

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1999

EXERCICE N° 1 (20 points)

ÉNONCÉ

Pour doser un métal sous forme d'un complexe coloré stable à pH 6,60, on est amené à tamponner la solution d'échantillon. Cette solution est obligatoirement obtenue par dissolution dans l'acide chlorhydrique 0,1 N.

QUESTION N° 1 : Parmi les composés suivants, le(s) quel(s) peut(peuvent) être utilisé(s) ? Expliquer.

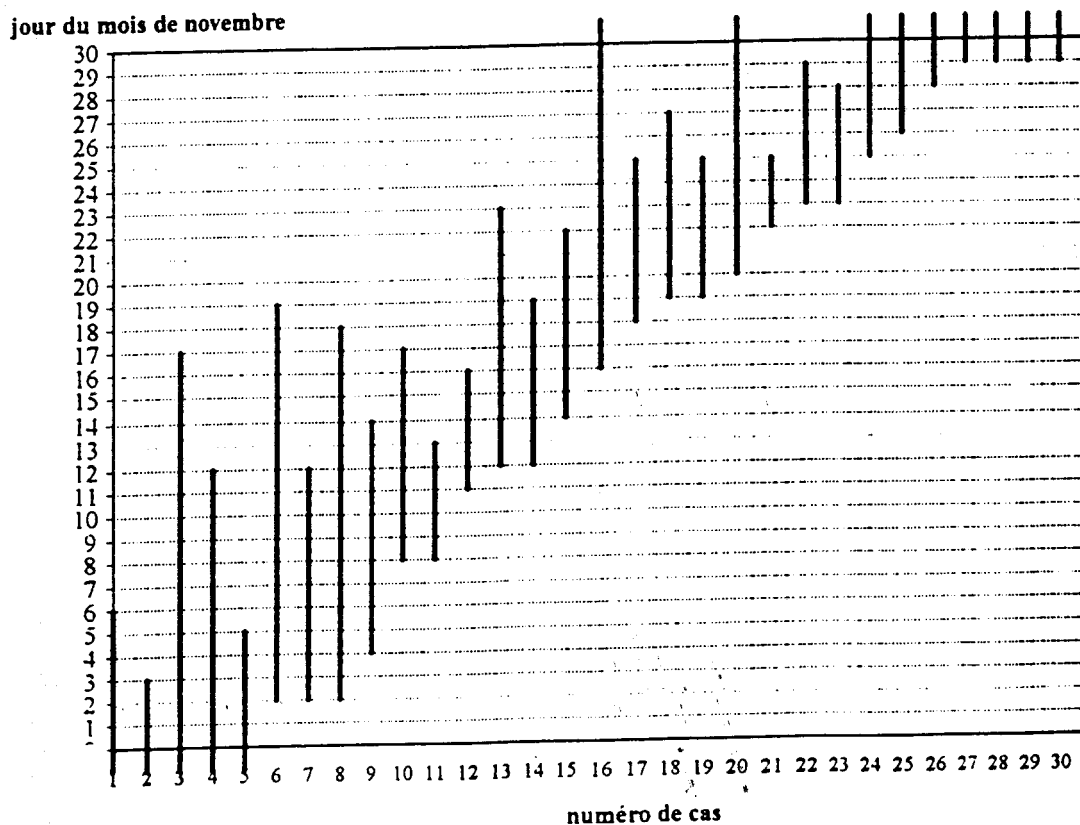
Acétate de sodium	$pK_{a_{\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-} = 4,75$
Formiate de sodium	$pK_{a_{\text{HCOOH}/\text{HCOO}^-} = 3,75$
NH_3	$pK_{a_{\text{NH}_4^+}/\text{NH}_3} = 9,25$
NaH_2PO_4	$pK_{a_{\text{H}_3\text{PO}_4}/\text{H}_2\text{PO}_4^-} = 2,23$
Na_2HPO_4	$pK_{a_{\text{H}_2\text{PO}_4^-}/\text{HPO}_4^{2-}} = 7,21$

QUESTION N° 2 : Quel volume de solution de Na_2HPO_4 0,50 M devra-t-on utiliser pour amener le pH de 2 cm³ de solution d'échantillon à 6,60 ?

EXERCICE N° 2 (20 points)

ÉNONCÉ

Dans une population comprenant 512 personnes au 1^{er} novembre et 530 au 30 novembre, on a étudié la survenue et la durée d'une maladie (la grippe). L'ensemble des cas observés dans la population figure dans le schéma ci-dessous ; chaque colonne du schéma représente, pendant la période, la durée d'un cas de maladie.



QUESTION N° 1 : Définir le terme incidence de la maladie et calculer le taux d'incidence de la grippe dans la population considérée pendant le mois de novembre.

QUESTION N° 2 : Définir le terme prévalence instantanée et calculer ce taux de prévalence au 15 novembre.

QUESTION N° 3 : Définir la prévalence au cours d'une période donnée et calculer son taux pour le mois de novembre.

EXERCICE N° 3 (20 points)

ÉNONCÉ

Un médicament a été administré par injection intraveineuse directe à la dose de 200 mg, à un patient.

La concentration plasmatique initiale (immédiatement après l'injection) a été de 1,8 mg/L. Les concentrations ont diminué de façon monoexponentielle avec une demi-vie de 78 minutes.

Les urines ont été recueillies durant les 24 heures qui ont suivi l'injection : leur concentration en principe actif intact a été de 8,2 mg/L et la diurèse de 1 250 mL.

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

QUESTION N° 2 : Calculer sa clairance d'élimination plasmatique.

QUESTION N° 3 : Justifier le fait que la durée de recueil urinaire est, pour ce médicament, suffisante pour calculer la clairance rénale d'élimination.

QUESTION N° 4 : Calculer la clairance rénale d'élimination.

QUESTION N° 5 : Sachant que ce médicament est essentiellement métabolisé au niveau hépatique, la clairance d'élimination de ce médicament variera-t-elle parallèlement aux modifications de débit sanguin hépatique chez ce patient (débit hépatique du patient : 72 L/h) ? Justifier votre réponse.

EXERCICE N° 4 (30 points)

ÉNONCÉ

On soumet à la chromatographie en phase gazeuse les mélanges des tubes suivants :

	Tube	1	2	3	4
Solution éthanolique de A à 20 mg . L ⁻¹	(mL)	0	0,10	0,25	0,50
Solution éthanolique de B à 30 mg . L ⁻¹	(mL)	0,50	0,50	0,50	0,50

L'injection de 2 μ L d'une solution étalon préparée en mélangeant 0,5 mL d'une solution éthanolique de A à 10 mg . L⁻¹ avec 0,5 mL de la solution de B à 30 mg . L⁻¹ conduit à un chromatogramme où le pic B a pour hauteur = 4,4 cm ; le rapport $h_A/h_B = 0,55$.

QUESTION N° 1 : En supposant que l'appareil soit très stable, et que les volumes injectés soient tous parfaitement maîtrisés à 2 μ L, quelles seraient les hauteurs des pics B pour les 4 tubes ? Expliquer.

QUESTION N° 2 : Calculer les rapports des hauteurs des pics h_A/h_B pour les 4 tubes ; préciser l'hypothèse faite pour ces calculs.

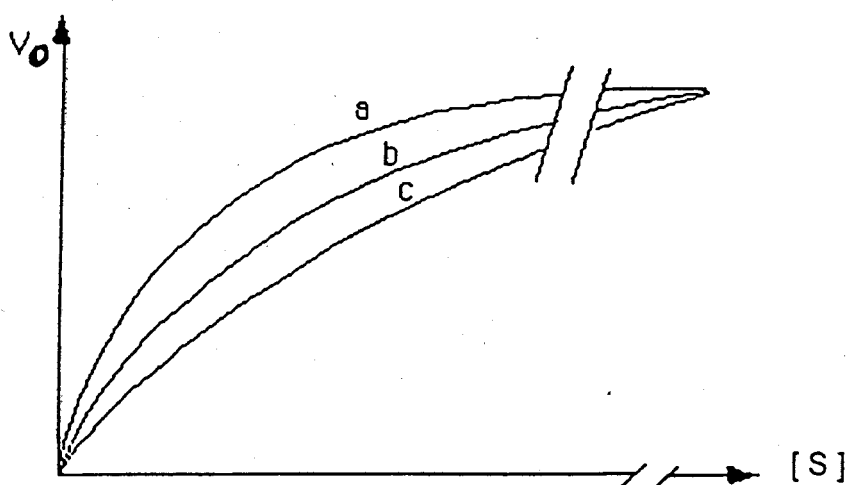
QUESTION N° 3 : À 1 cm^3 d'une solution inconnue de A, on ajoute 1 cm^3 de solution B à $30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. Le rapport $h_A/h_B = 0,82$. Quelle est la concentration de la solution inconnue ? Expliquer.

EXERCICE N° 5 (25 points)

ÉNONCÉ

La courbe *a* représente les résultats d'une étude de l'activité d'une quantité fixe d'une enzyme (E).

On refait cette expérience dans exactement les mêmes conditions mais en présence d'un inhibiteur [I] de l'enzyme. Pour $[I] = 0,3 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ on obtient la courbe *b* et pour $[I] = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ on obtient la courbe *c*.



QUESTION N° 1 : Dans quel type d'inhibition peut-on classer I ? Justifier brièvement votre réponse.

QUESTION N° 2 : Schématiser la représentation prévisible des résultats des expériences a, b et c, selon les courbes des doubles inverses (Lineweaver et Burk).

QUESTION N° 3 : L'enzyme E possède un K_m de $1 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ pour son substrat S. On mesure l'activité enzymatique d'une solution A de cette enzyme dans les conditions optimales retenues pour la définition de l'Unité Internationale de cette enzyme et en présence de $2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de substrat, on trouve une vitesse initiale $v_0 = 10 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$.

On recommence cette mesure d'activité dans des conditions identiques mais en présence de $5 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ de l'inhibiteur I. On sait que $K_i = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

a) Calculer en présence de l'inhibiteur le K_m et la vitesse initiale v_0 .

b) Dans les mêmes conditions optimales, quelle serait la V_{max} mesurée en condition de concentration saturante de substrat ?

EXERCICE N° 6 (20 points)**ÉNONCÉ**

Le tableau suivant donne les résultats de concentrations sériques d'un marqueur tur exprimés en U/mL, obtenus sur $n = 15$ échantillons sanguins à l'aide de 2 techniques de dosage différentes A et B ; la méthode A étant considérée comme une méthode de référence.

N° de l'échantillon	Méthode A X : U/mL	Méthode B Y : U/mL
1	12	15
2	24	27
3	17	16
4	18	22
5	7	10
6	28	34
7	18	17
8	25	27
9	33	31
10	12	12
11	22	26
12	10	13
13	30	32
14	13	15
15	11	8

En utilisant un test statistique dont on précisera les hypothèses nécessaires à son utilisation, peut-on dire que les deux techniques de dosage donnent des résultats différents à un niveau de signification $\alpha = 5\%$?

Indications : Pour une valeur du seuil de signification $\alpha = 5\%$, les valeurs du t de Student pour 13 ; 14 ; 15 ; 28 ; 29 ; 30 ; degrés de liberté (d.d.l) sont respectivement égales à 2,160 ; 2,145 ; 2,131 ; 2,048 ; 2,045 ; 2,042.

EXERCICE N° 7 (25 points)**ÉNONCÉ**

On se propose de déterminer la concentration en éthanol dans un échantillon de 10 mL de sang soumis à distillation en présence d'acide picrique. L'éthanol contenu dans le distillat (volume total 30 mL) est soumis à oxydation nitrochromique. Après ajout de 5 mL d'une solution d'iodure de potassium à 20 %, l'iode libéré est déterminé à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium 0,1N.

Pour 10 mL de distillat, 8,70 mL de thiosulfate 0,1N ont été utilisés, alors que pour 10 mL d'eau distillée il a été nécessaire de verser 9,90 mL de cette même solution de thiosulfate.

QUESTION N° 1 : Écrire, en justifiant, l'équation d'oxydation de l'éthanol par le réactif nitrochromique. Préciser la valeur de l'équivalent pour l'éthanol.

QUESTION N° 2 : Calculer l'alcoolémie en g et en moles d'éthanol par litre de sang.

QUESTION N° 3 : On a traité dans les mêmes conditions que le sang total 10 mL d'une solution exactement titrée à 1,50 g d'éthanol par litre. Pour 10 mL de distillat, on a dû verser 5,60 mL de thiosulfate 0,1N.

Calculer le titre expérimental de cette solution. Peut-on, avec ce résultat, accepter l'alcoolémie précédente si on tolère une erreur relative de 2 % ?

QUESTION N° 4 : Citer deux autres méthodes utilisables pour la détermination de l'alcoolémie, en donnant brièvement leur principe.

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 1999
PROPOSITIONS DE RÉPONSES*

EXERCICE N° 1 (20 points)

QUESTION N° 1 :

La zone tampon d'un système tampon est comprise entre $pK_a + 1$ et $pK_a - 1$.

Seul Na_2HPO_4 permet d'obtenir une solution tamponnée à $pH = 6,60$ lors de l'addition d'HCl 0,1 N.

QUESTION N° 2 :

Soit $X \text{ cm}^3$, le volume de solution Na_2HPO_4 0,50 M introduit. Il apporte $0,5 X$ mmoles de Na_2HPO_4 . Pour obtenir un pH de 6,60, il faut être en présence d'un mélange Na_2HPO_4 / NaH_2PO_4 .

Il faut donc apporter plus de Na_2HPO_4 que d'HCl.

La quantité de Na_2HPO_4 restante = $0,5 X - 0,2$ mmoles, les 0,2 mmoles de HCl transformant 0,2 mmoles de Na_2HPO_4 en 0,2 mmoles de NaH_2PO_4 .

Le pK_a du couple phosphorique mis en jeu à $pH = 6,60$ est de 7,21.

$$6,60 = 7,21 + \log \frac{0,5 X - 0,2}{0,2} \qquad \frac{0,5 X - 0,2}{0,2} = 0,249$$

$$0,5 X = (0,249 \times 0,2) + 0,2 \qquad X \approx 0,500 \text{ cm}^3$$

Vérification :

2 mL HCl 0,1 N	0,2 mmole
+ 0,5 mL Na_2HPO_4 0,5 M	0,25 mmole

Qté Na_2HPO_4 = 0,05 mmole

Qté NaH_2PO_4 = 0,2 mmole

$$pH = 7,21 + \log 0,05/0,2 \qquad pH = 7,21 - 0,60 = 6,61$$

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

EXERCICE N° 2 (20 points)

QUESTION N° 1 :

L'incidence d'une maladie pendant une période donnée est égale au nombre de maladie débutant au cours de la période, rapporté à l'effectif de la population exposée pendant cette période ; c'est donc la fréquence de nouveaux cas.

Lorsque l'effectif de la population varie en cours de période, comme c'est le cas de l'exercice, on considère son effectif moyen.

Entre le 1^{er} et le 30 novembre, le schéma permet de voir qu'il s'est déclaré 25 cas de grippe, que l'on rapporte à un effectif de population égal à : $(512 + 530)/2 = 521$. Il vient :

$$I (\text{novembre}) = 4,80 \%$$

QUESTION N° 2 :

La prévalence instantanée (Pr au temps t) est le taux représentant le nombre de maladie en cours à ce temps t , rapporté au nombre de sujets de la population présente au même temps.

Au 15 novembre, le schéma fait apparaître 8 cas de grippe en cours ; comme nous ne connaissons pas l'effectif exact à cette date, nous le supposons égal à 521 ; on a alors :

$$Pr (\text{au 15 novembre}) = 8/521 = 1,54 \%$$

QUESTION N° 3 :

La prévalence au cours d'une période donnée est égale au nombre total de malades présents à un moment quelconque de cette période, rapporté à la population moyenne pendant la période.

Sur le schéma, on voit qu'en novembre, on a vu 30 cas de grippe pour un effectif moyen égal à 521. Il vient :

$$Pr (\text{au mois de novembre}) = 30/521 = 5,76 \%$$

EXERCICE N° 3 (20 points)

QUESTION N° 1 :

$$Vd = \frac{\text{Dose}}{C \text{ initiale}} = 111 \text{ L}$$

QUESTION N° 2 :

$$k (\text{constante de vitesse d'élimination}) = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,53 \cdot \text{h}^{-1}$$

$$CL = k \times Vd = 59 \text{ L/h}$$

QUESTION N° 3 :

La durée de recueil des urines est largement supérieure à la demi-vie d'élimination (temps de perfusion = $18 T_{1/2}$) du médicament ; la quantité restant à éliminer après les 24 premières heures est donc négligeable.

QUESTION N° 4 :

f_e (fraction de la dose éliminée sous forme inchangée dans les urines) =

$$f_e = \frac{C_{\text{urinaire}} \times \text{diurèse}}{\text{dose}} = 0,051 \text{ (5,1 \% accepté)}$$

$$CL_{\text{rénale}} = f_e \times CL = 0,051 \times 59 = 3,0 \text{ L/h}$$

QUESTION N° 5 :

La participation faible de l'élimination rénale indique que ce médicament est surtout métabolisé. De plus, sa clairance métabolique ($CL_{\text{métabolique}} = CL - CL_{\text{rénale}} = 56 \text{ L/h}$) est très proche du débit sanguin hépatique (qui est de l'ordre de 72 L/h chez ce patient) ; ce médicament a donc un fort coefficient d'extraction hépatique ($E = 56/72 = 0,78$) et le facteur limitant de son métabolisme sera la quantité parvenant au foie par unité de temps. Sa clairance d'élimination variera donc parallèlement aux modifications de débit sanguin hépatique.

EXERCICE N° 4 (30 points)**QUESTION N° 1 :**

La surface du pic est proportionnelle à la quantité injectée. L'appareil étant stable, les largeurs des pics sont constantes. De plus, le volume est parfaitement maîtrisé. La hauteur du pic sera proportionnelle à la concentration des échantillons injectés.

— Dans l'étalon	$C_B = 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$h = 4,4 \text{ cm}$
— Tube 1 : 0,5 mL	$C_B = 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$h = 8,8 \text{ cm}$
— Tube 2 : 0,6 mL	$C_B = 30 \times 0,5/0,6 = 25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$h = 7,3 \text{ cm}$
— Tube 3 : 0,75 mL	$C_B = 30 \times 0,5/0,75 = 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$h = 5,9 \text{ cm}$
— Tube 4 : 1,0 mL	$C_B = 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$h = 4,4 \text{ cm}$

QUESTION N° 2 :

Le rapport des hauteurs des pics est fonction des quantités injectées, c'est-à-dire du rapport des quantités dans chacun des tubes.

Pour l'étalon, le rapport $h_A/h_B = k \cdot q_A/q_B$. $0,55 = k \times 5/15$ $k = 1,65$
 en supposant la relation linéaire dans tout le domaine de concentration exploré

$$\text{Tube 1 } h_A/h_B = 0$$

$$\text{Tube 2 } h_A/h_B = 1,65 \times 2/15 = 0,22$$

$$\text{Tube 3 } h_A/h_B = 1,65 \times 5/15 = 0,55$$

$$\text{Tube 4 } h_A/h_B = 1,65 \times 10/15 = 1,10$$

QUESTION N° 3 :

La solution étalon $h_A/h_B = 0,55$ pour $q_A/q_B = 5/15$

$h_A/h_B = 0,82$ correspond à $q_A/q_B = 5/15 \times 0,82/0,55 = 0,497$

$q_A = 0,497 \times q_B = 0,497 \times 30 = 14,9$ mg dans 1 mL

= concentration de A : $14,9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$

EXERCICE N° 5 (25 points)

QUESTION N° 1 :

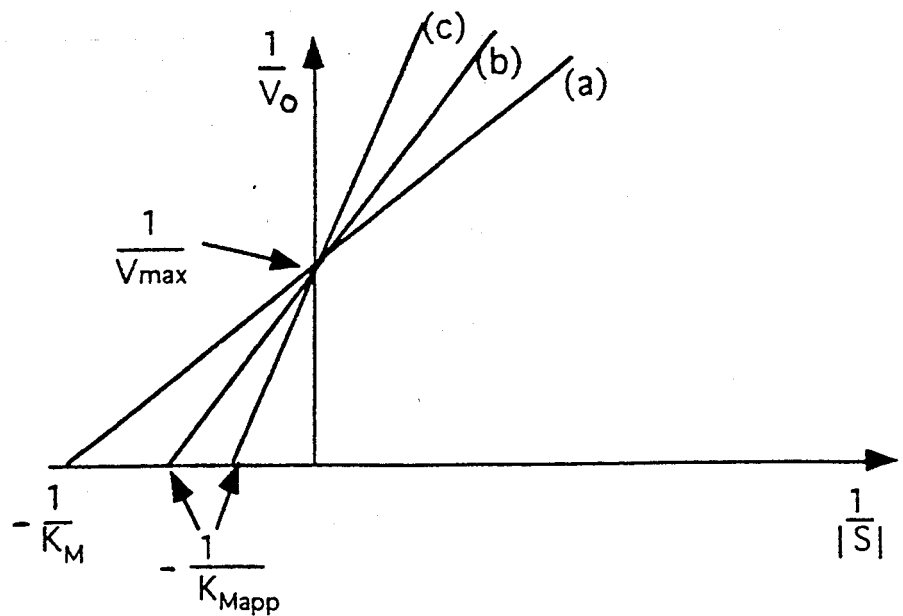
Inhibiteur compétitif (type K)

L'inhibiteur ne s'exprime que pour de faibles concentrations de S

— ne modifie pas la V_{\max}

— augmente la valeur apparente de K_m ($[S]$ pour $v_o = V_{\max} \times 1/2$)

QUESTION N° 2 :



QUESTION N° 3 :

$[S] = 2 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

$K_m = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

soit $v_o = 10 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$

$[I] = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

$K_i = 1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

$$a) K_{mapp} = K_m \times \left[1 + \frac{[I]}{K_i} \right] = 1 \cdot 10^{-4} \left(1 + \frac{5 \cdot 10^{-3}}{1 \cdot 10^{-3}} \right) = 6 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

K_m augmente de 6 fois.

$$v_o = V_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

$$v_{oapp} = V_{max} \frac{[S]}{K_{mapp} + [S]}$$

$$\frac{v_{oapp}}{v_o} = \frac{K_m + [S]}{K_{mapp} + [S]} = \frac{10^{-4} + 2 \cdot 10^{-3}}{6 \cdot 10^{-4} + 2 \cdot 10^{-3}}$$

$$\frac{v_{oapp}}{v_o} = \frac{21}{26} = 0,808 \text{ donc } v_{oapp} = 8,08 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

b) V_{max} en présence de l'inhibiteur = V_{max} en absence de l'inhibiteur

$$\frac{v_o}{V_{max}} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

$$V_{max} = \frac{v_o (K_m + [S])}{[S]}$$

$$V_{max} = 10 \cdot 10^{-6} \frac{(1 \cdot 10^{-4} + 2 \cdot 10^{-3})}{2 \cdot 10^{-3}}$$

$$V_{max} = 10 \cdot 10^{-6} \frac{21}{20} = 10,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

EXERCICE N° 6 (20 points)

Pour chaque échantillon, on calcule la différence

$$d = Y - X.$$

Pour utiliser le test de Student sur séries appariées, il faut supposer que la différence entre le résultat obtenu par la méthode B et celui obtenu par la méthode A est distribuée selon une loi Normale.

Moyenne des différences :

$$\bar{d} = \frac{\sum d}{N} = \frac{25}{15} = 1,67 \text{ U/mL}$$

Variance de la variable aléatoire d

$$S_d^2 = \frac{1}{N-1} \left(\sum d^2 - \frac{(\sum d)^2}{N} \right) = 6,38$$

$$\text{écart type : } s_d = 2,53 \text{ U/mL}$$

On calcule alors

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d / \sqrt{N}}$$

$$t = 2,556$$

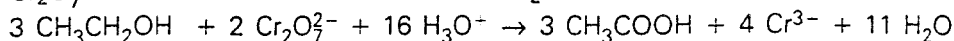
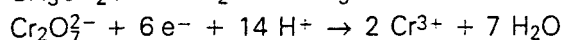
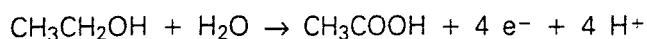
Donc $|t| > t_s$ (valeur seuil du t de Student lue pour $N - 1 = 14$ d.d.l. et $\alpha = 5\%$: $t_s = 2,145$)

Les deux techniques A et B donnent des résultats statistiquement différents, le niveau de signification étant $< 5\%$.

La méthode A étant une méthode de référence (supposée exacte), la méthode B présente un biais.

EXERCICE N° 7 (25 points)

QUESTION N° 1 :



$$\text{MM} = 46 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\text{L'équivalent E de l'éthanol dans cette titration} = \frac{\text{MM}}{4} = 11,5 \text{ g}$$

QUESTION N° 2 :

$$9,90 - 8,70 = 1,20 \text{ mL de solution Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \text{ } 0,1 \text{ N} = 0,12 \text{ meq}$$

$$\text{soit } 0,12 \times 11,5 \text{ mg d'éthanol dans 10 mL de distillat}$$

$$4,14 \text{ mg d'éthanol dans 30 mL de distillat}$$

$$4,14 \text{ mg d'éthanol dans 10 mL de sang}$$

$$0,414 \text{ g d'éthanol dans 1 L de sang}$$

$$\text{donc concentration de 9 mM.}$$

QUESTION N° 3 :

$$9,90 - 5,60 = 4,30 \text{ ml de Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \text{ } 0,1 \text{ N} = 0,43 \text{ meq}$$

$$0,43 \times 11,5 = 4,945 \text{ mg éthanol dans 10 mL de distillat de contrôle}$$

$$14,835 \text{ mg dans 30 ml de distillat (qui correspond à 10 mL de solution)}$$

$$\text{soit concentration trouvée } 1,4835 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1} \text{ pour un titre de } 1,50 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$$

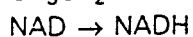
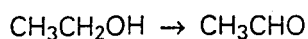
L'erreur relative est de

$$100 \times 0,0165/1,5 = 1,1 \% - \text{L'alcoolémie précédente est acceptable.}$$

QUESTION N° 4 :

a) Chromatographie en phase gazeuse (méthode officielle). Le dosage repose sur l'usage d'un étalon interne.

b) Alcool déshydrogénase. Mesure de l'absorbance à 340 nm (augmentation de l'absorbance due à la formation de NAD réduit).



(Méthode non officielle.)