

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1993

### EXERCICE N° 1 (20 points)

#### ÉNONCÉ

Dans une même entreprise, on surveille deux groupes d'ouvriers exposés au plomb, l'un (groupe A) de  $n_1 = 10$  personnes, l'autre (groupe B) de  $n_2 = 6$  personnes. Les plombémies ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) obtenues sont les suivantes :

Groupe A = 30 39 21 27 39 51 18 12 24 33

Groupe B = 33 24 42 39 39 45

#### QUESTION

Existe-t-il une différence d'imprégnation par le plomb statistiquement significative entre ces deux groupes?

Limites de confiance pour le paramètre  $t$  du test de Student pour une sécurité de 95 et 99 % en fonction des degrés de liberté (ddl).

ddl	t (95 %)	t (99 %)
4	2,78	4,60
6	2,45	3,71
8	2,31	3,36
10	2,23	3,17
12	2,18	3,06
14	2,15	2,98
16	2,12	2,92

### EXERCICE N° 2 (20 points)

#### ÉNONCÉ

Un médicament dont la demi-vie d'élimination est de 2 heures et le volume apparent de distribution de 80 litres est perfusé à la vitesse de 20 mg par heure.

**QUESTION N° 1 :** Quelle est la concentration plasmatique de ce médicament à l'équilibre?

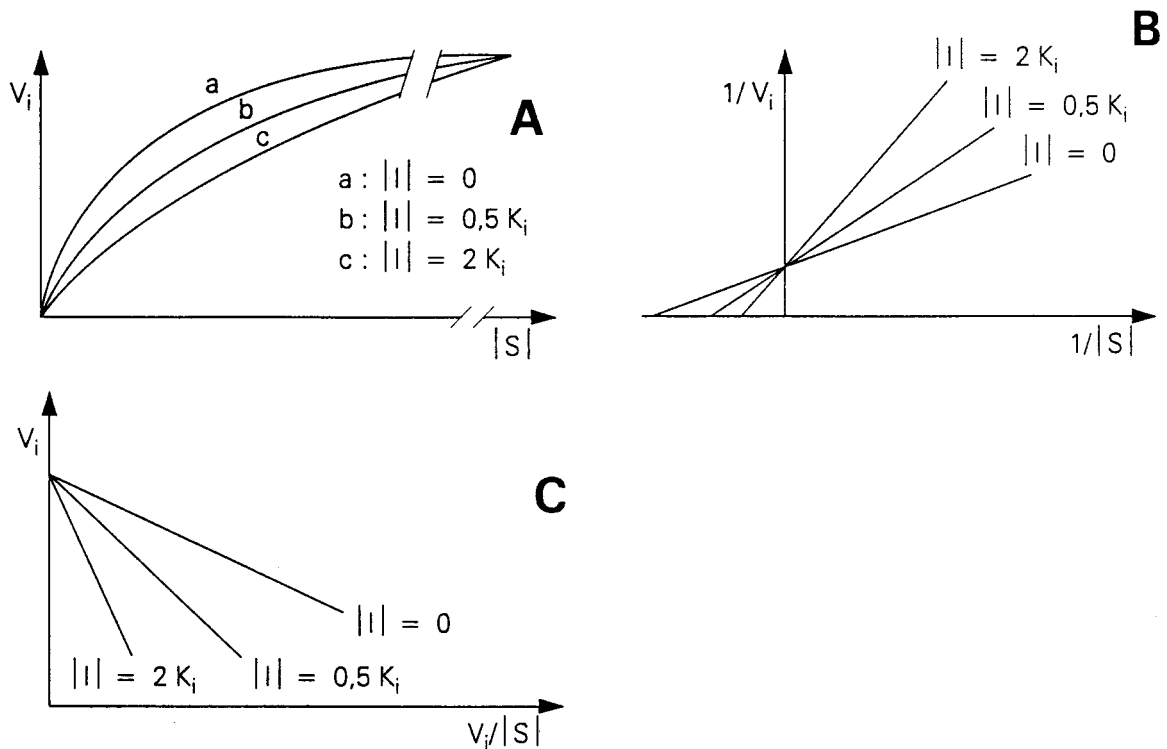
**QUESTION N° 2 :** Au bout de combien de temps obtient-on la concentration à l'équilibre?

**QUESTION N° 3 :** Quelle est la dose de charge à administrer en intraveineuse directe pour obtenir d'emblée la concentration recherchée à l'équilibre?

**EXERCICE N° 3 (30 points)**

**ÉNONCÉ**

Les courbes ci-dessous correspondent à différentes façons de présenter les résultats de l'étude d'un inhibiteur I sur une enzyme catalysant la transformation de S en P.



**QUESTION N° 1 :** Que représente la pente de la courbe du graphique B pour  $[I] = 0$ ?

**QUESTION N° 2 :** Que représente la pente de la courbe du graphique C pour  $[I] = 0$ ?

**QUESTION N° 3 :** Dans quel type d'inhibition peut-on classer I? Justifier brièvement votre réponse.

**EXERCICE N° 4 (30 points)**

**ÉNONCÉ**

Un antibiotique est administré par voie orale à la dose de 200 mg à un adulte de 40 ans pesant 78 kg et dont la clairance de la créatinine est de 122 ml/mn.

L'antibiotique présente les caractéristiques suivantes :

- cinétique monocompartimentale,
- volume de distribution ( $V_d$ ) = 15 litres,
- demi-vie plasmatique = 2 heures,
- excrétion urinaire sous forme inchangée = 70 % de la dose administrée.

Dans un deuxième temps, on décide de rechercher si la prise concomitante d'aliments influence l'absorption de l'antibiotique. Pour cela, on détermine si les concentrations plasmatiques ( $C_{max}$ ) sont différentes quand les sujets sont à jeun ou après la prise d'un repas standardisé.

On obtient les séries appariées suivantes :

**Concentrations plasmatiques de l'antibiotique ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )**

Sujets	A jeun	Après un repas
1	10	13
2	12	14
3	10	11
4	14	18
5	12	12
6	15	18
7	8	8
8	6	9
9	10	12
10	14	15
11	10	13
12	15	19
13	11	15
14	13	13
15	13	17
16	14	17
17	10	10
18	10	12
19	9	9
20	6	12

**QUESTION N° 1 :** Quelle est la clairance totale du médicament (en  $\text{ml}/\text{mn}$ )?

**QUESTION N° 2 :** Quelle est la clairance rénale du médicament?

**QUESTION N° 3 :** Quel est le mécanisme probable de la clairance rénale de ce médicament?

**QUESTION N° 4 :** Calculer la moyenne estimée sur l'échantillon des 20 différences.

**QUESTION N° 5 :** Calculer la variance estimée sur l'échantillon des 20 différences.

**QUESTION N° 6 :** A l'aide du test t de Student, déterminer si la prise d'un repas concomitant influence la concentration plasmatique maximale de l'antibiotique.

**Table de t (Student)**

$\alpha$ d.d.l.	0,10	0,05	0,02	0,01
17	1,740	2,110	2,567	2,898
18	1,734	2,101	2,552	2,878
19	1,729	2,093	2,539	2,861
20	1,725	2,086	2,528	2,845
21	1,721	2,080	2,518	2,831
22	1,717	2,074	2,508	2,819
23	1,714	2,069	2,500	2,807

**EXERCICE N° 5 (30 points)**

**ÉNONCÉ**

Le pH d'une solution d'acide d'acétylsalicylique de concentration égale à  $10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$  = 2,75

**QUESTION N° 1 :** Déterminer la constante d'acidité de cet acide.

**QUESTION N° 2 :** Calculer le nombre de moles d'acétylsalicylate de sodium à ajouter à 500 ml de la solution initiale pour obtenir une solution « S » de pH = 3,5.

**QUESTION N° 3 :**

a) Combien de moles de soude doit-on ajouter à 500 ml de cette solution « S » afin d'obtenir une solution ne renfermant que de l'acétylsalicylate de sodium?

b) Quel en sera alors le pH?

\* Données :  $\log 2 = 0,30$      $\log 3 = 0,50$

On admettra que l'addition des réactifs n'entraîne pas de variation de volume. Il est également précisé que la soude ne réagit que sur la fonction acide de l'acide acétylsalicylique, sans intervenir sur la fonction ester.

**EXERCICE N° 6 (30 points)**

**ÉNONCÉ**

On procède par chromatographie en phase gazeuse au dosage d'un solvant S dans l'air d'un atelier de peinture.

**Mode opératoire :**

- *Prélèvement :*

A l'aide d'une pompe, on fait passer 150 litres d'air sur une cartouche de 5 grammes de charbon activé.

- *Réactifs :*

1) Préparation de l'éluant ou diluant D : la solution comprend 1 ml de trichloréthylène (densité = 1,462) complété à 1 litre avec du sulfure de carbone.

2) Préparation des étalons : La solution la plus concentrée (A) est obtenue en mettant 100  $\mu\text{l}$  de solvant S (densité = 0,909) dans une fiole jaugée puis en complétant à 100 ml avec le diluant D.

Les autres étalons sont obtenus en diluant cette solution A avec le diluant D.

Solution B = dilution au 2/3 de la solution A.

Solution C = dilution au 1/3 de la solution A.

- *Dosage :*

- *Étalonnage :* 5  $\mu\text{l}$  de chacune des solutions A, B et C sont injectés dans un chromatographe en phase gazeuse. On obtient deux pics 1 et 2 (à l'exclusion du pic de sulfure de carbone). Les signaux suivants sont obtenus (en unités arbitraires) :

	Pic 1	Pic 2
Solution A	600	1002
Solution B	610	671
Solution C	560	308

- *Dosage de l'échantillon :*

Le charbon est élué par 10 ml de diluant D (le rendement d'élution est de 95 p. 100). 5  $\mu\text{l}$  sont injectés dans le chromatographe.

On obtient les signaux suivants :

	Pic 1	Pic 2
	606	423

**QUESTION N° 1 :** Donner les concentrations en solvant S des étalons A, B et C (expression en mg par litre).

**QUESTION N° 2 :** Rôle du trichloréthylène contenu dans le diluant D? A quel pic correspond-il? Comment vérifier que l'autre pic correspond au solvant S dans l'échantillon?

**QUESTION N° 3 :** Après prise en compte du pic de trichloréthylène, l'équation de la droite d'étalonnage obtenue par régression linéaire est :  $y = 0,00184 x - 0,00804$ .

Calculer la concentration du solvant S dans l'atmosphère (en poids par m<sup>3</sup> d'air).

**ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1993**  
**PROPOSITIONS DE RÉPONSES**

**EXERCICE N° 1 (20 points)**

La comparaison des plombémies donne :

- Groupe A - moyenne : 29,4 µg/100 ml de sang total  
 - variance =  $\frac{\sum x_1^2}{n_1} - \bar{X}_1^2 = \frac{9846}{10} - 864,36 = 120,24$
- Groupe B - moyenne : 37,0 µg/100 ml de sang total  
 - variance = 47,0

Variance estimée de la population :

$$\sigma^2 = \frac{n_1\sigma_1^2 + n_2\sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{(10 \times 120,24) + (6 \times 47,0)}{10 + 6 - 2} = 106$$

La variance standard de la différence est :

$$Sd^2 = \sigma^2 \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) = 106 \left( \frac{1}{10} + \frac{1}{6} \right) = 28,3$$

$$Sd = 5,32$$

$t = \frac{ m_1 - m_2 }{Sd} = \frac{29,4 - 37}{5,32} \approx 1,4$
---

Cette valeur de 1,4 est inférieure au t pour  $(n_1 + n_2 - 2)$  14 degrés de liberté et un coefficient de sécurité de 95 % et 99 %. La différence observée entre les moyennes des plombémies est non significative

**EXERCICE N° 2 (20 points)**

**QUESTION N° 1 :**

Concentration à l'équilibre : (Ceq)

$$C_{eq} = \frac{K_o \text{ (vitesse de perfusion)}}{Cl_T \text{ (clairance totale)}}$$

$$Cl_T = K_e \times V.A.D. ; K_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

$$K_e = 0,3465 \text{ h}^{-1}$$

$$Cl_T = 0,3465 \times 80 = 27,72 \text{ l/h}$$

$$C_{eq} = \frac{20 \text{ mg/h}}{27,72 \text{ l/h}} = 0,72 \text{ mg/l}$$

$K_e$  = constante de vitesse d'élimination

VAD : Volume apparent de distribution

**QUESTION N° 2 :**

Temps au bout duquel on aura Ceq :

- 90 % Ceq = 3,32 demi-vies soit  $3,32 \times 2 = 6,64$  heures;

- 100 % Ceq = 7 demi-vies soit 14 heures.

Les réponses correctes doivent se situer dans la fourchette.

**QUESTION N° 3 :**

Dose de charge (D\*) à administrer en intraveineuse directe :

$$D^* = V.A.D. \times C_{eq}$$

$$= 80 \times 0,72 = 57,6 \text{ mg}$$

**EXERCICE N° 3 (30 points)**

**QUESTION N° 1 :**

A: pente =  $K_M / V_{max}$

**QUESTION N° 2 :**

B : pente =  $-K_M$

**QUESTION N° 3 :**

C : inhibition compétitive

Le  $K_M$  apparent augmente en présence de I  
 $V_{max}$  est inchangé par l'inhibiteur.

**EXERCICE N° 4 (30 points)**

**QUESTION N° 1 :**

Clairance totale du médicament (Cl T) :

$Cl T = K \times V_d$  où  $K = 0,693/T^{1/2}$

$T^{1/2} = 2 \text{ h}$  et  $V_d = 15 \text{ l}$

D'où  $Cl T = (0,693/2) \times 15\,000 = 5\,197,5 \text{ ml/h}$   
 $= 86,62 \text{ ml/mn}$

**QUESTION N° 2 :**

Clairance rénale du médicament (Cl r)

$K_e = 70\%$  de la constante d'élimination (K)

$= 0,7 \times (0,693/2) = 0,243 \text{ h}^{-1}$

$Cl r = K_e \times V_d = 0,243 \times 15\,000 = 3\,645 \text{ ml/h} = 60,75 \text{ ml/mn}$

**QUESTION N° 3 :**

La clairance de la créatinine est de 122 ml/mn et la clairance rénale du médicament est de 60,75 ml/mn. La clairance rénale du médicament est inférieure à la clairance de la créatinine. Le médicament est donc filtré au niveau du glomérule et est partiellement réabsorbé.

**QUESTION N° 4 :**

La moyenne  $m$  se calcule en additionnant les 20 différences ( $\Sigma \Delta$ ) des 20 couples de valeurs et en divisant par le nombre de couples ( $n = 20$ ).

$\Sigma \Delta = 45$       $m = 45/20 = 2,25$

**QUESTION N° 5 :**

La variance se calcule en appliquant la formule :

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \left( \Sigma \Delta^2 - \frac{(\Sigma \Delta)^2}{n} \right)$$

D'où :  $s^2 = 3,039$

**QUESTION N° 6 :**

Le t de Student se calcule en comparant la moyenne des différences à 0 par le rapport :

$$t = \frac{m}{s/\sqrt{n}} \quad \text{D'où : } t = 5,772$$

D'après la table des t de Student, pour 19 degrés de liberté, la différence est significative ( $p < 0,01$ ).

**EXERCICE N° 5 (30 points)**

**QUESTION N° 1 :**

$$\text{pH} = 1/2 \text{ pKa} - 1/2 \log c$$

$$1/2 \text{ pKa} = \text{pH} + 1/2 \log c = 2,75 + 1/2 \log 10^{-2} = 1,75$$

$$\text{pKa} = 3,5$$

$$\text{Ka} = 3 \cdot 10^{-4}$$

**QUESTION N° 2 :**

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{sel}]}{[\text{acide}]}$$

$$3,5 = 3,5 + \log \frac{[\text{sel}]}{[\text{acide}]}$$

$$\log \frac{[\text{sel}]}{[\text{acide}]} = 0 \quad \frac{[\text{sel}]}{[\text{acide}]} = 1$$

Il y a autant de sel que d'acide, soit  $10^{-2}$  mole par litre de solution.

Par conséquent :  $0,5 \cdot 10^{-2}$  mole d'acétylsalicylate de Na pour 500 ml.

**QUESTION N° 3 :**

a) Il y a, dans la solution « S » :

$0,5 \cdot 10^{-2}$  mole d'acide acétylsalicylique

$0,5 \cdot 10^{-2}$  mole d'acétylsalicylate de sodium

Pour obtenir une solution ne renfermant que de l'acétylsalicylate de sodium, il faut neutraliser l'acide acétylsalicylique en ajoutant  $0,5 \cdot 10^{-2}$  mole de soude.

b)  $\text{pH} = 7 + 1/2 \text{ pKa} + 1/2 \log c$  ( $c = 10^{-2}/500 \text{ ml} = 2 \cdot 10^{-2}/\text{litre}$ )

$$\text{pH} = 7 + \frac{3,50}{2} + 1/2 \log 2 \cdot 10^{-2} = 7,90$$

$$\text{pH} = 7,90$$

**EXERCICE N° 6 (30 points)**

**QUESTION N° 1 :**

Densité 0,909 : signifie que 1 ml pèse 909 mg et 100 µl pèsent 90,9 mg. Mis dans 100 ml, on a une concentration de la solution A de 909 mg/l.

pour la solution B (2/3) = 606 mg/l.

pour la solution C (1/3) = 303 mg/l.



**QUESTION N° 2 :**

Le trichloréthylène contenu dans le diluant D est présent à la même concentration dans toutes les solutions injectées; il sert d'étalon interne.

Le pic numéro 1, qui donne toujours un signal, voisin correspond à l'étalon interne (trichloréthylène).

Le pic numéro 2, qui donne des signaux variables, correspond au solvant S.

On s'assurera que le pic 2 de l'échantillon présente le même temps de rétention que ceux de l'étalonnage et qu'il ne figure pas dans un blanc réactif

**QUESTION N° 3 :**

Le signal relatif est de : 0.698

La concentration est de 383.7 mg/l  $(x = \frac{Y - b}{a})$

Le rendement d'élution étant de 95 p. 100 la concentration initiale est de

$$\frac{383,7 \times 100}{95} = 403,9 \text{ mg/l}$$

Le volume d'élution était de 10 ml, on avait donc 4.039 mg de produit S dans 150 litres d'air.

$$\text{Soit dans } 1 \text{ m}^3 = \left( \frac{4,039 \times 1000}{150} \right) = 26,9 \text{ mg}$$