est la force de l'association entre la maladie cardiovasculaire et chaque facteur considéré (tabagisme, hypertension, consommation de fruits et légumes) dans la population étudiée ?

Calculer seulement la valeur ponctuelle de la mesure d'association (sans intervalle de confiance) et préciser le sens de l'association.

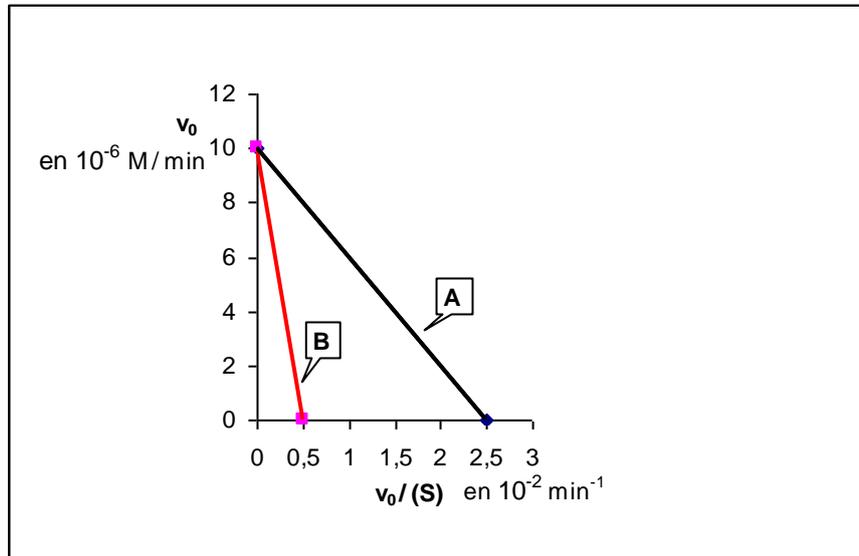
Quelle condition doit être respectée pour pouvoir conclure sur l'existence d'une association entre facteur de risque et maladies cardiovasculaires ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 2

#### ENONCE

La droite A est une représentation des variations de la vitesse initiale d'une réaction catalysée par une enzyme E en présence de concentrations variables de son substrat S, le reste des conditions opératoires étant parfaitement défini.



#### QUESTION N° 1 :

- A partir de l'équation de Michaelis, démontrer l'équation de la droite A. En déduire les expressions de la pente de la droite et des intersections avec les axes des ordonnées et des abscisses.
- Calculer la vitesse maximale correspondant à la concentration d'enzyme des conditions opératoires.
- Calculer la constante de Michaelis de l'enzyme pour son substrat.

La droite B est une représentation des variations de la vitesse initiale de la même réaction dans les mêmes conditions opératoires mais en présence d'un inhibiteur I dont la concentration est de  $16 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ .

#### QUESTION N° 2 :

- Quel est le type d'inhibition le plus probable ? (justifier votre réponse)
- Calculer les constantes de dissociation et d'affinité de l'inhibiteur pour l'enzyme.
- En partant de l'expression  $v_0 / (E)_t$  et en exprimant  $v_0$  et  $(E)_t$  en fonction des concentrations des entités enzymatiques dont elles dépendent (E et/ou ES et/ou EI et /ou ESI...), démontrer l'équation de Michaelis s'appliquant à ce type d'inhibition.

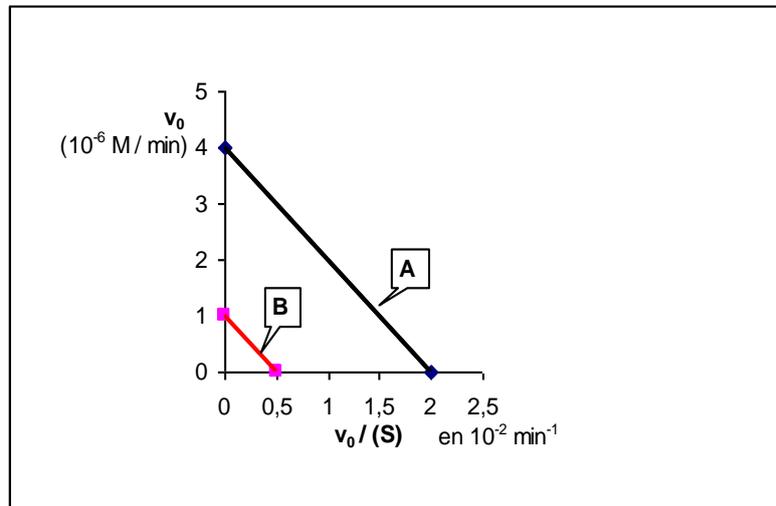
NB : la démonstration sera faite en prenant l'hypothèse de l'équilibre rapide pour la formation des complexes entre l'enzyme et le substrat ou l'inhibiteur.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

### Exercice 2

#### ENONCE

La droite A est une représentation des variations de la vitesse initiale d'une réaction catalysée par une enzyme E en présence de concentrations variables de son substrat S, le reste des conditions opératoires étant parfaitement défini.



#### QUESTION N°1 :

- partir de l'équation de Michaelis, démontrer l'équation de la droite A. En déduire les expressions de la pente de la droite et des intersections avec les axes des ordonnées et des abscisses.
- Calculer la constante de Michaelis de l'enzyme pour son substrat.

La droite B est une représentation des variations de la vitesse initiale de la même réaction dans les mêmes conditions opératoires mais en présence d'un inhibiteur I dont la concentration est de  $3 \cdot 10^{-5}$  M.

#### QUESTION N°2 :

- Quel est le type d'inhibition le plus probable ? (justifier votre réponse)
- Calculer la constante de dissociation de l'inhibiteur pour le complexe enzyme-inhibiteur.
- Démontrer l'expression donnant le degré d'inhibition pour ce type d'inhibiteur et calculer sa valeur pour une concentration en substrat égale à  $4 \cdot 10^{-4}$  M et  $20 \cdot 10^{-4}$  M. Commenter.
- En partant de l'expression  $v_0/(E)_t$  et en exprimant  $v_0$  et  $(E)_t$  en fonction des concentrations des entités enzymatiques dont elles dépendent (E et/ou ES et/ou EI et/ou ESI...), démontrer l'équation de Michaelis s'appliquant à ce type d'inhibition.

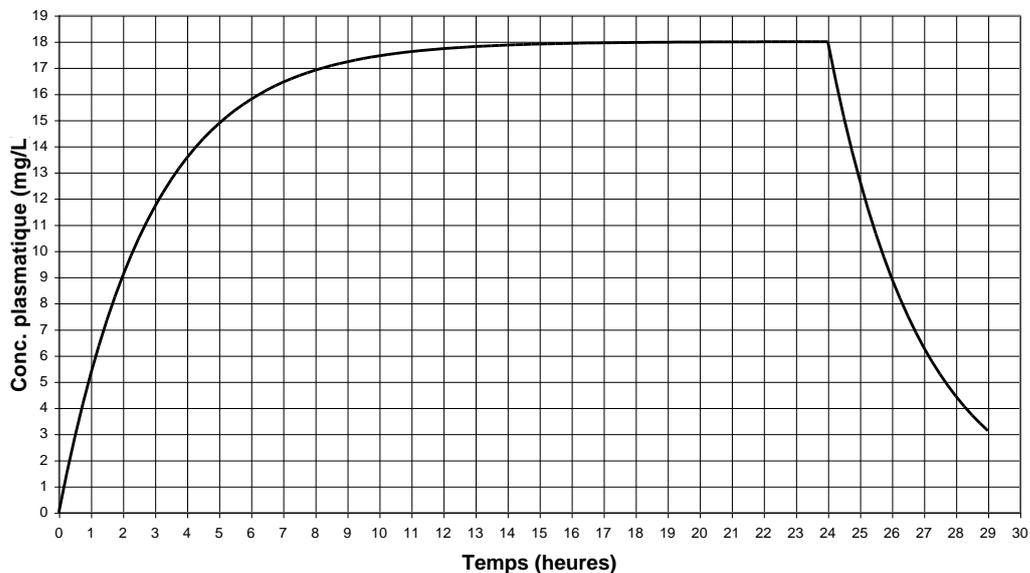
NB : la démonstration sera faite en prenant l'hypothèse de l'équilibre rapide pour la formation des complexes entre l'enzyme et le substrat ou entre l'enzyme et l'inhibiteur.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 3

#### ENONCE

Le graphe ci-dessous représente les concentrations d'un médicament, M, chez un patient traité par perfusion intraveineuse continue pendant 24 heures. La dose totale administrée a été de 2 g. Les urines ont été recueillies durant les quatre dernières heures de perfusion. La concentration en médicament sous forme inchangée dans ce recueil a été de 453 mg/L pour un recueil d'urine de 180 mL.



#### QUESTION N°1 :

Calculer la clairance d'élimination et le volume de distribution plasmatiques de M chez ce patient.

#### QUESTION N°2 :

Commenter la valeur du volume de distribution en indiquant ce que l'on peut penser de la pénétration intracellulaire de ce médicament dans l'organisme.

#### QUESTION N°3 :

Calculer la clairance rénale de M chez ce patient.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 3 (suite)

#### QUESTION N°4 :

Déterminer l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques correspondant aux intervalles de temps suivants :

- a) fin de perfusion à l'infini
- b) fin de perfusion à 4 heures après la fin de la perfusion.

#### QUESTION N°5 :

Calculer la quantité de médicament présent dans l'organisme :

- a) à la fin de la perfusion ( $t = 24$  heures)
- b) 4 heures après la fin de la perfusion ( $t = 28$  heures)

#### QUESTION N°6 :

Calculer la quantité de médicament éliminée dans les urines pendant les 4 heures suivant la fin de la perfusion.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

### Exercice 3

#### ENONCE

500 mg du médicament M, médicament éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et dont le pourcentage de fixation à l'albumine est de 80 %, sont administrés par voie intraveineuse à Monsieur G.

Le tableau correspondant aux concentrations plasmatiques en fonction du temps est donné ci-dessous :

Temps (h)	Concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ )
0,083	59,0
0,25	40,0
0,5	25,0
0,75	18,6
1,0	15,1
1,5	10,0
2,0	8,0
2,5	6,6
3,0	5,2
3,5	4,2
4,0	3,4

#### QUESTION N° 1

Déterminer la demi-vie terminale d'élimination ( $t_{1/2\beta}$ ) et la demi-vie de distribution ( $t_{1/2\alpha}$ ).

#### QUESTION N° 2

Calculer l'aire sous la courbe.

#### QUESTION N° 3

Sachant que la clairance d'élimination correspondant à ces données est de  $8,7 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ , calculer le volume de distribution des concentrations en fonction du temps correspondant à la phase d'élimination.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

### Exercice 3 (suite)

#### QUESTION N° 4

Monsieur G est admis en réanimation. Les cliniciens souhaitent administrer le médicament M de façon réitérée. En ne tenant compte que de la demi-vie terminale d'élimination, quel est l'intervalle de temps maximal entre deux administrations sachant que les concentrations thérapeutiques correspondent à la fourchette de 10 à 64  $\mu\text{g/mL}$  ?

#### QUESTION N° 5

Quelle serait la vitesse de perfusion continue pour obtenir une concentration moyenne de 30  $\mu\text{g/mL}$  ?

#### QUESTION N° 6

Sachant que le débit sanguin hépatique est égal à 90 L/h, calculer le coefficient d'extraction hépatique du médicament M.

#### QUESTION N° 7

Un médicament B administré de façon concomitante au médicament M, entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque. Quelles sont les conséquences sur la clairance totale et la demi-vie d'élimination du médicament M ?

#### QUESTION N° 8

Lors du séjour de Monsieur G en réanimation, une diminution de l'albuminémie est observée. Quelles sont les conséquences sur la clairance et le volume de distribution du médicament M ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 4

#### ENONCE

On dispose :

- d'une solution d'acide formique 0,5 M
- d'une solution d'acide acétique 0,5 M
- d'une solution d'hydroxyde de potassium 0,2 M
- d'une solution d'acide chlorhydrique 0,2 M

$$\text{pKa } \text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^- = 4,75$$

$$\text{pKa } \text{HCOOH}/\text{HCOO}^- = 3,75$$

#### QUESTION N°1 :

On ne mélangera que deux de ces solutions. Comment préparer 500 mL de solution tampon décimolaire de  $\text{pH} = 3,50$  ?

#### QUESTION N°2 :

Soit A cette solution tampon.

Quelles sont les concentrations molaires respectives de chacune des formes constitutives du tampon ?

#### QUESTION N°3 :

Définir la capacité tampon.

#### QUESTION N°4 :

Quelle est la capacité tampon vis à vis des ions hydroxydes, de la solution A ?

#### QUESTION N°5 :

Quelle quantité, en mole, de base forte doit-on ajouter à 100 mL de la solution A pour obtenir la valeur limite du pH, acceptable pour ce tampon ?

#### QUESTION N°6 :

Si la concentration de la solution de base forte est 0,10 M, quel sera en mL le volume de la solution à introduire pour répondre à la question 5) ? Quel sera le volume final de la solution ? Quel est le pH ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

### Exercice 4

#### ENONCE

Le tampon TRIS est constitué de Tri (hydroxy-méthyl) aminométhane, noté  $\text{RNH}_2$  et de son acide conjugué, noté  $\text{RNH}_3^+$  ;  $\text{pK}_a(\text{RNH}_3^+/\text{RNH}_2) = 8,10$ .

#### QUESTION N° 1

Pour quelle valeur de pH la solution a-t-elle la même capacité tampon vis à vis des ions  $\text{H}_3\text{O}^+$  et des ions  $\text{OH}^-$  ?

#### QUESTION N° 2

Un tampon TRIS de concentration  $0,10 \text{ mol.L}^{-1}$  a un pH de 7,40. Calculer les concentrations de  $\text{RNH}_2$  et  $\text{RNH}_3^+$  en solution.

#### QUESTION N° 3

Une réaction enzymatique a lieu dans une solution tampon TRIS  $0,10\text{M}$  dont le pH initial est de 7,40. Elle libère  $0,01 \text{ mol.L}^{-1}$  d'ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Calculer le pH de la solution à la fin de la réaction.

#### QUESTION N° 4

Quel serait le pH, si la même réaction enzymatique avait lieu dans l'eau pure ?

#### QUESTION N° 5

Quelle concentration d'ions  $\text{H}_3\text{O}^+$ , la réaction enzymatique devrait-elle libérer pour que le pH de la solution tampon TRIS de la question 2) devienne égal à 7,10 ?

#### QUESTION N° 6

Si l'on suppose que l'enzyme a été introduite dans le tampon sous la forme de 5 mL de solution d'enzyme ajoutée à 100 mL de solution tampon TRIS de pH égal à 7,40, calculer, en mg, la quantité d' $\text{H}_3\text{O}^+$  produite pour amener le pH à 7,10.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

### Exercice 5

#### ENONCE

Pour tous les tests choisir un risque  $\alpha = 0,05$ .

On étudie l'effet de 2 médicaments A et B sur la concentration d'une enzyme. 100 sujets ont été répartis par tirage au sort en 2 groupes de traitement de 50 sujets.

Les résultats de la mesure des concentrations de l'enzyme, exprimées en U/L, avant et après traitement par les 2 médicaments sont les suivants :

	Médicament A		Médicament B	
	Avant	Après	Avant	Après
Moyenne	15,6	14,2	16,2	14,8
Variance estimée	7,3	6,8	8,5	6,4

#### QUESTION N°1 :

Doit-on remettre en cause le tirage au sort au vu de ces données ?

#### QUESTION N°2 :

Le coefficient de corrélation entre la mesure avant traitement et la mesure après traitement, calculé pour l'ensemble des 100 sujets, est égal à 0,68. Est-il judicieux de s'intéresser à la variation  $\Delta$  (après – avant) de la concentration de l'enzyme ?

#### QUESTION N°3 :

L'effet (baisse de la concentration de l'enzyme) des 2 médicaments est-il significatif ? Les estimations des variances de  $\Delta$  pour les 2 groupes A et B sont respectivement 7,8 et 8,6.

#### QUESTION N°4 :

On constate que 28 sujets du groupe A et 16 sujets du groupe B ont présenté des effets secondaires légers. Y a-t-il une différence significative entre les 2 médicaments vis-à-vis des effets indésirables ?

#### QUESTION N°5 :

En tenant compte des résultats obtenus aux questions 3 et 4, quel est à votre avis le traitement à privilégier ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

### Exercice 5

#### ENONCE

Pour tous les tests, choisir un risque  $\alpha = 0,05$ .

Un essai bicentrique de pharmacologie a été réalisé chez 24 patients ayant reçu une greffe rénale et traités par polychimiothérapie incluant du Cellcept®. Douze patients étaient inclus dans chaque centre. Un des objectifs de cet essai était d'étudier la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (AMP) qui est le métabolite actif de ce médicament.

Des cinétiques plasmatiques d'AMP étaient réalisées au 7<sup>ème</sup> jour (J7) et au 30<sup>ème</sup> jour (J30) après la transplantation. Pour chaque cinétique, la surface sous la courbe (SSC) était déterminée par la méthode des trapèzes.

Les rapports SSC/dose observés à J7 et J30 chez les patients inclus dans un des deux centres (centre A) sont rapportés dans le tableau suivant :

Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SSC/dose à J7 (mg.h.L <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	21,40	16,07	30,59	31,34	16,51	26,35	23,83	24,03	35,08	12,62	24,88	32,66
SSC/dose à J30 (mg.h.L <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	44,85	25,54	40,77	37,18	13,65	31,48	19,49	33,35	49,10	19,12	31,59	55,58

#### QUESTION N°1

Les rapports moyens SSC/dose observés à J7 et J30 dans ce centre diffèrent-ils significativement ?

#### QUESTION N°2

A J7, le poids corporel de chaque patient a été relevé. La moyenne obtenue chez les 24 patients était 65,45 kg avec un écart type estimé de 12,28 kg. Déterminer l'intervalle de confiance à 99 % du poids moyen de ces patients.

#### QUESTION N°3

Le coefficient de corrélation linéaire (calculé à J7 en prenant en compte les 24 patients) entre la clairance apparente et le poids corporel est 0,45. La clairance apparente et le poids sont-ils indépendants ?

#### QUESTION N°4

Dans le centre B, le rapport moyen SSC/dose observé à J7 est égal à 28,2 mg.h.L<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup> avec un écart type estimé de 11,3 mg.h.L<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup>.

- La variabilité inter-patient de SSC/dose est-elle significativement différente, à J7, dans les deux centres ?
- Les rapports moyens SSC/dose observés à J7 dans les deux centres, diffèrent-ils significativement ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

**Enoncé :**

Une forme gélule d'un médicament est administrée à la dose de 480 mg. La pharmacocinétique de cette forme orale répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui traduit les variations de la concentration plasmatique (mg/L) en fonction du temps (heures) est :

$$C_t = 62 \times e^{-0,098t} - 62 \times e^{-0,16t}$$

Après l'administration IV bolus d'une dose de 240 mg de ce même principe actif la pharmacocinétique répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui rend compte des variations de la concentration en fonction du temps est :  $C_t = 15 \times e^{-0,098t}$ .

**QUESTIONS :**

- 1) Calculer la demi-vie d'élimination, la clairance plasmatique totale, le volume de distribution et la biodisponibilité absolue de cette forme gélule.
- 2) La constante d'élimination rénale ( $K_r$ ) étant égale à  $0,007h^{-1}$ , déterminer la clairance rénale de ce médicament. L'élimination biliaire étant négligeable, calculer la clairance métabolique.
- 3) Si le médicament était administré par perfusion IV, quelle devrait être la vitesse de perfusion pour atteindre une concentration à l'équilibre ( $C_{eq}$ ) de 20 mg/L ? Calculer la dose de charge pour atteindre immédiatement cette  $C_{eq}$ .
- 4) L'intervalle thérapeutique de ce médicament est compris entre 10 et 30 mg/L. A quel temps, après une première administration IV bolus de 300 mg, devra-t-on réinjecter le médicament ?
- 5) Le taux de fixation de ce médicament aux protéines plasmatiques est de 10 %, la métabolisation est essentiellement hépatique et le débit sanguin hépatique des patients est, généralement, de 1,2 L/min. La clairance métabolique hépatique est-elle dépendante du débit sanguin hépatique ?

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD**

**Les deux parties sont indépendantes.**

**PARTIE A :****Enoncé :**

Pour doser la pénicilline (acide faible) dans une solution injectable titrant 1000 unités.mL<sup>-1</sup>, on extrait 10 mL de solution par de l'acétate d'amyle, après acidification sans variation de volume. Le coefficient de partage acétate d'amyle /eau de la pénicilline est égal à 15,0.

**Questions :**

- 1) Calculer la quantité de pénicilline restant en phase aqueuse ainsi que la quantité de pénicilline extraite et le rendement de l'extraction si on utilise un volume d'acétate d'amyle de 1 mL.
- 2) Qu'en serait-il si on utilisait 10 mL d'acétate d'amyle ?
- 3) Quel serait le rendement de l'extraction si on pratiquait deux extractions successives de 5 mL d'acétate d'amyle chacune.

**PARTIE B :****Enoncé :**

Pour contrôler la teneur en principe actif Z dans un lot de comprimés, de teneur théorique 100 mg, on adopte le protocole suivant :

on prélève 10 comprimés que l'on pèse, la masse des 10 comprimés est de 3,056 g. On les pulvérise. Une quantité de 0,2981 g de poudre est introduite dans une fiole jaugée de 100 mL ; on ajoute 75 mL d'eau distillée et 5 mL d'acide chlorhydrique 2 M. Après agitation, on complète à 100 mL avec de l'eau distillée. Soit A cette solution.

A un millilitre de cette solution A, on ajoute 0,1 mL d'acide chlorhydrique M et on complète à 100 mL. Soit B cette solution. On en mesure l'absorbance à 316 nm dans une cuve de 1 cm.

**Questions :**

- 1) L'absorbance mesurée est de 0,225, quelle est la teneur moyenne en mg de Z d'un comprimé ? (Coefficient d'absorbance molaire de Z : 4580, masse molaire de Z : 206,2 g.mol.<sup>-1</sup>).
- 2) Le lot est-il conforme ? Justifier votre réponse.
- 3) Quelles sont les hypothèses faites pour réaliser ce dosage ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

**Enoncé :**

La glutamate déhydrogénase (GLDH) catalyse la réaction suivante :



On veut mesurer le  $K_m$  de la GLDH pour  $\text{NH}_4^+$ . Pour ce faire, on se place dans des conditions où la vitesse initiale  $v_0$  de la réaction est d'ordre zéro par rapport à l' $\alpha$ -cétoglutarate et au NADPH. L'évolution de la vitesse initiale (mesurée par la consommation du NADPH exprimée en variation d'absorbance ( $\Delta DO/\text{min}$ ) à 340 nm en fonction de concentrations croissantes en  $\text{NH}_4^+$  est représentée par les valeurs ci-dessous.

$\text{NH}_4^+$ (mM)	$\Delta DO/\text{min}$
1	0,14
2	0,26
4	0,43
8	0,65
10	0,72
20	0,93

**QUESTIONS :**

1 - Pourquoi choisit-on des conditions d'ordre zéro pour l' $\alpha$ -cétoglutarate et le NADPH et quelle en est la conséquence logique pour le choix de leur concentration (en unités  $K_m$ ) ?

2 - Calculer le  $K_m$  de la GLDH pour l'ion ammonium et la  $V_{\text{max}}$  de la réaction.  
(coefficient d'extinction molaire du NADPH à 340 nm =  $6300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )

3 - Tracer la courbe  $v_0 = f(S)$  et définir sur cette courbe les zones d'application de la vitesse initiale, soit au dosage d'une concentration en substrat, soit à la détermination d'une concentration catalytique. Argumenter votre réponse.

On veut définir les conditions conventionnelles permettant de doser la concentration catalytique de la GLDH au cours de sa purification à partir de mitochondries hépatiques.

4 - Donner un ordre de grandeur des concentrations en  $\text{NH}_4^+$ ,  $\alpha$ -cétoglutarate et NADPH permettant de se situer en conditions optimales (on considère que  $[S]$  est négligeable devant  $K_m$  pour  $[S] < 0,1 K_m$  et inversement que  $K_m$  est négligeable devant  $[S]$  pour  $[S] > 10 K_m$ ) ;  
 $K_m \alpha$ -cétoglutarate = 0,45 mM ;  $K_m$  NADPH = 0,012 mM).

5 - La constante catalytique de la GLDH pour l'ion ammonium est  $10100 \text{ min}^{-1}$ .

- En déduire la concentration en enzyme dans le milieu réactionnel correspondant aux données du tableau ci-dessus et le poids d'enzyme pur contenu dans ce milieu réactionnel (masse moléculaire de la GLDH = 300 kDa ; volume du milieu réactionnel = 0,5 mL).
- Quels sont les autres termes utilisés pour désigner la constante catalytique ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

**Enoncé :**

Quelques études cliniques publiées suggèrent une relation entre état dépressif et concentrations de vitamine B12 et de folates. Cette relation a été étudiée dans un essai clinique prospectif incluant 115 patients traités pendant 6 mois. A l'entrée dans l'étude, les patients ont été évalués au moyen de l'échelle de dépression d'Hamilton en 17 items (HDRS-17), la concentration sérique de vitamine B12 et la concentration érythrocytaire de folates ont été mesurées.

Tous les tests seront effectués pour un risque  $\alpha = 0,05$ .

**QUESTIONS****Question 1 :**

La moyenne et l'écart-type estimés de la concentration sérique de vitamine B12 mesurée avant traitement étaient respectivement égaux à 347,2 pmol/L et 103,4 pmol/L dans le groupe des 40 patients non-répondeurs. Chez les répondeurs, la moyenne et l'écart-type estimés de la concentration sérique de vitamine B12 mesurée avant traitement étaient respectivement égaux à 440,0 pmol/L et 180,2 pmol/L. Les patients répondeurs présentent-ils une concentration initiale moyenne de vitamine B12 plus élevée que les non-répondeurs ?

**Question 2 :**

L'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne des concentrations initiales en folates était  $410 \pm 26$  nmol/L dans le groupe des patients non-répondeurs. Dans le groupe des répondeurs, cet intervalle de confiance était :  $445 \pm 20$  nmol/L. Comparer les concentrations moyennes initiales chez les répondeurs et les non-répondeurs.

**Question 3 :**

Le calcul du coefficient de corrélation  $r$  entre la concentration initiale de vitamine B12 et la diminution du score d'Hamilton après 6 semaines de traitement a conduit à  $r = 0,25$ . Existe-t-il une corrélation significative entre la concentration initiale de vitamine B12 et la diminution du score d'Hamilton ?

**Question 4 :**

Afin d'affiner l'analyse des résultats de cet essai clinique, la réponse au traitement a été classée en 3 catégories : pas de réponse, réponse partielle, réponse complète. Le tableau de contingence suivant rapporte les résultats obtenus après 6 mois de traitement en fonction de la prise en charge médicale.

	Pas de réponse (n = 40)	Réponse partielle (n = 34)	Réponse complète (n = 41)
Patient hospitalisé	9	8	1
Traitement médicamenteux classique	11	15	18
Traitement médicamenteux classique + interview structurée hebdomadaire avec un psychiatre	20	11	22

Comparer la réponse au traitement en fonction de la prise en charge médicale.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD**

**Question 5 :**

Le tableau suivant présente la distribution des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) mesuré à l'inclusion dans l'essai chez chaque patient.

Intervalle IMC	Effectif de patients répondeurs	Effectif de patients non-répondeurs
[15 ; 20[	1	5
[20 ; 25[	35	13
[25 ; 30[	29	17
[30 ; 35[	10	5

Comparer l'IMC chez les répondeurs et les non-répondeurs.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

## Enoncé :

On souhaite préparer une solution tampon A dans laquelle une molécule YH serait ionisée à 30 %. On donne  $pK_{a_{YH/Y^-}} = 5,30$

## QUESTIONS :

- 1) Calculer le pH de cette solution tampon A.
- 2) Pour préparer cette solution tampon A, on dispose d'une solution aqueuse 0,20 M d'acide acétique (solution B) et d'acétate de sodium trihydraté cristallisé. Quelle masse de ce sel faut-il ajouter à 100 mL de la solution B pour obtenir cette solution A ? (on négligera la variation de volume).  
 $pK_{a_{CH_3COOH/CH_3COO^-}} = 4,75$   
*masse molaire de  $CH_3COONa, 3H_2O = 136 \text{ g.mol}^{-1}$*
- 3) Quelle est la molarité du tampon A ainsi préparé ?
- 4) Quelle est son osmolarité ?
- 5) Quelle quantité de protons ou d'ions  $OH^-$  doit-on ajouter à 5 mL de solution tampon A pour qu'une molécule YH soit ionisée à 50 % ?
- 6) Comment préparer à partir de la solution B (acide acétique à 0,20 M) et de l'acétate de sodium trihydraté cristallisé, 250 mL d'une solution tampon acétique 0,20M de pH = 5,30 ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

**Enoncé :**

On se propose de purifier la glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) à partir d'un extrait brut **A** de *B. subtilis*. Pour tester le degré de purification après chaque étape, on détermine l'activité spécifique. La mesure de l'activité enzymatique est réalisée dans une cuve de 2 cm de trajet optique. Le volume réactionnel total est de 2 mL et tous les substrats de la réaction sont en concentration saturante pour l'enzyme.

NB : vos résultats seront exprimés en prenant comme unités : le litre, le gramme, la minute et pour les quantités catalytiques l'unité **U**. La valeur du coefficient d'extinction molaire du NADPH à 340 nm est de  $6300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

**QUESTIONS :**

**Question 1 :** écrire la réaction catalysée par la G6PDH et donner le principe de la détermination de l'activité enzymatique.

La mesure de l'activité enzymatique de l'extrait brut **A** est effectuée à partir d'une prise d'essai contenant 0,1 mg de protéines totales. La variation d'absorbance lue à 340 nm pendant 5 min d'incubation est de 0,300.

**Question 2 :**

- calculer la concentration catalytique de la G6PDH dans la cuve réactionnelle.
- en déduire l'activité spécifique de la G6PDH dans l'extrait brut **A**.

La 1<sup>ère</sup> étape de purification est une chromatographie d'affinité sur une phase stationnaire greffée par du glucose 6-phosphate. Elle permet d'obtenir un éluat **B** contenant l'activité G6PDH. La mesure de l'activité enzymatique de l'éluat **B** est effectuée sur une prise d'essai contenant 1 $\mu$ g de protéines totales. La variation d'absorbance lue à 340 nm pendant 1 min d'incubation est de 0,358 dans le même type de cuve.

**Question 3 :** calculer le degré de purification de la G6PDH par l'étape de chromatographie d'affinité.

L'éluat **B** est analysé par électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS) et de mercaptoéthanol. Après migration et révélation une seule bande est observée de masse moléculaire apparente 80 kDa. L'analyse de l'éluat **B** en conditions non dénaturantes par chromatographie d'exclusion sur gel se traduit par la présence d'un seul pic de masse moléculaire apparente 320 kDa.

**Question 4 :**

- quels sont les rôles du SDS et du mercaptoéthanol lors de l'électrophorèse ?
- interpréter les résultats de ces 2 analyses.
- calculer l'activité moléculaire spécifique de la G6PDH.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

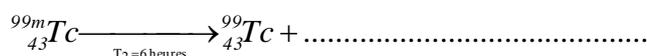
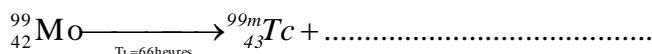
## Enoncé :

Pour réaliser une exploration scintigraphique on injecte au patient un élément radioactif, le technétium 99 métastable ( $^{99m}_{43}\text{Tc}$ ), dont la période physique est égale à 6 heures.

Ce technétium est produit grâce à un générateur renfermant du molybdène 99 ( $^{99}_{42}\text{Mo}$ ) dont la période radioactive est égale à 66 heures. Le molybdène est fixé de manière covalente sur un support solide (colonne) ; après transformation isobarique, le  $^{99m}\text{Tc}$  formé n'est plus fixé sur la colonne, il est récupéré à volonté par élution de la colonne avec une solution de NaCl 0,9 % tandis que le molybdène reste sur la colonne.

## QUESTIONS :

1) Compléter les réactions de filiation radioactive en précisant le ou les types de rayonnements émis :



2) Calculer en  $\text{s}^{-1}$  les constantes radioactives du molybdène  $\lambda_1$  et du technétium  $\lambda_2$ .

3) Un générateur renferme au temps initial  $t_0 = 0$  une activité  $a_0 = 4,00 \cdot 10^9 \text{ Bq}$  de  $^{99}\text{Mo}$  et ne contient pas à cet instant de  $^{99m}\text{Tc}$

- Quel est le nombre d'atomes  $N_0$  de  $^{99}\text{Mo}$  dans le générateur au temps  $t_0$  ?
- Quelle est l'activité du molybdène au temps  $t = 72 \text{ h}$ , le générateur n'ayant pas été élué entre  $t_0$  et  $t_0 + 72 \text{ h}$  ?
- Quelle est l'activité du molybdène au temps  $t = 72 \text{ h}$ , le générateur ayant été élué 2 fois entre  $t_0$  et  $t_0 + 72 \text{ h}$ , à  $t = 24 \text{ h}$  et à  $t = 48 \text{ h}$  ?

4) Quelle est l'activité du technétium dans l'éluat (tout le technétium formé est supposé élué) lors d'une première élution au temps  $t = 24 \text{ h}$  ?

On rappelle que le nombre d'atomes  $N_2$  de technétium à l'instant  $t$  (origine  $t_0$ ) est donné par la relation :

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

où les quantités  $N_0, \lambda_1, \lambda_2$  ont été définies dans les questions précédentes.

5) Après cette première élution, l'activité du technétium dans la colonne devenue nulle à 24 heures juste après l'élution, ré-augmente, passe par un maximum puis décroît.

- Au bout de combien de temps (en h) après cet instant  $t = 24 \text{ h}$ , aura-t-on un maximum d'activité du technétium ?
- Quelle sera la valeur de cette activité du technétium si on élue alors la colonne ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

**Enoncé :**

Afin d'étudier les mécanismes d'interaction pharmacocinétique entre deux médicaments X et I, un volontaire sain a reçu une dose de 100 mg de X (bolus intraveineux) puis, deux jours plus tard, une perfusion continue de I pendant laquelle de nouveau 100 mg de X ont été injectés (bolus iv). Le tableau ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques de X administré seul ou en association avec I.

	ASC (mg/mL x min)	fu	Qe (mg)	T1/2 (hrs)
X seul	1,06	0,11	97	6,5
X en association	1,79	0,31	95	33,4

Avec : ASC, aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps ; fu, la fraction libre plasmatique ; Qe, quantité totale éliminée dans les urines sous forme inchangée ; T1/2, temps de demi-vie d'élimination.

**QUESTIONS :**

- 1- Calculer la clairance totale d'élimination, le volume de distribution du médicament X en l'absence (CL et Vd) et en présence de I (CL' et Vd').
- 2- Calculer la clairance rénale et la clairance de filtration glomérulaire de X en l'absence et en présence de I (en faisant l'hypothèse que le débit de filtration glomérulaire du patient est lors des deux explorations égal à 120 mL/min).
- 3- Quel mécanisme X subit-il au niveau rénal : filtration glomérulaire, réabsorption ou sécrétion tubulaire ?
- 4- Par quel(s) mécanisme(s) I modifie-t-il la pharmacocinétique de X au niveau de son élimination rénale ?
- 5- Commenter la différence du volume de distribution de X en l'absence ou en présence de I.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

**Enoncé :**

Une cohorte de 200 patients de plus de 35 ans et à haut risque de diabète de type 2 a été suivie pendant une année. On a observé 30 patients (groupe 1) ayant eu des complications graves, les autres patients de la cohorte constituant le groupe 2. A l'entrée dans la cohorte, la glycémie des patients GL (mmol.L<sup>-1</sup>) a été dosée.

Les moyennes et les écart-types estimés sont les suivants :

	$\bar{x}$	$s_x$
Groupe 1	8,9	0,8
Groupe 2	7,8	1,2

**QUESTIONS :**

1 – La moyenne de la glycémie est-elle plus élevée chez les patients ayant eu des complications graves ? (risque  $\alpha = 0,01$ )

2 – Les sujets ont été classés en fonction de la glycémie GL (mmol.L<sup>-1</sup>) et de l'indice de masse corporelle IMC (kg.m<sup>-2</sup>). Le tableau de contingence est donné ci-dessous :

GL \ IMC	> 30	20 – 30	< 20
> 8	46	18	10
6,7 – 8	32	28	12
< 6,7	22	14	18

La glycémie et l'indice de masse corporelle varient-ils indépendamment ? (risque  $\alpha = 0,05$ )

3 – A l'entrée dans la cohorte, on a mesuré la pression artérielle diastolique Pa des patients. La moyenne obtenue chez les 30 patients ayant eu des complications est égale à 105 mmHg avec un écart-type estimé de 10 mmHg.

Existe-t-il une corrélation linéaire entre la glycémie GL et la pression artérielle diastolique Pa chez les patients ayant eu des complications graves ? (risque  $\alpha = 0,01$ ). On donne  $\sum Pa \times GL = 28155$ . (En raison des effectifs des 2 groupes, on utilisera l'écart-type estimé.)

4 – On désire étudier une nouvelle stratégie de traitement du diabète de type 2. Pour cela, on dose la glycémie (mmol.L<sup>-1</sup>) avant le début du protocole (série A) et 3 mois après (série B) chez 8 sujets tirés au sort parmi les 30 patients ayant eu des complications. Les résultats obtenus sont les suivants :

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8
A	8,9	8,2	7,8	7,9	9,1	9,2	8,7	9,5
B	8,6	8,0	8,1	7,8	9,3	8,8	8,7	9,2

Déterminer l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne des différences de glycémie avant et après. Conclure.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

**Enoncé :**

La thyroïde a pour principale fonction de synthétiser les hormones thyroïdiennes. La première étape de cette synthèse est la captation des iodures à l'aide d'une pompe à iodure ; la deuxième étape est l'organification de ces iodures. Il est possible d'explorer cette fonction chez l'homme par la méthode scintigraphique en injectant par voie intraveineuse des iodures radioactifs ( $^{123}\text{I}$ ).

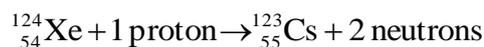
Le taux de captation est déterminé en mesurant la quantité d'iode fixée dans la thyroïde.

L'organification est explorée en réalisant un «test de chasse» au perchlorate de potassium. L'administration de perchlorate, isostère de l'iode, 5 heures après l'injection de l'iode 123 ne doit pas chasser de la thyroïde l'iode 123 qui est censé être immobilisé par organification. On admettra donc qu'un déplacement de plus de 50% de l'iode 123 est le signe d'un déficit de l'organification.

Données : période physique de l'iode 123 :  $T = 13$  heures  
 nombre Avogadro :  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

**Questions :****Question N°1**

L'iode 123 est un élément radioactif produit dans un cyclotron par irradiation d'une cible de Xénon 124 à l'aide de protons ; il se produit la réaction nucléaire suivante :



Le Césium 123 ( ${}_{55}^{123}\text{Cs}$ ) produit se transforme en Xénon 123 ( ${}_{54}^{123}\text{Xe}$ ), qui lui-même se transforme en Iode 123 ( ${}_{53}^{123}\text{I}$ ). Sachant que ni le Césium 123, ni le Xénon 123 ne sont des émetteurs de rayonnements  $\beta^+$ ,

- Ecrire les réactions de ces transformations
- Quel est le rayonnement électromagnétique émis lors de ces transformations ?

**Question N°2**

Pour réaliser cet examen scintigraphique, le médecin prescrit une activité de 3,70 MBq d'iode 123. Quelle activité, exprimée en MBq, le pharmacien doit-il prévoir, sachant que la préparation est effectuée 2 heures avant injection ?

**Question N°3**

Au temps  $t_0$  le patient reçoit l'activité de 3,70 MBq.

- Calculer la masse d'iode 123 injectée au patient, exprimée en picogrammes (pg).
- Au temps  $t_0 + 5$  heures, la mesure de la radioactivité dans la thyroïde est réalisée : le résultat est 283 kBq. Calculer le taux de captation par la thyroïde exprimé en pourcentage.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD**

**Question N°4**

Au moment de la scintigraphie ( $t_0+5$  heures), où l'activité mesurée est de 283 kBq, le patient reçoit une dose de perchlorate de potassium. Une nouvelle mesure de la radioactivité est réalisée 2 heures après l'administration de perchlorate.

Le médecin conclut à un déficit de l'organification car le déplacement de l'iode a été de 60 %.

Quelle est la radioactivité mesurée 2 h après l'administration de perchlorate ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

### Enoncé :

La société ABC a développé un nouveau kit enzymo-immunologique (Kit E) pour le dosage d'un médicament X. Elle souhaite valider ce kit par comparaison à une technique de référence. La technique de référence choisie est la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS).

### **Questions :**

- 1) Douze échantillons de plasma surchargés à des concentrations théoriques connues sont dosés par les 2 méthodes. Les résultats sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Concentrations de X (en mg/L) mesurées par LC/MS et Kit enzymo-immunologique dans des échantillons de plasma surchargés.

Ech n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>KIT</b>	20,5	45,6	18,2	23,6	45,2	48,3	35,5	31,2	25,2	28,4	32,5	28,3
<b>LC/MS</b>	25,2	43,2	18,2	15,7	47,2	40,2	30,2	30,2	26,2	24,2	30,2	30,4

Les concentrations obtenues par ces 2 méthodes sont-elles significativement différentes au risque 5 % ?

- 2) La comparaison entre les 2 méthodes est ensuite réalisée à partir d'échantillons sanguins collectés chez 12 patients traités par le médicament X. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Concentrations de X (en mg/L) mesurées par LC/MS et Kit enzymo-immunologique dans des échantillons de plasma issus de patients traités par X.

Ech n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>KIT</b>	28,0	61,0	68,4	25,7	52,8	43,2	64,5	73,5	59,8	62,7	29,6	48,6
<b>LC/MS</b>	20,1	26,5	44,8	28,0	37,5	29,2	26,1	41,9	50,7	45,1	13,7	20,8

2.1. La surestimation apparente observée avec le kit E est-elle significative au risque de 5 % ?

2.2. Afin d'étudier la répartition des différences en fonction des concentrations, représenter graphiquement, à partir des données du tableau 2, la différence  $d$  en fonction de la concentration mesurée par LC/MS.

$$d = (\text{concentration mesurée avec le kit E} - \text{concentration mesurée par LC/MS}).$$

2.3. Déterminer l'équation de la droite  $d = f(\text{concentration par LC/MS})$ . Existe-t-il une relation entre la surestimation apparente et la concentration de référence ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

**Énoncé :**

On compare les caractéristiques de la molécule d'estradiol marquée soit au tritium ( ${}^3_1H$  de période  $T = 12,3$  ans) soit à l'aide d'un isotope radioactif de l'iode ( ${}^{125}_{53}I$  de période  $T = 60$  jours) en vue de son utilisation dans un radioimmunos dosage d'estradiol.

**QUESTION 1**

Calculer l'activité d'une mole de  ${}^3_1H$ .

On donne le nombre d'Avogadro :  $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

**QUESTION 2**

Calculer l'activité d'une mole de  ${}^{125}_{53}I$

**QUESTION 3**

Sachant qu'il est possible de fixer six atomes  ${}^3_1H$  ou un atome  ${}^{125}_{53}I$  par molécule d'estradiol, en déduire l'activité molaire maximale de l'estradiol marqué à  ${}^3_1H$  et l'activité molaire maximale de l'estradiol marqué à  ${}^{125}_{53}I$

**QUESTION 4**

On effectue un marquage à l'aide de  ${}^3_1H$  et un marquage à l'aide de  ${}^{125}_{53}I$ .

Les préparations (d'activité molaire maximale) obtenues à l'issue de l'un ou de l'autre des deux marquages ont une concentration radioactive de 37 MBq/mL, calculer la concentration molaire de chacune des deux solutions d'estradiol marqué à  ${}^3_1H$  ou à  ${}^{125}_{53}I$ .

**QUESTION 5**

Au cours du radioimmunos dosage d'estradiol, on introduit dans chaque tube 18000 ipm (impulsions par minute) d'estradiol marqué (d'activité molaire maximale). Quelles sont les masses (en pg) des produits marqués à  ${}^3_1H$  ou à  ${}^{125}_{53}I$  qui correspondent à cette activité ?

On suppose que l'efficacité de comptage est la même pour  ${}^3_1H$  ou  ${}^{125}_{53}I$  :  $E = 0,60$ .

On donne la masse molaire de l'estradiol marqué à  ${}^3_1H$  :  $M_A = 284 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$  et la masse molaire de l'estradiol marqué à  ${}^{125}_{53}I$  :  $M_A = 396 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

**QUESTION 6**

En supposant que le marquage ne modifie pas l'immunoréactivité de l'estradiol, quelle molécule marquée (à  ${}^3_1H$  ou à  ${}^{125}_{53}I$ ) est-il préférable d'utiliser dans le radioimmunos dosage ? Pourquoi ?

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD****Enoncé :**

L'administration IV bolus d'une dose de 150 mg d'un médicament chez un patient A conduit, après dosage à partir du plasma, à une cinétique bicompartimentale d'équation :

$$C_t = 0,45 \times e^{-0,285t} + 0,62 \times e^{-0,018t} \text{ avec } C_t \text{ en mg/L et } t \text{ en heure.}$$

On sait par ailleurs que ce médicament présente une liposolubilité élevée, qu'il est éliminé à 5 % sous forme inchangée dans les urines, que son métabolisme est essentiellement hépatique, qu'il se fixe sur l'albumine.

Chez un patient B, toujours après IV bolus de 150 mg, on obtient l'équation suivante :

$$C_t = 0,42 \times e^{-0,26t} + 0,58 \times e^{-0,0085t}$$

Le sujet B présente une albuminémie diminuée et une baisse du taux du complexe prothrombinique, par rapport au patient A.

**Questions :**

- 1) Pour les deux patients déterminer la clairance plasmatique totale et la demi-vie plasmatique à la phase d'élimination. Calculer le volume de distribution du compartiment central (ou volume de distribution initial) et la constante d'élimination (kel) pour le patient A.
- 2) Comment peut-on expliquer la différence de demi-vie d'élimination entre les deux patients ?
- 3) Quelles modifications de dose s'imposent chez le patient B par rapport à celle du patient A ? Justifier votre réponse.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

**Enoncé :**

Pour tous les tests, choisir un risque  $\alpha = 0,05$ .

Dans le cadre d'une enquête sur le suivi des malades traités pour asthme, une étude a été réalisée sur un échantillon aléatoire de 32 sujets asthmatiques. Les variables retenues pour cette étude sont :

- le sexe (F ou M) et l'âge (ans) du patient
- la gravité clinique : asthme intermittent ou persistant léger (A1) ; asthme persistant modéré ou sévère (A2)
- la capacité pulmonaire vitale CPV (L)
- le volume expiratoire maximum par seconde VEMS (L)
- la pression partielle en oxygène PaO<sub>2</sub> et la pression partielle en gaz carbonique PaCO<sub>2</sub> dans le sang artériel (mm Hg).

Les résultats avant traitement sont donnés dans le tableau, ci-dessous.

Patient	Sexe	Age (ans)	Gravité	CPV (L)	VEMS (L)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)
12	F	30	A1	4,7	2,2	88	34
14	F	24	A1	3,3	2,5	77	31
17	F	29	A1	2,8	2,4	74	29
19	F	32	A1	2,6	2,2	63	36
27	F	25	A1	2,8	2,3	76	33
31	F	34	A1	3,2	2,0	76	32
32	F	38	A1	3,6	1,8	78	29
1	M	25	A1	4,4	3,6	80	32
4	M	49	A1	3,6	0,8	77	30
10	M	37	A1	3,7	1,1	63	38
15	M	34	A1	3,1	1,4	69	22
18	M	42	A1	3,2	2,3	71	35
21	M	31	A1	4,0	1,3	80	31
22	M	47	A1	1,6	0,7	76	33
24	M	19	A1	2,4	2,0	77	27
25	M	20	A1	4,2	2,7	78	31
30	M	35	A1	3,3	2,4	68	31
2	F	29	A2	3,0	2,4	80	27
5	F	34	A2	2,4	2,1	67	37
6	F	33	A2	2,8	2,1	74	32
7	F	53	A2	2,6	1,4	60	36
9	F	46	A2	2,3	1,5	77	31
20	F	36	A2	2,1	2,6	75	31
23	F	30	A2	3,8	3,1	74	30
26	F	57	A2	1,3	1,8	66	34
28	F	52	A2	1,5	0,9	80	32
3	M	35	A2	4,0	2,0	80	33
8	M	50	A2	3,8	3,0	52	43
11	M	50	A2	3,5	0,5	78	35
13	M	57	A2	3,2	1,4	80	32
16	M	25	A2	4,4	2,3	80	32
29	M	28	A2	3,8	1,7	74	31

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

Questions :

- 1) Construire le tableau de contingence avec le caractère **homme/femme** en ligne et la gravité clinique **A1/A2** en colonne. Vérifier que la gravité clinique de la maladie ne dépend pas du sexe du patient.
  
- 2) La capacité pulmonaire vitale de référence est de 4,3 L pour un homme. La CPV moyenne observée des hommes est-elle inférieure à cette valeur de référence ?
  
- 3) La pression partielle en oxygène est normalement de 80 à 100 mm Hg et la pression artérielle en gaz carbonique de 35 à 45 mm Hg dans le sang artériel.  
Déterminer, pour les hommes, l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne de la PaO<sub>2</sub> et celui de la moyenne de la PaCO<sub>2</sub>. Conclure.
  
- 4) Le volume expiratoire maximum par seconde dépend de la gravité clinique de la maladie, du sexe et de l'âge du patient.  
Déterminer l'équation de la droite de régression du VEMS en fonction de l'âge pour les 9 sujets **femme** présentant un symptôme clinique **A2**.  
Sur cet échantillon, calculer le coefficient de corrélation linéaire entre les deux variables VEMS et âge. Ces deux variables sont-elles liées ?

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD**

**Enoncé :****Question N° 1 :**

Le fluor 18,  $^{18}_9\text{F}$ , est un isotope radioactif émetteur d'un rayonnement  $\beta^+$ .

Ecrire la réaction de désintégration de cet isotope.

Quel rayonnement secondaire à cette émission  $\beta^+$  sera utilisé pour la détection de cet isotope ?

Données : extrait de la classification périodique :

**Question N° 2 :**

L'activité d'une source de  $^{18}\text{F}$  est mesurée au cours du temps ; les résultats sont les suivants :

Temps (minutes)	0	180
Activité (MBq)	80	25,7

Calculer la constante radioactive  $\lambda$  et la période T de  $^{18}\text{F}$ .

**Question N° 3 :**

Le  $^{18}\text{F}$  sert à la préparation de médicaments radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire.

Un des médicaments radiopharmaceutiques, parmi les plus utilisés, est le 2( $^{18}\text{F}$ )Fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{FDG}$ ). Il permet d'analyser le métabolisme du glucose dans les cancers, en cardiologie et dans diverses pathologies du cerveau.

Pour rechercher un cancer pulmonaire, on injecte 185 MBq de  $^{18}\text{FDG}$  à un malade. Il faut prévoir un délai de deux heures et demie entre la préparation industrielle du médicament radiopharmaceutique et son utilisation au centre hospitalier.

- A quelle activité, exprimée en MBq, cette injection correspond-elle au moment de sa préparation industrielle ?
- Quelle masse de  $^{18}\text{FDG}$  sera injectée au malade, sachant que la masse molaire du  $^{18}\text{FDG}$  est de  $181 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ?

Donnée : nombre d'Avogadro  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

**Question N° 4 :**

Lors de la fabrication du  $^{18}\text{FDG}$ , on utilise des écrans de plomb pour se protéger du rayonnement électromagnétique mono-énergétique produit.

On admet que la loi de transmission du flux énergétique  $\Phi$  en fonction de l'épaisseur  $x$  d'écran traversé est exponentielle.

- Sachant qu'une épaisseur de plomb de 1 cm laisse passer 24 pour 100 du flux énergétique incident, calculer le coefficient d'atténuation linéaire  $\mu$  du plomb.
- Pour protéger le préparateur, on veut que 95 pour 100 du flux énergétique soit absorbé par l'écran. Quelle épaisseur de plomb faudra-t-il utiliser ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

**Enoncé :**

L'étude cinétique de l'activité d'une enzyme (masse moléculaire = 25000 Da) en fonction de la concentration en substrat [S], en présence de concentrations fixées (I) =  $10^{-6}$  M d'un inhibiteur non compétitif (A) et d'un inhibiteur compétitif (B) est réalisée.

Les résultats de ces mesures sont donnés dans le tableau suivant :

[S] x $10^{-6}$ M	$v_0$ (A) $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$	$v_0$ (B) $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$
2	5,7	4,0
2,5	6,66	5,0
3,3	8	6,25
5	10	8,33
10	13,33	12,5

NB : les vitesses sont ici rapportées au poids d'enzyme (mg) contenu dans le volume réactionnel.

1 – Déterminer graphiquement  $K_m$  et  $V_{max}$  (en  $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ ) du système enzyme-substrat en présence des inhibiteurs A et B.

2 – Déterminer les caractéristiques du système enzyme-substrat ( $K_m$  et  $V_{max}$ ) en l'absence de tout effecteur.

3 – Calculer les constantes de dissociation des complexes EI des 2 types d'inhibiteurs.

4- a) Calculer la constante catalytique ( $k_{cat}$ ) de l'enzyme en absence d'inhibiteur.

b) Que devient cette valeur en présence de l'inhibiteur compétitif ? Commenter.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD**

**Énoncé :**

L'acétylcholinestérase (EC 3.1.1.7) est purifiée à partir d'un homogénat de torpille électrique. A chaque étape de la purification, on dose la concentration catalytique (U/mL) et la concentration en protéines totales. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Étape de purification	Volume (mL)	protéines (mg/mL)	concentration catalytique (U/mL)
Homogénat	150	600	12
précipitation par (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	10	300	150
Affinité (éluat)	20	6	51

**Questions**

1 - Calculer l'activité spécifique de chaque fraction, ainsi que les rendements et degrés de purification pour l'ensemble de la purification.

Le Km de l'enzyme pour son substrat est de 0,30 mM. Pour mesurer les concentrations catalytiques du tableau ci-dessus, chaque fraction est préalablement diluée au 1/1000<sup>ème</sup>, le temps de mesure est de 1 min et les conditions du dosage (dans les conditions conventionnelles retenues pour la définition de l'unité d'activité enzymatique) sont telles que

90 % des sites actifs de l'enzyme  $\left[ \frac{(ES)}{(E)_t} = 0,9 \right]$  sont occupés par le substrat acétylcholine.

2 – Quelle doit être la concentration en acétylcholine (en mM et en unités Km) dans les conditions du dosage?

3 –

- Calculer pour la 2<sup>ème</sup> étape de purification (précipitation par (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) la vitesse initiale (v<sub>0</sub>) mesurée dans le milieu réactionnel. Quelle serait la Vmax ?
- En déduire, après 1 min d'incubation, la concentration résiduelle en substrat (en mmol/L et en unités Km).
- Calculer la vitesse (v) correspondant à cette concentration et l'exprimer en % de la vitesse initiale (v<sub>0</sub>) mesurée. Commenter.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD**

**Enoncé :**

Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de la péfloxacin (Péflacine®), les propriétés pharmacocinétiques suivantes sont indiquées :

« Après administration orale de 400 mg de péfloxacin, le coefficient de biodisponibilité est de 90 %.

La concentration sérique maximale après une administration intraveineuse unique de 400 mg, à la fin de la perfusion (1 heure), est de l'ordre de 4 µg/mL.

La demi-vie sérique d'élimination est d'environ 12 heures. Après une administration répétée de 400 mg toutes les 12 heures par perfusion IV de 1 heure, on obtient, après la 9<sup>ème</sup> administration, des concentrations sériques maximales d'environ 10 µg/mL.

Le volume de distribution est d'environ 1,7 L/kg.

La métabolisation hépatique est importante. Les deux principaux métabolites sont la péfloxacin déméthylée (ou norfloxacin) et la péfloxacin-N-oxyde. Les modifications de la pharmacocinétique de la péfloxacin se sont traduites chez le sujet cirrhotique, par une diminution importante de la clairance plasmatique du médicament, entraînant une augmentation importante de la demi-vie d'élimination (multipliée par 4). »

- 1) Citer les médicaments susceptibles de diminuer la biodisponibilité de la péfloxacin administrée par voie orale. Préciser le mécanisme d'interaction.
- 2) a) Calculer la clairance d'élimination plasmatique de la péfloxacin pour un patient de 70 kg.  
b) A partir de la valeur obtenue, calculer la concentration plasmatique à la fin d'une perfusion de 1 heure de 400 mg (dose unique) administrée à ce patient.
- 3) Quelles seront les concentrations maximales observées après la 9<sup>ème</sup> administration ?
- 4) En faisant l'hypothèse que le volume de distribution de la péfloxacin n'est pas modifié chez le sujet cirrhotique, calculer la concentration plasmatique attendue à la fin d'une perfusion de 1 heure de 400 mg (dose unique) administrée à un sujet cirrhotique de 70 kg.
- 5) La péfloxacin possède-t-elle des métabolites actifs (justifier) ?

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD****Enoncé :**

a) On désire préparer 100 mL d'une solution aqueuse tampon ammoniacale de  $\text{pH} = 9,0$  en utilisant 10 mL de solution molaire de  $\text{NH}_3$ ,  $v_1$  mL de solution molaire de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et de l'eau distillée. Soit  $T_1$  cette solution tampon.

b) On désire préparer 100 mL d'une solution aqueuse tampon ammoniacale de  $\text{pH} = 9,0$  en utilisant 10 mL de solution molaire de  $\text{NH}_3$ ,  $v_2$  mL de solution molaire de  $\text{HCl}$  et de l'eau distillée soit  $T_2$  cette solution tampon.

**Question 1 :**

Calculez  $v_1$  et  $v_2$  ;  $\text{p}K_a \text{NH}_4^+/\text{NH}_3 = 9,25$ .

**Question 2 :**

Quelles sont les molarités des solutions tampons ammoniacales  $T_1$  et  $T_2$  ?

**Question 3 :**

Quelle est l'osmolarité de chacune des solutions  $T_1$  et  $T_2$  ?

**Question 4 :**

Peut-on utiliser une de ces 2 solutions  $T_1$  ou  $T_2$  pour tamponner à  $\text{pH} = 6,00$  une solution d'ions métalliques de  $\text{pH} = 1,00$  ? Expliciter clairement votre réponse.

**Question 5 :**

Quel volume de tampon  $T_1$  doit-on utiliser pour amener 10 mL d'une solution chlorhydrique de  $\text{pH} = 2,00$  à  $\text{pH} = 8,75$  ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

**Les deux parties sont indépendantes**

**PARTIE A**

**Enoncé :**

On veut doser un médicament A par chromatographie liquide dans un soluté buvable, après extraction.

On traite dans les mêmes conditions, quatre solutions étalons de A titrant respectivement 5,0 – 10,0 – 20,0 et 30,0 mg.L<sup>-1</sup>. Chaque extractum est obtenu à partir de 1 mL de solution étalon et 10 mL de solvant organique non miscible à l'eau. Une aliquote de cet extractum est injecté sur la colonne chromatographique. Les résultats obtenus sont les suivants :

Etalon mg.L <sup>-1</sup>	Surface du pic A
5	10 000
10	20 000
20	40 000
30	60 000

Le soluté buvable traité dans les mêmes conditions, à raison de 0,5 mL de soluté et de 5 mL de solvant organique présente une surface de pic A = 30 000.

**Questions :**

1. Comment peut-on expliquer que la surface du pic A soit proportionnelle à la concentration des solutions étalons ?
2. Quelle est la concentration en A du soluté buvable ? Quelles hypothèses devez-vous faire pour affirmer la validité de la concentration du soluté buvable trouvée ?

**PARTIE B**

**Enoncé:**

Deux solutés A et B sont séparés sur une colonne de chromatographie de 10 cm de longueur. Le papier de l'enregistreur déroule à une vitesse de 2,5 mm.min<sup>-1</sup>. Les distances de rétention des deux solutés sont respectivement de  $d_{R_A} = 3,5$  cm et  $d_{R_B} = 4,1$  cm.

**Questions :**

- 1) Quelle doit être l'efficacité minimale de la colonne pour que les deux solutés soient correctement séparés ? Préciser les hypothèses faites.
- 2) La distance de rétention d'un soluté n'ayant aucune affinité pour la phase stationnaire est de 1,0 cm. Quelle est la vitesse linéaire de la phase mobile ?
- 3) Quels sont les facteurs de rétention de A et B ? Quelle est la sélectivité sur la colonne ?