

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1996

EXERCICE N° 1 (10 points)

ÉNONCÉ

On dose un paramètre x , dont on supposera par la suite qu'il suit une loi normale, dans un échantillon de 8 prélèvements. Les résultats obtenus ont été : 19,5 19,7 19,8 20,2 20,2 20,3 20,4 20,8 en g/l.

QUESTION N° 1 : Calculer une estimation de la moyenne et de l'écart-type de la population-mère.

QUESTION N° 2 : Donner l'intervalle de confiance de la moyenne de la population-mère à 95 %.

On donne les valeurs suivantes extraites de la table de Student bilatérale (95 % de confiance).

t Student 6 ddl = 2,447

t Student 7 ddl = 2,365

t Student 8 ddl = 2,306

t Student 9 ddl = 2,262

EXERCICE N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

Soit une solution d'acide acétique à 1 % (m/V). On donne $M(\text{CH}_3\text{COOH}) : 60$;
 $pK_a(\text{CH}_3\text{COOH}) : 4,75$.

QUESTION N° 1 : Calculer son pH.

QUESTION N° 2 : À l'aide de cette solution et d'acétate de sodium, on veut préparer une solution tampon. Quelle masse d'acétate de sodium faut-il ajouter à 200 ml de la solution précédente pour obtenir une solution tampon dans laquelle une molécule MH de $pK_{a_{\text{MH/M}^-}} = 5,0$ sera ionisée à 20 %? (Masse atomique de Na : 23)

QUESTION N° 3 : À la solution tampon réalisée précédemment (2^e question), on ajoute 50 ml de NaOH 1,0 N. Calculer le pH de la solution ainsi obtenue.

EXERCICE N° 3 (20 points)

ÉNONCÉ

Pour une enzyme E agissant sur un substrat S, l'unité internationale (U) est définie comme étant la quantité d'enzyme pouvant transformer 1 micromole de substrat par minute dans les conditions conventionnelles précisées. Notamment la concentration en substrat du milieu d'incubation, est fixée à $10 K_m$ et le temps d'incubation à 5 minutes.

Dans les applications usuelles de la technique, on se trouve dans des conditions de vitesse initiale.

Pour réaliser une expérience, on dissout 5 U d'une préparation d'enzyme A dans une solution tampon convenable et on complète à 10 ml (solution B).

QUESTION N° 1 : Quelle est la concentration catalytique de cette solution B?

QUESTION N° 2 : Quelle est l'activité enzymatique de la solution dans ces conditions conventionnelles?

QUESTION N° 3 : En appliquant l'équation de Michaelis Menten, calculer la Vmax prévisible de cette solution B.

QUESTION N° 4 : Les conditions conventionnelles sont assez proches des conditions physiologiques sauf pour la concentration en substrat. Cette concentration physiologique cytosolique est voisine de $1,2 K_m$. Calculer l'activité enzymatique de la solution B dans ces conditions physiologiques.

QUESTION N° 5 : Dans des conditions pathologiques, la concentration en substrat peut atteindre $3 K_m$. Calculer l'activité enzymatique de cette solution B dans ces conditions pathologiques.

EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

On dose une substance X par spectrophotométrie selon le protocole suivant :

	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃
Solution à doser	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Solution étalon de X à 1g/l	0	5 µl	10 µl	20 µl
Réactif de coloration	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
Absorbance (à λ convenable)	0,218	0,406	0,596	0,962

QUESTION N° 1 : Calculer la concentration de la solution à doser

QUESTION N° 2 : Quelles sont les conditions nécessaires à l'utilisation de la méthode des ajouts dosés?

QUESTION N° 3 : En supposant qu'il n'existe pas d'effet de matrice, quelles seraient les absorbances des solutions suivantes?

	D ₀	D ₁	D ₂	D ₃
Solution à doser	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml
Solution étalon de X à 10 mg/l	0	0,5 ml	1 ml	2 ml
Réactif de coloration	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml

QUESTION N° 4 : Dans quelle mesure pourrait-on avoir un étalonnage linéaire dans le cas de la question précédente?

EXERCICE N° 5 (20 points)

ÉNONCÉ

On mélange 10 ml d'une solution aqueuse d'un composé A à $50 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ avec 15 ml d'une solution étherée de A à $60 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$.

On agite jusqu'à obtention de l'équilibre.

Quelles sont les quantités de A dans chacune des phases à l'équilibre? (Le coefficient de partage éther/eau de A étant de 5). Expliquez.

EXERCICE N° 6 (30 points)

ÉNONCÉ

Après injection intraveineuse d'une dose de 500 mg d'un principe actif à un patient, la concentration plasmatique initiale (immédiatement après injection) a été de 4,2 mg/l.

Les concentrations plasmatiques ont ensuite diminué de façon monoexponentielle selon une demi-vie de 13 heures.

Chez ce patient, la fraction libre plasmatique (concentration non liée aux protéines plasmatiques/concentration totale) de ce médicament est de 4 %, et la fraction de la dose administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines est de 33 %. On se propose de déterminer les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament chez ce patient.

QUESTION N° 1 : Calculer le volume apparent de distribution.

QUESTION N° 2 : Calculer la clairance totale d'élimination.

QUESTION N° 3 : Calculer la clairance rénale d'élimination.

QUESTION N° 4 : Sachant que la clairance de la créatinine de ce patient était de 140 ml/min, quelle est la participation respective des processus suivants : filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire, dans l'élimination rénale de ce médicament?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1996

PROPOSITIONS DE RÉPONSES

EXERCICE N° 1 (10 points)

QUESTION N° 1 :

$$n = 8$$

$$\bar{x} = 20.11 \text{ g/l}$$

$$s_{(x)} = 0.422 \text{ g/l}$$

QUESTION N° 2 :

$$\text{Intervalle de confiance de la moyenne} = \bar{x} \pm t_v \cdot \frac{S_{(x)}}{\sqrt{n}}$$

$$v = n - 1 \text{ ddl soit } 7 \text{ ddl}$$

$$t_v = t \text{ table Student } 7 \text{ ddl, } 95 \% \text{ de confiance} = 2.365.$$

$$\text{À } 95 \% \text{, intervalle de confiance de la moyenne} = 20.11 \pm 0.35 \text{ g/l}$$

$$\text{soit borne inférieure} = 19.76 \text{ g/l}$$

$$\text{borne supérieure} = 20.46 \text{ g/l.}$$

EXERCICE N°2 (40 points)

QUESTION N° 1 :

$$1 \text{ g } \% \leftrightarrow 10 \text{ g L}^{-1} \leftrightarrow 0.166 \text{ M} = C$$

$$\text{pH} = \frac{\text{pKa} - \log c}{2} = \frac{4.75 - \log 0.166}{2} = 2.76$$

QUESTION N° 2 :

Le pH de la solution tampon doit être tel que 20 % de MH soit ionisé

$$\text{pH} = \text{pKa}_{\text{MH/M}^-} + \log \frac{[\text{Base}]}{[\text{acide}]} = 5.0 + \log \frac{[20 \%]}{[80 \%]} = 4.40$$

Masse d'acétate de sodium à ajouter

$$4.40 = 4.75 + \log \frac{[\text{AcONa}]}{0.166} \Rightarrow [\text{AcONa}] = 0.166 \times 10^{4.4 - 4.75} = 0.074 \text{ N}$$

$$\Rightarrow \text{Quantité en acétate de Na} = \frac{0.074}{1.000} \times 200 \times 82 = 1.213 \text{ g}$$

QUESTION N° 3 :

Quantité d'acide dans la solution préparée à la question 2 : $\frac{0.166}{1000} \times 200 = 0.033$ mole

Quantité de soude introduite : $\frac{1.0 \times 50}{1000} = 0.050$ mole

Excès de soude après réaction : $0.050 - 0.033 = 0.017$ mole

Donc $[NaOH]$ excès = $\frac{0.017}{250} \times 1000 = 0.068$ M

La soude impose son pH

Donc $pH = 14 + \log [OH^-] = 12.82$

EXERCICE N° 3 (20 points)

QUESTION N° 1 :

$$500 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

$$500 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} = 5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

$$[S] = 10 \text{ K}_m \text{ et } v_o = V_{\max} \frac{10 \text{ K}_m}{\text{K}_m + 10 \text{ K}_m}$$

$$v_o = 500 \cdot 10^{-6} = V_{\max} \frac{10}{11}$$

$$V_{\max} = 500 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{11}{10} = 550 \text{ micromol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

$$v_o = 550 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{1.2}{(1 + 1.2)} = 300 \text{ micromol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 5 :

$$v_o = 550 \cdot 10^{-6} \cdot \frac{3}{4} = 412.50 \text{ micromol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

EXERCICE N° 4 (40 points)

QUESTION N° 1 :

Les 4 points étant alignés, la concentration peut être déterminée :
par le calcul : $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ correspond à une absorbance de $0.962 - 0.218 = 0.744$

$$\frac{0.218 \times 20}{0.744} = 5.86 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

(Si le calcul tient compte de D_2 et non de D_3 on trouvera $5.77 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; si le calcul tient compte D_1 on trouvera $5.80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$).

QUESTION N° 2 :

La méthode des ajouts dosés ne peut être appliquée que :
— si le signal mesuré (Absorbance) est proportionnel à la concentration,
— et s'il n'existe pas d'erreur de zéro

QUESTION N° 3 :

• D_1 : la surcharge est de $5 \mu\text{g}$ comme dans D_1 , le volume de solution à doser est le même, mais le volume final est de 3.5 ml au lieu de 3 ml

$$D_1 = 0.406 \times \frac{3}{3.5} = 0.348.$$

• D_2 : surcharge $10 \mu\text{g}$ (comme D_2) volume final 4 ml

$$D_2 = 0.596 \times \frac{3}{4} = 0.447$$

• D_3 : surcharge $20 \mu\text{g}$ (comme D_3) volume final 5 ml .

$$D_3 = 0.962 \times \frac{3}{5} = 0.577.$$

QUESTION N° 4 :

Pour avoir un étalonnage linéaire, il faudrait avoir dans 2) un volume final constant, c'est-à-dire 5 ml pour tous les tubes, par addition de 2 ml , 1.5 ml et 1 ml respectivement dans D_0 , D_1 , D_2 .

EXERCICE N° 5 (20 points)

Quantité totale de A $q_0 = 0.50 \text{ mg} + 0.90 \text{ mg} = 1.4 \text{ mg}$

À l'équilibre

$q_0 = q_{\text{eau}} + q_{\text{éther}}$ avec $q_{\text{eau}} = C_{\text{eau}} \times 10$; $q_{\text{éther}} = C_{\text{éther}} \times 15$, et $\frac{C_{\text{éther}}}{C_{\text{eau}}} = 5$

$$\frac{10 q_{\text{éther}}}{15 q_{\text{eau}}} = 5 \quad \frac{q_{\text{éther}}}{q_{\text{eau}}} = \frac{5 \times 15}{10} = 7.5$$

$$q_{\text{éther}} + q_{\text{eau}} = 1.4 \text{ mg} ; (7.5 + 1) q_{\text{eau}} = 1.4 \text{ mg} ;$$

$$q_{\text{eau}} = 1.4 / 8.5 = 0.165 \text{ mg}$$

$$q_{\text{éther}} = \frac{1.4 \times 7.5}{8.5} = 1.235 \text{ mg}$$

Quantité restant en solution aqueuse = 0.16 mg

Quantité dans l'éther = 1.235 mg

EXERCICE N° 6 (30 points)

QUESTION N° 1 :

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{C_{\text{initiale}}} = 119 \text{ litres.}$$

QUESTION N° 2 :

$$Cl = \frac{\text{Dose}}{\text{AUC}} =$$

avec AUC (aire sous la courbe des concentrations) = $\frac{C_{\text{initiale}}}{k}$

où k est la constante de vitesse d'élimination = $\frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,0533 \text{ h}^{-1}$

$$\text{AUC} = 78,8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$Cl = 6,35 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

Autre solution pour calculer la clairance.

$$Cl = Vd \times k$$

$$= 119 \times 0,0533 = 6,34 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

Cl Rénale = $f_e \times Cl$ où f_e est la fraction de la dose administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines.

$$Cl \text{ Rénale} = 2,1 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

La clairance de filtration glomérulaire d'un médicament (Cl FG) dépend à la fois de sa fraction libre plasmatique (f_u) et du débit de filtration glomérulaire qui, lui-même, correspond à la clairance de la créatinine (molécule endogène non fixée aux protéines plasmatiques qui ne subit, au niveau du rein, que le processus de filtration) $C_{cr} : 140 \text{ ml/min}$.

$$Cl \text{ FG} = f_u \times C_{cr} = 5,6 \text{ ml/min}$$

Or Cl Rénale = $2,1 \text{ l/h} = 35 \text{ ml/min}$, donc Cl Rénale > Cl FG ce qui indique que le médicament est sécrété au niveau tubulaire ; il subit peut-être également un processus de réabsorption, mais ce dernier est inférieur au processus précédent.