

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2002

ZONE NORD

EXERCICE N° 1 (40 points)

ÉNONCÉ

Le médicament A est administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg à un sujet de 70 kg. On sait que la pharmacocinétique de A répond à un modèle bicompartimental. On dispose des données suivantes :

- aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (forme totale: libre + liée) entre le premier prélèvement et l'infini ($ASC_{(0 \rightarrow \infty)}$) : 11 900 $\mu\text{g.L}^{-1}.\text{h}$
- demi-vie d'élimination : 3,5 h
- Liaison aux protéines plasmatiques : 30%.

QUESTION N° 1 : Déterminer chez ce sujet :

- 1 - La clairance plasmatique totale
- 2 - Le volume de distribution une fois l'équilibre entre les compartiments atteint.

Ce sujet reçoit 15 jours après cette administration intraveineuse, le même médicament par voie orale à la dose de 400 mg.

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (forme totale: libre + liée) entre le premier prélèvement et l'infini ($ASC_{(0 \rightarrow \infty)}$) : 17 136 $\mu\text{g.L}^{-1}.\text{h}$.

QUESTION N° 2 : Calculer la biodisponibilité absolue de la forme orale.

Chez ce sujet, après administration intraveineuse et orale, les urines sont recueillies et analysées.

Après administration intraveineuse, on retrouve 96 mg de produit A dans les urines entre le temps 0 (injection) et l'infini.

Après administration orale, on retrouve 141 mg de produit A dans les urines entre le temps 0 (prise orale) et l'infini.

QUESTION N° 3 : Déterminer chez ce sujet :

- 1 - La biodisponibilité absolue de la forme orale à partir des données urinaires.
- 2 - La clairance rénale.
- 3 - Comparer clairance rénale et clairance plasmatique totale.

QUESTION N° 4 : Sachant que ce sujet a une fonction rénale normale, indiquer si ce médicament est plus réabsorbé ou sécrété au niveau rénal.

EXERCICE N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

Dosage des protides par la méthode du BIURET avec le réactif de Gornall.

QUESTION N° 1 : Pour doser les protides d'un sérum, vous devez établir le protocole de dosage, sachant que l'échantillon X provient d'une dilution au 1/10^e de ce sérum.

Compléter le tableau ci-dessous (volumes en mL).

	Gamme étalonnage					Dosage	
	0	1	2	3	4	X	X/2
Numéro du tube	0	1	2	3	4	X	X/2
Étalon albumine 6,00 g.L ⁻¹ (mL)	0	0,25	0,50	0,75	1,00		
Sérum physiologique (mL)	1						
Échantillon (mL)						1	
Réactif de Gornall (mL)	4						

QUESTION N° 2 : Les absorbances A lues au spectrophotomètre à 540 nm, après réglage du zéro, à l'aide du tube numéro 0, sont les suivantes :

Numéro du tube	1	2	3	4	X	X/2
A	0,19	0,39	0,61	0,80	0,90	0,48

Calculer les paramètres de la droite de régression de la fonction d'étalonnage. Quelle est la concentration en protides du sérum de départ ?

QUESTION N° 3 : Le dosage de ce même sérum est répété 10 fois. Les résultats exprimés en g.L⁻¹ sont les suivants :

66	69	72	65	69
70	68	70	70	73

Estimer la moyenne, l'écart-type et le coefficient de variation à partir de cet échantillon de valeurs en précisant les formules utilisées.

QUESTION N° 4 : Entre quelles valeurs limites peut-on situer la concentration de ce sérum avec un coefficient de confiance de 0,95 ?

EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (I.E.C.) présentent pour la plupart un motif structural commun apparenté au dipeptide L-alanyl-L-proline.

Des études de relations structure-activité, résumées dans le tableau suivant, ont permis l'émergence de puissants inhibiteurs à partir d'une tête de série représentée par le composé 1.

L'activité inhibitrice de ces produits est évaluée par leur concentration inhibitrice 50 (CI₅₀).

Composé	Structure	CI ₅₀ (μM)
1		2.4
2		0.040
3		0.001
4		0.8
5		0.028
6		0.0016

QUESTION N° 1 : Pourquoi la configuration des carbones chiraux a-t-elle une influence déterminante sur l'activité de ces molécules? Combien de centre(s) d'asymétrie les molécules 3 et 4 présentent-elles?

QUESTION N° 2 : En comparant les structures des composés 1 à 3, quelle propriété physico-chimique se trouve modifiée? Justifier son influence sur l'activité de ces molécules.

QUESTION N° 3 : Comparer et commenter les activités pharmacologiques des composés 3 et 4.

QUESTION N° 4 : Le composé 3 est le métabolite actif de l'énalapril. Quelle différence structurale existe-t-il entre le composé 3 et l'énalapril? Concernant l'énalapril, comment appelle-t-on ce type de composé et quel est l'intérêt de cette modification chimique?

QUESTION N° 5 : Les composés 5 et 6 résultent du remplacement de la L-proline par un système bicyclique.

Quelle est la conséquence de cette modification sur le plan conformationnel ?

EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

On prépare une solution A en mélangeant 100 mL d'une solution aqueuse d'acide benzoïque 0,20 M et 20 mL de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 0,25 M.

Le pK_a $C_6H_5COOH/C_6H_5COO^- = 4,19$

QUESTION N° 1 : Quel est le pH de la solution A ?

QUESTION N° 2 : Quelle est la molarité de cette solution tampon ?

QUESTION N° 3 : Quelle quantité d'ions H_3O^+ ou OH^- faut-il ajouter à 10 mL de solution A pour que le pH devienne égal à 4,19 ?

QUESTION N° 4 : Quel est le pH d'une solution décimolaire de benzoate de potassium ?

QUESTION N° 5 : En utilisant toute la solution A, comment préparer une solution de benzoate de potassium décimolaire ?

EXERCICE N° 5 (40 points)

ÉNONCÉ

Pour l'étude d'un inhibiteur I d'une enzyme E agissant sur un substrat S, on réalise deux séries de mesures :

- La première expérience (A) avec des concentrations de S variables sans ajouter d'inhibiteur.
- La seconde expérience (B) avec des concentrations de S variables et en présence de l'inhibiteur à une concentration $I = 6.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.

Pour cet exercice nous n'avons retenu que les résultats indiqués sur le tableau ci-dessous :

[S] $10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$	Expérience A v_o $10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	Expérience B $v_{o \text{ app}}$ $10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$
4	1	0,25
40	1,84	0,46

QUESTION N° 1 : Calculer le pourcentage d'inhibition obtenu avec cette concentration en inhibiteur :

a) quand $[S] = 4.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$

b) quand $[S] = 40.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$

c) A partir de ces résultats, présenter une hypothèse sur le type d'inhibition dans lequel I pourrait se classer. Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 : Sachant que le K_m du couple enzyme-substrat est de $8.10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$, calculer les v_{max} en présence et en absence d'inhibiteur.

QUESTION N° 3 : Calculer la constante K_i de l'inhibiteur pour l'enzyme.

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2002
PROPOSITIONS DE RÉPONSES^(*)

ZONE NORD

EXERCICE N° 1 (40 points)

QUESTION N° 1 :

1 - Clairance plasmatique totale :

$$CL = \text{Dose}/SSC = 100\,000/11\,900 = 8,4 \text{ L.h}^{-1}$$

2 - $V_d = CL/k$

où k est la constante apparente de vitesse d'élimination = $\ln 2/T_{1/2}$

$$\frac{CL \times 3,5}{0,693} = 42,4 \text{ L}$$

QUESTION N° 2 :

Biodisponibilité de la forme orale :

$$F = \frac{SSC_{vo}}{SSC_{iv}} \times \frac{D_{iv}}{D_{vo}}$$

$$F = \frac{17\,136}{11\,900} \times \frac{100}{400} = 0,36$$

QUESTION N° 3 :

1 - Biodisponibilité absolue de la forme orale à partir des données urinaires :

$$F = \frac{\mu_{vo}^{\infty}}{\mu_{iv}^{\infty}} \times \frac{D_{iv}}{D_{vo}}$$

$$F = \frac{141}{96} \times \frac{100}{400} = 0,37$$

2 - Clairance rénale = Quantité dans les urines à l'infini/AUC

$$CL_r = \frac{96}{11,9} = 8,07 \text{ L.h}^{-1} \text{ (données iv)}$$

ou

$$CL_r = \frac{141}{17,136} = 8,228 \text{ L.h}^{-1} \text{ (données orales)}$$

Egalement possible : $CL_r = f_e \times CL$ où f_e = fraction de la dose administrée par voie iv éliminée sous forme inchangée dans les urines.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'imperatif 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.

QUESTION N° 3 (suite):

3 - Clairance non rénale = Clairance totale - CL rénale

$$8,4 - 8,23 = 0,17 \text{ L.h}^{-1} \text{ (données iv)}$$

$$8,4 - 8,07 = 0,33 \text{ L.h}^{-1} \text{ (données orales)}$$

Le médicament A a une élimination presque exclusivement rénale.

QUESTION N° 4 :

Fonction rénale normale = débit de filtration glomérulaire (DFG) = 120 mL.min⁻¹

CL_{FG} (clairance de filtration glomérulaire du médicament) = f_u x DFG

où f_u = fraction libre = 0,70

$$CL_{FG} = 0,70 \times 120 = \text{mL.min}^{-1}$$

$$CL_r = 134 \text{ mL.min}^{-1}$$

CL_r > CL_{FG} : le médicament est plus sécrété que réabsorbé.

EXERCICE N° 2 (40 points)**QUESTION N° 1 :**

Numéro du tube	Gamme étalonnage					Dosage	
	0	1	2	3	4	X	X/2
Étalon albumine 6,00 g.L ⁻¹ (mL)	0	0,25	0,50	0,75	1,00		
Eau physiologique (mL)	1	0,75	0,50	0,25	0	0	0,5
Échantillon (mL)						1	0,5
Réactif de Gornall (mL)	4	4	4	4	4	4	4

QUESTION N° 2 :

Numéro du tube	1	2	3	4
Concentration en albumine g.L ⁻¹ (X)	1,5	3,0	4,5	6,0
Absorbances (Y)	0,19	0,39	0,61	0,80

$$\Sigma X = 15$$

$$\Sigma X^2 = 67,5$$

$$\Sigma Y = 1,99$$

$$\Sigma Y^2 = 1,20$$

$$\Sigma XY = 9$$

$$b = \frac{\Sigma XY - \frac{\Sigma X \Sigma Y}{N}}{\Sigma X^2 - \frac{(\Sigma X)^2}{N}} = \frac{9 - (29,85/4)}{67,5 - (15^2/4)} = 0,137$$

$$\bar{X} = \Sigma X/N = 15/4 = 3,75$$

$$\bar{Y} = \Sigma Y/N = 1,99/4 = 0,4975$$

$$a = \bar{Y} - b\bar{X} = 0,4975 - (0,137 \times 3,75) = -0,015$$

D'après les absorbances obtenues, celle du tube X est hors gamme.

Il faut donc utiliser le résultat du tube X/2,

d'où $X/2 = (0,48 - a) / b = (0,48 + 0,015) / 0,137 = 3,62 \text{ g.L}^{-1}$

La concentration en protides du sérum est alors de $72,4 \text{ g.L}^{-1}$, en tenant compte de la dilution au $1/10^{\circ}$ du sérum, puis $1/2$.

QUESTION N° 3 :

La moyenne $m = 69,2 \text{ g.L}^{-1}$

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x_i - m)^2}{n - 1}} = 2,44 \text{ g.L}^{-1}$$

$$\text{C.V. (\%)} = \frac{S}{m} \times 100 = 3,5 \%$$

QUESTION N° 4 :

Intervalle de confiance = $m \pm t \frac{S}{\sqrt{n}}$, $t = 2,26$ dans la table de Student.

$$\text{Intervalle de confiance} = 69,2 \pm 2,26 \times 0,772 = 69,2 \pm 1,7 \text{ g.L}^{-1}$$

Limites de confiance : $67,5 \text{ g.L}^{-1} - 70,9 \text{ g.L}^{-1}$

EXERCICE N° 3 (40 points)

QUESTION N° 1 :

La configuration des carbones chiraux joue sur la géométrie des parties actives de la molécule.

En effet, l'interaction entre ces molécules et les sites catalytiques de l'enzyme est stéréospécifique. Les molécules 3 et 4 présentent 3 centres d'asymétrie.

QUESTION N° 2 :

L'introduction sur la chaîne d'un substituant -benzyle (composé 2) et surtout -phényl-éthyle (composé 3) augmente la lipophilie des molécules, favorisant une interaction hydrophobe au niveau de la poche lipophile S_1 de l'enzyme, ce qui renforce l'affinité et donc leur activité inhibitrice (CI_{50} inférieures).

QUESTION N° 3 :

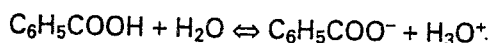
Dans le composé 4, la stéréochimie du centre de chiralité est inversée, l'interaction hydrophobe avec la poche S_1 est donc fortement réduite, ce qui se traduit par une activité 800 fois plus faible que celle du composé 3 (CI_{50} 800 fois plus grande).

QUESTION N° 4 :

Le composé 3 est utilisé sous forme de monoester éthylique. Cet ester est moins ionisé ce qui permet une meilleure résorption. Il est transformé par les estérases hépatiques. L'énalapril constitue une prodrogue.

QUESTION N° 5 :

La création d'un seul cycle lactame a pour conséquence de figer la chaîne dans la conformation la mieux appropriée au regard des sites d'action de l'enzyme.

EXERCICE N° 4 (40 points)**QUESTION N° 1 :**

$$K_a = 10^{-4,19}$$

100 mL 0,20 M \Rightarrow 20 mmoles de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ mis en présence de $20 \times 0,25 = 5$ mmol de $\text{K}^+\text{OH}^- \Rightarrow 5$ mmol $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-\text{K}^+$ + 15 mmoles $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$.

$$\text{pH} = 4,19 + \log 5/15 = 3,71$$

$$(\text{H}_3\text{O}^+) = 10^{-3,71} (1,95 \cdot 10^{-4}\text{M}) \text{ est en effet négligeable devant } (K^+) = 5/120 = 4,17 \cdot 10^{-2}\text{M}$$

QUESTION N° 2 :

Les 20 mmoles de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH} \Rightarrow (\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) + (\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-)$ correspondent à $20/120 = 0,167$ M.

$$\text{Molarité du tampon} = 0,167 \text{ M}$$

QUESTION N° 3 :

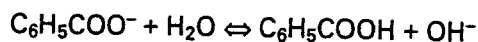
120 mL de solution A contient 5 mmol $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ et 15 mmol de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$
10 mL de solution A contient donc 0,417 mmol $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$ et 1,25 mmol de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$.

Pour que $\text{pH} = 4,19$ (pK_a du couple), il faut avoir un mélange équimoléculaire soit

$\frac{1,25 + 0,417}{2}$ mmol de chacune des formes (0,833 mmol). Il faut ajouter des ions OH^- en quantité = à $0,833 - 0,417 = 0,417$ mmol. Il y a alors $1,25 - 0,417 = 0,833$ mmol de $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$. $\text{pH} = \text{pK}_a = 4,19$

Ou bien : soit x la quantité d'ions OH^- à introduire à 10 mL pour augmenter le pH de 3,71 à 4,19.

$$4,19 = 4,19 + \log \frac{0,416 + x}{1,25 - x} \quad x = 0,417 \text{ mmol.OH}^-$$

QUESTION N° 4 :

$$K_b = 10^{-9,81}$$

$$C = 0,1 \text{ M} \Rightarrow (\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}) = (\text{OH}^-)$$

$$\text{Très peu dissocié} \quad 10^{-9,81} = \frac{(\text{OH}^-)^2}{0,1} \Rightarrow (\text{OH}^-) = 10^{-5,4}\text{M} \quad \text{pH} = 8,60$$

QUESTION N° 5 :

La solution contient 5 mmoles de $C_6H_5COO^-K^+$ et 15 mmoles de C_6H_5COOH dans 120 mL.

Il faut transformer tout C_6H_5COOH en $C_6H_5COO^-K^+$ par addition de 15 mmoles de KOH, soit $15/0,25 = 60$ mL de solution de KOH 0,25 M.

Il faut que les 20 mmoles de $C_6H_5COO^-K^+$ se trouvent dans un volume V tel que $20/V = 0,1M \Rightarrow V = 200$ mL.

Aux 120 mL de la solution A, on ajoute 60 mL de solution KOH 0,25 M et 20 mL d'eau distillée pour préparer une solution 0,1 M de $C_6H_5COO^-K^+$.

Remarque :

Le candidat peut proposer une solution de KOH d'un autre titre si le volume total n'excède pas 200 mL (par exemple 80 mL de KOH 0,1875 M), afin que la solution soit bien 0,10 M.

EXERCICE N° 5 (40 points)

QUESTION N° 1 :

a) Pour $[S_1] = 4.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$.

$$v_o = 1.10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$v_{o \text{ app}} = 0,25.10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\frac{v_o - v_{o \text{ app}}}{v_o} \cdot 100 = 75 \%$$

b) Pour $[S_2] = 40.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$.

$$v_o = 1,84.10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$v_{o \text{ app}} = 0,46.10^{-6} \text{ mol.min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$\frac{v_o - v_{o \text{ app}}}{v_o} \cdot 100 = 75 \%$$

c) Inhibition non compétitive : pour une concentration fixée en inhibiteur, le pourcentage d'inhibition est indépendant des variations de concentration en substrat. En effet, il n'y a pas de compétition entre S et I.

$v_{o \text{ app}}$ augmente quand [S] augmente mais le pourcentage d'inhibition reste identique.

QUESTION N° 2 :

Selon l'équation de Michaelis Menten

$$v_o = V_{\text{max}} \frac{S}{K_m + S} \text{ soit } V_{\text{max}} = v_o \times \frac{K_m + S}{S}$$

ici, pour $S = 4.10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$, $S = 5 K_m$

$$\text{et } \frac{K_m + S}{S} = \frac{6}{5}$$

- en l'absence d'inhibiteur, $V_{\max} = 1 \times \frac{6}{5} = 1,20 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$

- en présence d'inhibiteur, $V_{\max} = 0,25 \times \frac{6}{5} = 0,30 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$

QUESTION N° 3 :

En cas d'inhibition non compétitive

$$V_{\max \text{ app}} = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{I}{K_i}}, \text{ soit } \frac{V_{\max}}{V_{\max \text{ app}}} = 1 + \frac{I}{K_i}$$

$$\text{ici } 1 + \frac{I}{K_i} = \frac{1,20}{0,3} = 4, \text{ soit } \frac{I}{K_i} = 3 \text{ et } K_i = \frac{I}{3}$$

$$I = 6 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}, \text{ et } K_i = 2 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$