

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1991

EXERCICE N° 1 (30 points)

ÉNONCÉ

Après injection intra-veineuse de 100 mg d'un principe actif ayant une distribution monocompartimentale, on dispose des données suivantes :

- volume de distribution : 40 litres,
- demi-vie d'élimination : 8 heures (mesure plasmatique),
- dans les 48 heures qui ont suivi, le patient a émis 2 500 ml d'urines dont la concentration en principe actif est égale à 25 mg/l, on considère que l'excrétion urinaire est totale ($Q_u \infty$ est atteint).

QUESTION

Calculer :

- la concentration plasmatique initiale théorique (C_0),
- la constante d'élimination k_e ,
- la clairance totale du principe actif,
- la clairance rénale du principe actif.

EXERCICE N° 2 (10 points)

ÉNONCÉ

On se propose de calculer la masse sanguine d'un malade à l'aide d'hématies marquées au ^{51}Cr . On injecte au temps 0 et sous un volume de 1 ml, 0,585 g d'hématies radiomarquées dont l'activité par gramme est de 41 560 000 cpm.

La radioactivité de 1 ml de sang prélevé après 15 minutes est de 7 901 cpm.

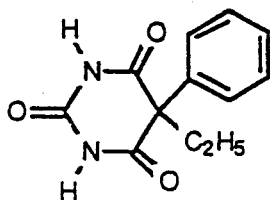
QUESTION

Calculer la masse sanguine du malade en ml sans tenir compte de la décroissance de la radioactivité du radioisotope pendant les 15 minutes de l'épreuve.

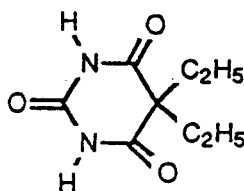
EXERCICE N° 3 (30 points)

ÉNONCÉ

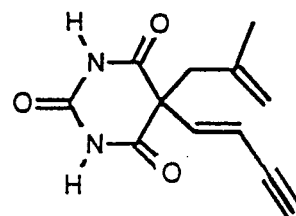
A proximité d'un malade dans le coma, on trouve 3 flacons contenant respectivement les produits de structure 1, 2 et 3 (produit en expérimentation). On est certain que le coma est dû à l'ingestion par le malade de l'un de ces produits. Aucun des flacons n'a été totalement vidé.



1



2



3

QUESTIONS

QUESTION N° 1 : A quelle classe commune de médicaments chimiques ces trois produits appartiennent-ils?

QUESTION N° 2 : On recueille les urines du malade et on les extrait par un solvant organique dans le but d'isoler le produit excrété. Faut-il se placer en milieu acide, neutre ou alcalin?

L'extraction des urines fournit une très faible quantité d'un produit qui permet d'effectuer une réaction colorée, et de mesurer un spectre de masse.

QUESTION N° 3 : Donner le nom et le principe de la réaction colorée qui s'impose.

QUESTION N° 4 : Le spectre de masse de l'extrait urinaire donne une masse moléculaire de 232. Ce résultat permet d'écartier l'un des trois produits 1, 2 ou 3 comme cause de l'intoxication. Lequel?

On prendra C = 12, H = 1, O = 16, N = 14.

QUESTION N° 5 : Proposer un moyen simple de trancher entre les deux autres produits.

EXERCICE N° 4 (30 points)

ÉNONCÉ

On étudie l'activité enzymatique de la glucokinase contenue dans un homogénat d'hépatocytes. La constante de Michaelis de la glucokinase pour son substrat, le glucose, est connue : $K_M = 1 \cdot 10^{-2}$ mol/l.

Dans des conditions expérimentales fixées pour la définition de l'Unité Internationale de cette enzyme, une série de mesures préliminaires permet de déterminer sur cet homogénat une Vitesse maximale de 0,1 μ mol de glucose transformé par minute et par mg de protéine (activité spécifique).

QUESTIONS

QUESTION N° 1 : On effectue une série de mesures de l'activité enzymatique de cet homogénat dans les mêmes conditions d'incubation mais en présence de concentrations variables en glucose.

Calculer la vitesse initiale prévisible :

- a) avec $4 \cdot 10^{-3}$ mol/l de glucose (correspondant à une glycémie à jeun),
- b) avec $7 \cdot 10^{-3}$ mol/l de glucose (correspondant à une glycémie post-prandiale).

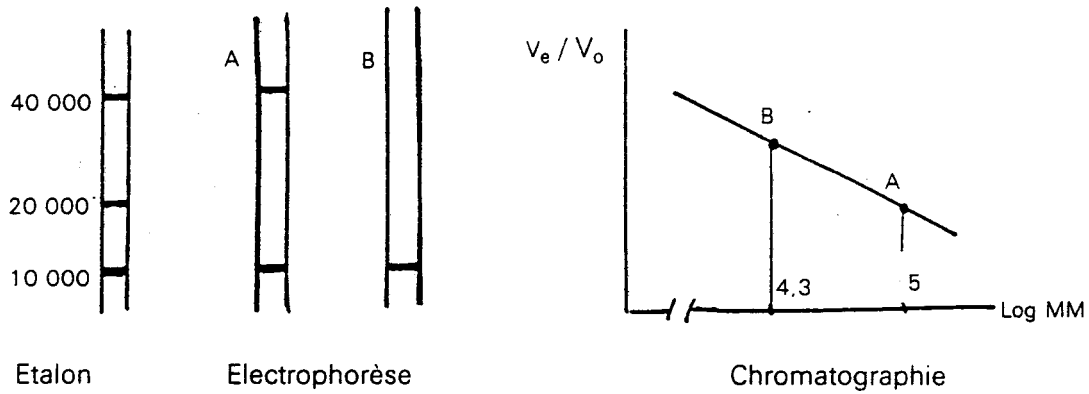
QUESTION N° 2 : A partir de ces résultats, commenter le rôle de la glucokinase hépatocytaire dans la régulation de la glycémie.

QUESTION N° 3 : Pourquoi une hexokinase (K_M pour le glucose = $1 \cdot 10^{-4}$ mol/l) ne peut-elle pas intervenir dans cette régulation?

EXERCICE N° 5 (30 points)

ÉNONCÉ

On étudie deux protéines A et B par électrophorèse en gel de polyacrylamide en milieu SDS + Urée 8M et par chromatographie d'exclusion diffusion sur gel de Sephadex en milieu non dénaturant. On obtient les résultats ci-dessous :



QUESTIONS

QUESTION N° 1 : Quelles sont les modifications produites par le SDS (~~succinate~~^{sodium} dodécyl sulfate)?

QUESTION N° 2 : Que représente V_e / V_0 ?

QUESTION N° 3 : Quelle est la structure quaternaire de chacune des deux protéines A et B?

(*) Il fallait lire sodium

EXERCICE N° 6 (30 points)

ÉNONCÉ

On considère une variable aléatoire X (taux de protéines dans le sang exprimé en g/l) distribuée suivant une loi normale. On prélève au hasard dans la population un échantillon de taille 10 dont les valeurs sont :

0,68 0,69 0,70 0,71 0,72 0,74 0,79 0,81 0,82 0,84

QUESTIONS

QUESTION N° 1 : Déterminer dans la population les paramètres estimés suivants :

- moyenne,
- écart-type,
- coefficient de variation (C.V),
- écart-type de la moyenne.

(Écrivez les formules utilisées).

QUESTION N° 2 : Déterminer les intervalles de confiance de la moyenne de la population (pour $\alpha=0,05$ et $\alpha=0,01$).

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1991

PROPOSITIONS DE RÉPONSES

EXERCICE N° 1 (30 points)

$$a) C_0 = \frac{D}{V_d} = \frac{100}{40} = 2.5 \text{ mg/l}$$

$$b) k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}} = 0.0866 \text{ h}^{-1}$$

$$c) Cl_t = V_d \times k_e = 40 \times 0.0866 = 3.464 \text{ l}\cdot\text{h}^{-1}$$

$$d) \text{Quantité excrétée en 48 h} = 25 \times 2.5 = 62.5 \text{ mg}$$

$$Cl_r = 0.625 \times 3.464 = 2.165 \text{ l/h}$$

EXERCICE N° 2 (10 points)

Activité injectée

$$0.585 \times 4.156 \times 10^7 = 2.43 \cdot 10^7 \text{ cpm}$$

Masse sanguine

$$\frac{2.43 \cdot 10^7}{7901} = 3075 \text{ ml}$$

EXERCICE N° 3 (30 points)

QUESTION N° 1 : Barbiturique

QUESTION N° 2 : Acide (tamponné)

QUESTION N° 3 : Réaction de Parri. Sel de cobalt + ammoniac ou amine (et/ou variantes)

QUESTION N° 4 : Calcul des masses moléculaires :

| | |
|-------------------|----------|
| 1 : C12 H12 N2 O3 | PM = 232 |
| 2 : C8 H12 N2 O3 | PM = 184 |
| 3 : C12 H12 N2 O3 | PM = 232 |

On peut donc écarter le produit 2.

QUESTION N° 5 : Réponse possible : chromatographie sur couche mince (en utilisant comme références les produits 1 et 3 des flacons).

- Identification par des méthodes spectrométriques.

EXERCICE N° 4 (30 points)

QUESTION N° 1 :

$$v_i = v_m \frac{[S]}{K_M + [S]}$$

$$K_M = 1 \cdot 10^{-2} \text{ mol/l}$$

a) $[S] = 4 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l} = 0,4 K_M$

$$v_i = 0,1 \cdot \frac{0,4}{1,4} = 0,029 \text{ } \mu\text{mol/min/mg de protéine}$$

b) $[S] = 7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l} = 0,7 K_M$

$$v_i = 0,1 \cdot \frac{0,7}{1,7} = 0,041 \text{ } \mu\text{mol/min/mg de protéine}$$

QUESTION N° 2 : A concentration constante en enzyme, la vitesse de fixation du glucose est fonction de sa concentration. Elle est plus élevée en période d'hyperglycémie.

QUESTION N° 3 : Quand la concentration en glucose passe de 4 à $7 \cdot 10^{-3} \text{ mol/l}$, la transformation du glucose passe de $97,6$ à 98% de la V_{max} de l'hexokinase. Même en hypoglycémie l'hexokinase fonctionne pratiquement à sa vitesse maximale.

EXERCICE N° 5 (30 points)

QUESTION N° 1 : Le SDS (groupe acide fort $\text{SO}_4^- \text{H}^+$) communique aux protéines une charge uniforme (toutes les protéines présentent des charges identiques).

QUESTION N° 2 : V_e est le volume d'élution de la protéine. V_0 est le volume d'élution d'une protéine totalement exclue des grains utilisés dans ce type de chromatographie. C'est le volume du solvant extérieur à ces grains.

QUESTION N° 3 : $4,3$ correspond sans dénaturation (chromatographie) à une protéine de $MM = 20\ 000$. On n'observe qu'une seule zone de $MM = 10\ 000$ après dissociation par l'urée (électrophorèse). B est donc un dimère constitué de deux sous unités identiques. 5 Correspond à une protéine de $MM = 100\ 000$ sans dénaturation. Après dénaturation A se décompose en deux zones $MM = 40\ 000$ et $MM = 10\ 000$. Donc A est vraisemblablement l'assemblage de deux sous unités de $MM = 40\ 000$ et de deux sous unités de $MM = 10\ 000$ (total : $2 \times 40\ 000 + 2 \times 10\ 000 = 100\ 000$). La structure $1 \times 40\ 000 + 6 \times 10\ 000 = 100\ 000$ est possible également.

EXERCICE N° 6 (30 points)

QUESTION N° 1 :

| | | |
|----------------------|----|----------|
| CASE | 1 | 0.680000 |
| CASE | 2 | 0.740000 |
| CASE | 3 | 0.790000 |
| CASE | 4 | 0.840000 |
| CASE | 5 | 0.720000 |
| CASE | 6 | 0.690000 |
| CASE | 7 | 0.810000 |
| CASE | 8 | 0.700000 |
| CASE | 9 | 0.710000 |
| CASE | 10 | 0.820000 |
| Total observations : | | 10 |

$$\hat{\mu} = \bar{X} = 0.759 \text{ g/l}$$

$$\bar{\sigma} = S = 0.06 \text{ g/l}$$

$$\text{avec } S = \frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$\text{C.V.} = 0.079 = 7.9 \%$$

$$\text{avec C.V.} = \frac{S}{\bar{X}} = 100 \frac{S}{\bar{X}} (\%)$$

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = 0.019 \text{ g/l}$$

QUESTION N° 2 :

$$I_{\alpha} = \bar{X} \pm t_{\alpha}^* \times S/\sqrt{n}$$

* t_{α} est calculé pour $\gamma = n - 1$

$$I_{\alpha} = 0.05 = 0.75 \pm 2.26 \times 0.019 = 0.75 \pm 0.043 \\ = 0.75 \pm 0.043 \text{ g/l}$$

Intervalle de confiance : [0.707; 0.793] g/l ($\alpha = 0.05$ ou $P = 0.95$)

$$I_{\alpha} = 0.01 = 0.75 \pm 3.25 \times 0.019 = 0.75 \pm 0.061$$

Intervalle de confiance : [0.689; 0.811] g/l