

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1997

EXERCICE N° 1 (20 points)

ÉNONCÉ

L'étude de la liaison aux protéines d'un médicament est réalisée par dialyse à l'équilibre dans les conditions suivantes :

- dans l'un des compartiments (A) de la cellule de dialyse, sont placés 2 mL de plasma surchargé à 100 mg/L en médicament ;
- dans l'autre compartiment (B), séparé de A par la membrane de dialyse, sont introduits 2 mL d'un tampon phosphate 10^{-2} M, pH 7,4 ;
- après équilibre (4 heures à 37°C), le médicament est dosé dans A et B par spectrophométrie à 280 nm, après extraction de 1 mL des solutions contenues dans A et B par un solvant organique avec un rendement de 90 %.

Les absorbances mesurées en cuve de 10 mm de trajet optique sont :

$D_0 = 0,455$ pour l'extrait obtenu à partir de la solution contenue dans A ;

$D_0 = 0,210$ pour l'extrait obtenu à partir de la solution contenue dans B ;

Le coefficient d'absorption molaire $\epsilon_{280 \text{ nm}}$ du médicament, dans le solvant organique et dans les mêmes conditions de mesure, est égal à 3 500.

QUESTION N° 1 : Quelle est la concentration de médicament dans chaque compartiment à l'équilibre ?

QUESTION N° 2 : Quel est le pourcentage de liaison aux protéines du médicament considéré ?

EXERCICE N° 2 (30 points)

ÉNONCÉ

Lors d'un dosage de cholestérol selon une méthode A après étalonnage, on effectue 12 dosages du même sérum de contrôle titré à $2,00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$.

Les résultats sont les suivants : 1,85 - 1,92 - 2,08 - 1,86 - 2,10 - 1,99 - 1,95 - 2,05 - 2,03 - 1,93 - 2,03 - 1,97 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

QUESTION N° 1 : Estimer la précision de la méthode

QUESTION N° 2 : Peut-on considérer la méthode A comme exacte dans le domaine de $2,00 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$. Expliquer : on choisira le risque $\alpha = 0,05$.

QUESTION N° 3 : Pour comparer une nouvelle méthode B à la précédente, on effectue sur 12 échantillons différents de sérums le dosage selon les deux méthodes :

Méthode A	Méthode B	Méthode A	Méthode B	Méthode A	Méthode B
1,92	1,86	1,76	1,86	2,38	2,27
1,53	1,60	1,62	1,54	1,78	1,70
2,10	1,98	2,75	2,65	1,54	1,47
2,40	2,25	3,24	3,12	2,23	2,35
1,86	1,86	1,58	1,51	2,35	2,22
1,95	1,88	2,12	2,22	2,16	2,18
2,04	1,98	2,43	2,33		

Existe-t-il une différence entre les résultats donnés par les deux méthodes ?

Les valeurs seuil du t de la table Student sont :

ddl	$\alpha = 0,05$	ddl	$\alpha = 0,05$
11	2,20	20	2,09
12	2,18	21	2,08
13	2,16	22	2,07
18	2,10	23	2,07
19	2,09		

EXERCICE N° 3 (30 points)

ÉNONCÉ

Un individu exerçant une activité modérée consomme 7 500 kJ/24 h (1793 kcal/24 h).

QUESTION N° 1 : Sachant que l'énergie fournie par l'hydrolyse d'une mole d'ATP en ADP + Pi est + 30,5 kJ (+ 7,3 kcal) calculer la quantité totale d'ATP produite et consommée en 24 h :

- a) en nombre de moles,
- b) en unité de masse.

Pour simplifier le calcul on considère que la masse molaire de l'ATP = 500.

QUESTION N° 2 : On suppose que l'énergie est fournie pour 30 % par le catabolisme de l'acide palmitique en CO₂ et pour 50 % par le catabolisme du glucose en CO₂.

- a) Calculer la masse d'acide palmitique consommée par 24 h.
- b) Calculer la masse de glucose consommée par 24 h.

On donne : masse molaire de l'acide palmitique = 256 ;
masse molaire du glucose = 180.

Le catabolisme total d'une molécule d'acide palmitique fournit 129 molécules d'ATP.
Celui d'une molécule de glucose fournit 36 molécules d'ATP.

EXERCICE N° 4 (30 points)

ÉNONCÉ

Un monoalcool primaire mono-insaturé et non cyclique A de formule brute C_xH_yO₁ est soumis à l'analyse élémentaire. On détermine un pourcentage de carbone de 73,68 % et un pourcentage d'hydrogène de 12,28 %.

QUESTION N° 1 : Quelle est la formule brute de ce composé ?

QUESTION N° 2 : Un échantillon de 5,7 g de l'alcool A est soumis à l'hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon et d'un excès d'hydrogène.

Quelle est la formule brute du produit B attendu ?

QUESTION N° 3 : Dans la réaction de la question 2, quel volume d'hydrogène mesuré dans les conditions normales de température et de pression sera théoriquement consommé ?

QUESTION N° 4 : Sachant que la réduction a donné 5,0 g de B, quel est le rendement de cette réaction ?

QUESTION N° 5 : Le produit B peut être réduit en carbure saturé C en conservant le squelette carboné inchangé. Le carbure C obtenu est linéaire. Quelles sont les structures possibles pour l'alcool initial A ?

EXERCICE N° 5 (20 points)

ÉNONCÉ

Supposons l'administration en bolus intraveineux (I.V.) d'une dose unique égale à 5 grammes de ticarcilline (TICARPEN®) à un sujet âgé de 20 ans et pesant 63 kg.

Le taux plasmatique mesuré immédiatement après la fin de l'administration I.V. (Co) et la constante d'élimination (Ke) sont respectivement égaux à : 370 mg.L⁻¹ et 0,617 h⁻¹.

On suppose que l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps correspond à un modèle ouvert à un compartiment.

QUESTION N° 1 : Écrire l'équation de la courbe.

QUESTION N° 2 : Calculer la demi-vie apparente d'élimination.

QUESTION N° 3 : Calculer la clairance totale exprimée en $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ et le volume apparent de distribution exprimé en $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$.

EXERCICE N° 6 (30 points)

ÉNONCÉ

Dosage par spectrophotométrie des hétérosides totaux exprimés en digitoxine de la digitale pourrée selon la pharmacopée française.

- 0,245 g de feuilles de digitale sont mises à macérer dans 50,0 mL d'eau, 5,0 mL d'acétate de plomb à 15 % et 7,5 mL de phosphate disodique à 4 %. Après filtration, 50,0 mL de filtrat acidifié sont extraits par du chloroforme. Les extraits chloroformiques réunis sont complétés à 100 mL.
- 40 mL de cette dernière solution sont évaporés à sec, et l'on ajoute au résidu sec 7 mL d'alcool à 50 %, 2 mL d'acide dinitrobenzoïque et 1 mL d'hydroxyde de sodium 1 N.
- Parallèlement un témoin contenant 46,5 mg de digitoxine dans 50 mL d'alcool est dilué au 1/10 et 5 mL de cette dilution sont acidifiés et extraits par du chloroforme. Les extraits chloroformiques sont traités comme pour le dosage proprement dit.
- Les absorbances mesurées à 540 nm sont :
0,720 pour la solution de dosage,
0,525 pour la solution témoin.

Quelle est la teneur en % de la digitale pourrée en hétérosides totaux exprimés en digitoxine ?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1997

PROPOSITIONS DE RÉPONSES

EXERCICE N° 1 (20 points)

QUESTION N° 1 :

— Extrait obtenu à partir de A :

$$D_o = 0,455 = \epsilon l c_A = 3\,500 \times 1 \times C_A$$

La concentration de la solution contenue dans A et extraite est égale à :

$$C_A = \frac{0,455}{3\,500} = 1,3 \cdot 10^{-4} \text{ M}$$

Le rendement d'extraction étant de 90 %, la concentration réelle de la solution contenue dans A est égale à :

$$\frac{1,3 \cdot 10^{-4} \times 100}{90} = 1,444 \cdot 10^{-4} \text{ M}$$

— Extrait obtenu à partir de B :

$$D_o = 0,210 = \epsilon l c_B = 3\,500 \times 1 \times C_B$$

$$C_B = \frac{0,210}{3\,500} = 6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

Le rendement d'extraction étant de 90 %, la concentration de la solution contenue dans B est égale à :

$$\frac{6 \cdot 10^{-5} \times 100}{90} = 6,66 \cdot 10^{-5} \text{ M}$$

QUESTION N° 2 :

Pourcentage de liaison aux protéines du médicament considéré :

$$\% \text{ liaison} = \frac{C_{\text{plasma}} - C_{\text{tampon}}}{14,44 \cdot 10^{-5}} \times 100 = \frac{C_{\text{dans A}} - C_{\text{dans B}}}{C_{\text{initial dans A}}} \times 100$$

$$\text{soit } \frac{14,44 \cdot 10^{-5} - 6,66 \cdot 10^{-5}}{21,10 \cdot 10^{-5}} \times 100 = 36,87 \%$$

NB : C plasma = Concentration totale forme liée + forme libre
C tampon = Concentration forme libre.

EXERCICE N° 2 (30 points)

QUESTION N° 1 :

Moyenne des 12 dosages $m = 1,98 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$

Écart-type estimé $S_{\text{est}} = 0,081$

$$CV = \frac{S_{\text{est}}}{m} \times 100 = 4,1 \%$$

QUESTION N° 2 :

La moyenne 1,98 est à comparer au titre 2,00 g · L⁻¹. Il existera une différence significative entre les deux valeurs si $|1,98 - 2,00| > t \frac{S}{\sqrt{n}}$

avec t de Student pour 11 ddl = 2,20 $t \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{2,20 \times 0,081}{\sqrt{12}} = 0,0514$

0,02 étant inférieur à la valeur calculée, la méthode ne peut pas être considérée comme inexacte.

On peut aussi écrire $t_{\text{calculé}} = \frac{|1,98 - 2,00|}{S} \sqrt{n} = 0,85$

$t_{\text{calculé}} < t_{\text{seuil}} (2,20) \rightarrow$ différence non significative.

On peut considérer la méthode comme exacte.

QUESTION N° 3 :

Les différences $d = A - B$ sont calculées.

La moyenne $\bar{d} = 0,0455$.

L'écart-type $s_d = 0,0838$.

$t_{\text{exp}} = \frac{0,0455}{0,0838/\sqrt{20}} = 2,43$ $t_{\text{théor}} = 2,09$ (ddl = 19)

$t_{\text{exp}} > t_{\text{théor}}$

La méthode B donne des résultats significativement plus faibles que la méthode A.

EXERCICE N° 3 (30 points)

QUESTION N° 1 :

ATP \rightarrow ADP + Pi fournit 30,5 kJ/mol

a) 7 500 kJ/24 h.

$\frac{7\,500}{30,5} = 245,90$ mol/24 h d'ATP # 246 mol/24 h d'ATP.

b) $246 \times 500 = 122.950$ g/24 h
123 kg/24 h d'ATP.

QUESTION N° 2 :

a) Énergie fournie par le catabolisme de l'acide palmitique
 $7\,500 \times 0,3$ kJ/24 h.

soit $\frac{7\,500 \times 0,3}{30,5} = 73,77$ mol d'ATP/24 h

soit $\frac{7\,500 \times 0,3}{30,5 \times 129} = 0,57$ mol d'acide palmitique/24 h

soit $\frac{7\,500 \times 0,3 \times 256}{30,5 \times 129} = 146,40$ g/24 h d'acide palmitique

146 g/24 h d'acide palmitique.

b) Énergie fournie par le catabolisme du glucose

$$\frac{7500 \times 0,5 \times 180}{30,5 \times 36} = 614,75 \text{ g/24 h de glucose}$$

615 g/24 h de glucose.

EXERCICE N° 4 (30 points)

QUESTION N° 1 :

Étant donné que cet alcool est mono-insaturé et non cyclique, sa formule brute est de la forme $C_xH_{2x}O$, donc sa masse moléculaire est de $12x + 2x + 16 = 14x + 16$.

Pourcentage de carbone = $12x \cdot 100 / (14x + 16) = 73,68 \%$, d'où $x = 7$ et la formule est $C_7H_{14}O$.

On aboutit à la même réponse en passant par le pourcentage d'hydrogène = $2x \cdot 100 / (14x + 16) = 12,28 \%$, d'où $x = 7$.

QUESTION N° 2 :

L'alcool n'est pas réduit par hydrogénation catalytique. A étant mono-insaturé, une molécule A fixe une molécule de H_2 et devient $C_7H_{16}O$.

QUESTION N° 3 :

La quantité de A ($M = 114 \text{ g}$) mise en jeu est de $5,7 \text{ g} / 114 \text{ g} \cdot \text{mole}^{-1} = 0,05 \text{ mole}$.

La réduction consomme 1 mole H_2 pour 1 mole de A.

La quantité d'hydrogène à consommer est de 0,05 mole soit $0,05 \text{ mole} \times 22,4 \text{ L} \cdot \text{mole}^{-1} = 1,12 \text{ L}$.

QUESTION N° 4 :

La quantité maximale de B à espérer est de 0,05 mole soit $116 \text{ g} \cdot \text{mole}^{-1} \times 0,05 \text{ mole} = 5,8 \text{ g}$.

Le rendement est donc de $5\text{g}/5,8 \text{ g} = 0,862$ soit 86,2 %.

QUESTION N° 5 :

C est l'heptane. A est donc un des heptèn-1-ols (alcools primaires) de configuration Z ou E, à savoir :

Z ou E - hep-2 en-1 ol

Z ou E - hep-3 en-1 ol

Z ou E - hep-4 en-1 ol

Z ou E - hep-5 en-1 ol

hept-6 en-1 ol

soit 9 réponses possibles.

EXERCICE N° 5 (20 points)

QUESTION N° 1 :

Pour un modèle ouvert à un compartiment par voie intraveineuse (I.V.), l'équation de la courbe s'écrit :

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t} \text{ donc } C(t) = 370 \cdot e^{-0,617 t}$$

QUESTION N° 2:

$$T_{1/2 \text{ el}} = \ln 2 / K_e = 1,12 \text{ h.}$$

QUESTION N° 3

$$SS_{Co \rightarrow \infty} = C_o / K_e = 370 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} / 0,617 \text{ h}^{-1} = 599,7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{clairance totale} = F \cdot \text{Dose} / SS_{Co \rightarrow \infty} = 5\,000 \text{ mg} / 599,7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h} = 8,34 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

soit $2,2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$

$$V_d \text{ apparent} = F \cdot \text{Dose} / SS_{Co \rightarrow \infty} \cdot K_e = 13,51 \text{ L}$$

Soit $0,21 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$

EXERCICE N° 6 (30 points)

Témoin :

46,5 mg/50 mL

dilution au 1/10 donc 4,65 mg/50 mL d'alcool.

$$\text{On prélève 5 mL soit : } \frac{4,65 \times 5}{50} = 0,465 \text{ mg}$$

extraction chloroformique : 0,465 mg/100 mL de chloroforme

$$\text{donc : } \frac{0,465 \times 40}{100} = 0,186 \text{ mg}$$

soit dans la solution lue au spectrophotomètre : 0,186 mg/10 mL.

Dosage :

$$\begin{array}{l} 0,186 \text{ mg/10 mL} \rightarrow 0,525 \\ x \text{ mg/10 mL} \rightarrow 0,720 \end{array}$$

$$\text{donc : } \frac{0,186 \times 0,720}{0,525} = 0,255 \text{ mg/10 mL}$$

soit : 0,255 mg/40 mL de solution chloroformique

$$\text{donc : } \frac{0,255 \times 100}{40} = 0,6377 \text{ mg/10 mL de chloroforme}$$

donc : 0,6377 mg/50 mL de filtrat

$$\text{soit : } \frac{0,6377 \times 62,5}{50} = 0,797 \text{ mg/62,5 mL de macérat}$$

donc : 0,797 mg/0,245 g de feuilles

$$0,797 \cdot 10^{-3} \text{ g/0,245 g de feuilles}$$

$$\text{donc la teneur est de } \frac{0,797 \times 10^{-3} \times 100}{0,245} = 0,325 \%$$

soit en résumé :

$$\frac{46,5 \times 5 \times 40 \times 0,720 \times 100 \times 62,5 \times 100}{10 \times 50 \times 100 \times 0,525 \times 40 \times 50 \times 1\,000 \times 0,245} = 0,325 \%$$

0,325 g de digitoxine pour 100 g de feuilles