

# ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2002

## ZONE SUD

### EXERCICE N° 1 (40 points)

#### ÉNONCÉ

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

Un plasma est surchargé en médicament non radioactif et en médicament marqué au carbone 14 de telle façon que l'activité soit de 2 500 dpm/mL de plasma et que la concentration finale en médicament soit de 10 mg/L.

Trois cellules de dialyse sont utilisées. Pour chacune d'elles, 1 mL de plasma est introduit dans un des deux compartiments ; dans l'autre compartiment, séparé du précédent par une membrane de dialyse, est introduit 1 mL de tampon phosphate (pH = 7,4, isotonique).

Après équilibre (3 heures à 37°C), l'activité correspondant au contenu de chaque compartiment est déterminée à partir d'un aliquot de 500  $\mu$ L ; les résultats d'activité (en dpm) sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

	Cellule 1	Cellule 2	Cellule 3
Plasma	912	902	880
Tampon	146	162	132

**QUESTION N° 1 :** Quel est le pourcentage de liaison du médicament aux protéines pour chaque cellule ?

**QUESTION N° 2 :** Déterminer l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne du pourcentage de liaison.

**QUESTION N° 3 :** Quel est le pourcentage moyen de fixation non spécifique (fixation à la cellule et à la membrane de dialyse) de ce médicament ?

### EXERCICE N° 2 (40 points)

#### ÉNONCÉ

Lors d'une étape de la purification d'une enzyme, la solution de départ est d'un volume de 100 mL (solution A) contenant 10 g.L<sup>-1</sup> de protéines et présentant une concentration catalytique de 80 U.L<sup>-1</sup>.

A la fin de l'opération, on obtient une solution (solution B) d'un volume total de 20 mL contenant 1,25 g.L<sup>-1</sup> de protéines et présentant une concentration catalytique de 300 U.L<sup>-1</sup>.

**QUESTION N° 1 :** Quel est le rendement de l'opération en enzyme ?

**QUESTION N° 2 :** Quelle est l'activité spécifique de la solution A ?

**QUESTION N° 3 :** Quelle est l'activité spécifique de la solution B ?

**QUESTION N° 4 :** Quel est le facteur d'enrichissement ?

**EXERCICE N° 3 (40 points)****ÉNONCÉ**

Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS en litres) est mesuré chez 200 sujets adultes résidents de 2 villes V1 et V2; la ville V1 est connue pour sa pollution atmosphérique élevée.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

	VEMS < 3	$3 \leq \text{VEMS} \leq 4$	VEMS > 4
V1	36	46	18
V2	20	54	26

**QUESTION N° 1 :** La répartition des VEMS des habitants diffère-t-elle selon le lieu géographique au risque  $\alpha = 0,05$  ?

**QUESTION N° 2 :** On s'intéresse à la variation du VEMS en fonction de l'âge dans la ville V2; pour cela on mesure le VEMS de 10 sujets adultes. Les résultats sont indiqués dans le tableau suivant :

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Âge	62	46	74	53	28	67	34	41	48	22
VEMS	3,3	3,3	2,6	3,5	3,6	2,8	3,5	3,6	3,2	4,1

On envisage une relation linéaire entre le VEMS et l'âge.

- Calculer le coefficient de corrélation entre les 2 variables.
- Le VEMS est-il lié à l'âge au risque  $\alpha = 0,01$  ?

**QUESTION N° 3 :** Lors d'un examen fonctionnel respiratoire, le VEMS est mesuré sur 10 sujets sportifs (groupe A<sub>1</sub>) et sur 10 sujets non sportifs (groupe A<sub>2</sub>). Les valeurs mesurées sur les 2 séries sont les suivantes :

A <sub>1</sub>	3,9	4,4	4,2	3,8	4,0	3,8	4,1	4,2	3,5	3,8
A <sub>2</sub>	3,2	3,6	4,1	3,0	3,1	3,6	3,0	3,6	3,2	3,3

- Montrer que les variances des 2 séries ne sont pas significativement différentes au risque  $\alpha = 0,05$ .
- L'augmentation apparente du VEMS chez les sujets sportifs est-elle significative au risque  $\alpha = 0,01$  ?

**EXERCICE N° 4 (40 points)****ÉNONCÉ**

Un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines est administré par voie orale à la dose de 20 mg.

La cinétique plasmatique suit un modèle ouvert bi-compartmental :

$$C(t) = -Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + De^{-\gamma t} \text{ avec } A = 90 \text{ ng.mL}^{-1}, B = 80 \text{ ng.mL}^{-1} \text{ et } D = 0,7 \text{ ng.mL}^{-1}.$$

**QUESTION N° 1 :** Existe-t-il un temps de retard à la résorption (lag time) ? Justifier votre réponse.

**QUESTION N° 2 :** La constante de vitesse d'absorption plasmatique est  $\alpha = 1 \text{ h}^{-1}$   
 La constante de vitesse de distribution plasmatique est  $\beta = 0,693 \text{ h}^{-1}$   
 La constante de vitesse d'élimination plasmatique est  $\gamma = 0,0533 \text{ h}^{-1}$   
 Calculer les temps de demi-vie plasmatique correspondant à ces différentes phases.

La concentration plasmatique mesurée 24 h après l'administration par voie orale d'une dose unique de 20 mg de cette dihydroxyridine est égale à 0,20 ng.mL<sup>-1</sup>.

**QUESTION N° 3 :** Considérant que cette cinétique plasmatique est "linéaire" :

- Calculer la concentration plasmatique obtenue 50 heures après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de ce principe actif.
- Peut-on calculer, à partir des données précédentes, la quantité de principe actif restant dans l'organisme 50 heures après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg de ce principe actif ? Justifier votre réponse.

**QUESTION N° 4 :** L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) obtenue après l'administration de ce principe actif par voie IV rapide à la dose de 10 mg est égale à 96,425 ng.mL<sup>-1</sup>.h.

Quelle est la biodisponibilité absolue de ce principe actif par voie orale ?

**EXERCICE N° 5 (40 points)**

**ÉNONCÉ**

Dans le sang d'un malade hospitalisé, on détermine l'alcoolémie selon la méthode de Cordebard: 10 mL de sang sont soumis à distillation en présence d'une solution d'acide picrique. Le volume du distillat est ajusté à 30 mL. 5 mL du distillat subissent une oxydation nitrochromique. Après ajout de 5 mL de solution d'iodure de potassium à 20 %, on titre l'iode libéré à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium 0,10 N. Pour les 5 mL de distillat on utilise 4,30 mL de solution de thiosulfate; pour 10 mL d'eau il est nécessaire d'utiliser 9,90 mL de cette même solution de thiosulfate.

**QUESTION N° 1 :** Quelle est l'alcoolémie du malade ? Soit A cette alcoolémie.

**QUESTION N° 2 :** Le clinicien constatant des troubles visuels chez ce patient demande un dosage spécifique des alcools. L'analyse effectuée sur le même prélèvement (prélèvement initial) donne :

- 1,0 g.L<sup>-1</sup> en éthanol
- 2,0 g.L<sup>-1</sup> en méthanol

Soient B ces résultats.

Les résultats B sont-ils compatibles avec le résultat A de la méthode de Cordebard ? Justifier votre réponse.

**QUESTION N° 3 :** Une nouvelle analyse spécifique est redemandée quelques heures plus tard. Elle est effectuée selon le protocole suivant :

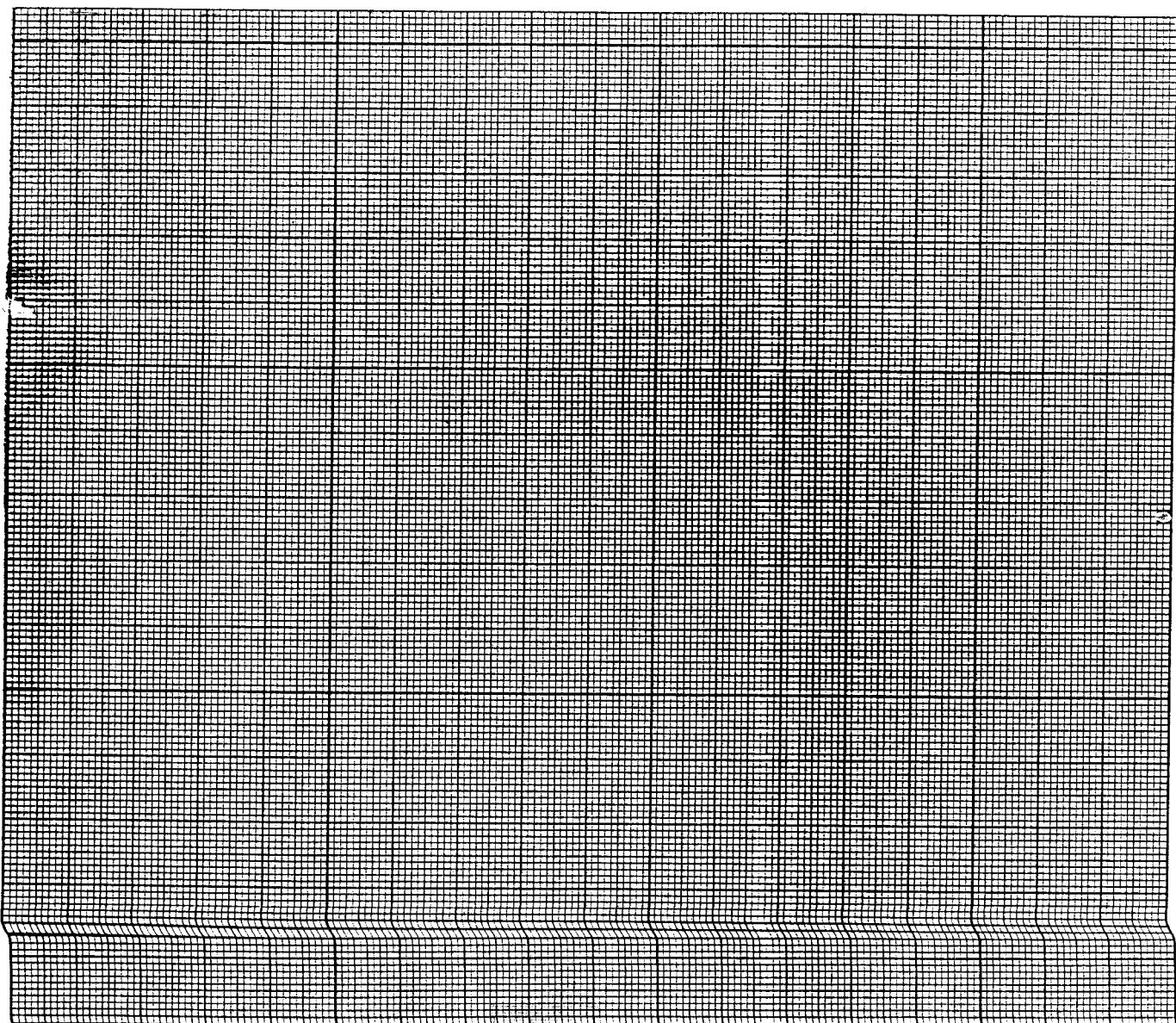
a) Gamme aqueuse :

Solution éthanol à 0,2 g/L (mL) .....	0	0,2	0,5	0,8	1
Solution méthanol à 0,2 g/L (mL) .....	0	0,2	0,5	0,8	1
Eau (mL) .....	2	1,6	1	0,4	0
Solution isopropanol (mL) .....	2	2	2	2	2
Solution déprotéinisante (mL) .....	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
<b>on injecte dans le système approprié 2 µL du mélange</b>					
Rapports des surfaces $\frac{S \text{ éthanol}}{S \text{ isopropanol}}$	-	0,12	0,33	0,56	0,79
Rapports des surfaces $\frac{S \text{ méthanol}}{S \text{ isopropanol}}$	-	0,075	0,22	0,43	0,65

b) Le sang est traité de la façon suivante :

	D1	D2
Sang total (mL) .....	0,2	0,1
Eau (mL) .....	1,8	1,9
Solution isopropanol (mL) .....	2	2
Solution déprotéinisante (mL) .....	0,5	0,5
<b>on injecte 2 <math>\mu</math>L du mélange</b>		
Rapports des surfaces $\frac{S \text{ éthanol}}{S \text{ isopropanol}}$ .....	0,33	0,15
Rapports des surfaces $\frac{S \text{ méthanol}}{S \text{ isopropanol}}$ .....	1,62	0,43

Quelles sont les concentrations en méthanol et en éthanol lors de cette nouvelle analyse ?



**ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2002**  
**PROPOSITIONS DE RÉPONSES<sup>(\*)</sup>**

**ZONE SUD**

**EXERCICE N° 1 (40 points)**

**QUESTION N° 1 :**

C plasma = concentration totale (forme libre + forme liée)

C tampon = concentration forme libre

Fraction liée (%) =

$$\frac{C \text{ plasma} - C \text{ tampon}}{C \text{ plasma}} \times 100 = \frac{\text{dpm plasma} - \text{dpm tampon}}{\text{dpm plasma}} \times 100$$

Cellule 1:  $\frac{912 - 146}{912} \times 100 = 84\%$

Cellule 2: 82%

Cellule 3: 85%

**QUESTION N° 2 :**

Estimation de la moyenne (m) = 83,7%

Estimation de la variance  $s_{n-1}^2 =$

$$\frac{(84 - 83,7)^2 + (82 - 83,7)^2 + (85 - 83,7)^2}{3 - 1} = 2,31$$

$$s_{n-1} = 1,52$$

Intervalle de confiance =  $m \pm t_{2 \text{ ddl}} \cdot \frac{S_{n-1}}{\sqrt{3}} = 83,7 \pm 3,8$

Borne inférieure 79,9%

Borne supérieure 87,5%

**QUESTION N° 3 :**

Fixation non spécifique (%) =  $\frac{\text{dpm initiales} - \text{dpm récupérées}}{\text{dpm initiales}}$

avec dpm initiales = 2500 dpm et dpm récupérées =

2 x (dpm plasma + dpm tampon) (car comptage sur aliquot de 500 µL).

Cellule 1:  $\frac{2500 - 2 \times (912 + 146)}{2500} \times 100 = 15\%$

Cellule 2: 15%

Cellule 3: 19%

Fixation non spécifique moyenne (%) = 16%.

**\*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 (40 points)

### QUESTION N° 1 :

Quantités totales d'enzyme (quantités catalytiques)

- pour la solution A : 8 U (80 x 0,1)
- pour la solution B : 6 U (300 x 0,02)
- Rendement en enzyme : 75 %

### QUESTION N° 2 :

Activité spécifique de A =  $8 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  de protéines.

Concentration catalytique spécifique =  $8 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$  de protéines.

N.B.: *Dans la pratique professionnelle, les activités spécifiques s'expriment fréquemment en Unité par mg de protéine, ce qui est impropre. Il serait donc injuste de sanctionner cette pratique au concours de l'Internat.*

*Il faut donc accepter comme juste les deux réponses: la réponse en activité enzymatique spécifique en  $\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  de protéines et celle en concentration catalytique spécifique en  $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$  de protéines.*

### QUESTION N° 3 :

Activité spécifique de B =  $240 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$  de protéines.

Concentration catalytique spécifique =  $240 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$  de protéines.

N.B.: Cf. question N° 2.

### QUESTION N° 4 :

$$\text{Facteur d'enrichissement} = \frac{240}{8} = 30$$

## EXERCICE N° 3 (40 points)

### QUESTION N° 1 :

Comparaison des 2 distributions V1 et V2 :  $H_0(\forall i : p_i = p_{i0}) / H_1(p_i \neq p_{i0})$

	VEMS < 3		3 ≤ VEMS ≤ 4		VEMS > 4		Total
	Obs( $n_i$ )	Théo( $c_i$ )	$n_i$	$c_i$	$n_i$	$c_i$	
V1	36	28	46	50	18	22	100
V2	20	28	54	50	26	22	100
Total	56		100		44		200

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 6,67 > 5,99 \quad (\alpha = 0,05 \text{ et ddl} = 2) \Rightarrow \text{la répartition des VEMS diffère significativement entre les deux villes.}$$

**QUESTION N° 2 :**

a) On calcule le coefficient de corrélation entre les 2 résultats :

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \sqrt{n \sum y^2 - (\sum y)^2}} = -0,898$$

b) Comparaison du coefficient de corrélation à zéro :  $H_0(\rho = 0)/H_1(\rho \neq 0)$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 5,77 > 3,355 \quad (\alpha = 0,01 \text{ et ddl} = 8) \Rightarrow \text{le VEMS dépend de l'âge du sujet.}$$

**QUESTION N° 3 :**

On calcule la moyenne et l'écart-type des résultats obtenus dans les 2 groupes :

$$A_1 : m_1 = 3,97 \quad s_1^2 = 0,069 \quad n_1 = 10$$

$$A_2 : m_2 = 3,37 \quad s_2^2 = 0,122 \quad n_2 = 10$$

a) Comparaison des variances :  $H_0(\sigma_1^2 = \sigma_2^2)/H_1(\sigma_1^2 \neq \sigma_2^2)$

$$F = \frac{s_2^2}{s_1^2} = 1,77 < 4,03 \quad (\alpha = 0,05 \text{ et ddl} = 9; 9) \Rightarrow \text{les variances des 2 séries ne sont pas significativement différentes.}$$

b) Comparaison des moyennes de 2 échantillons indépendants ( $n < 30$ )

$$H_0(\mu_1 = \mu_2)/H_1(\mu_1 > \mu_2)$$

$$\text{On calcule la valeur de l'estimation de la variance } s_p^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 0,0955$$

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{s_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = 4,34 > 2,552 \quad (\alpha = 0,01 \text{ et ddl} = 18) \Rightarrow \text{le VEMS des sportifs est supérieur au VEMS des non sportifs.}$$

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

$$\begin{aligned} \text{À } t = 0 \quad C(O) &= -Ae^0 + Be^0 + De^0 \\ C(O) &= -A + B + D \\ C(O) &= -90 \text{ ng.mL}^{-1} + 80 \text{ ng.mL}^{-1} + 0,7 \text{ ng.mL}^{-1} \\ C(O) &= -9,3 \text{ ng.mL}^{-1} \end{aligned}$$

La concentration théorique calculée est négative à  $t = 0$ .

Un temps  $t$  égal au lag-time sera nécessaire pour que ces concentrations théoriques deviennent positives dans le plasma, ce qui prouve qu'il existe bien un temps de retard à la résorption.

**QUESTION N° 2 :**

$$t = \frac{1}{2} \text{ absorption} = \frac{0,693}{1 \text{ h}^{-1}} = 0,693 \text{ h}$$

$$t = \frac{1}{2} \text{ distribution} = \frac{0,693}{0,693 \text{ h}^{-1}} = 1 \text{ h}$$

$$t = \frac{1}{2} \text{ élimination} = \frac{0,693}{0,0533 \text{ h}^{-1}} = 13 \text{ h}$$

**QUESTION N° 3 :**

- a) La phase d'absorption et la phase de distribution étaient très courtes, l'élimination plasmatique entre 24 et 50 heures est conditionnée par le temps de demi-vie d'élimination plasmatique, soit 13 heures.

À  $t = 24$  heures, la concentration plasmatique est égale à  $0,2 \text{ ng.mL}^{-1}$  pour une dose orale de 20 mg.

La cinétique étant "linéaire", pour une dose orale de 50 mg, à 24 heures la concentration plasmatique est égale à :

$$\frac{0,2 \text{ ng.mL}^{-1} \times 50 \text{ mg}}{20 \text{ mg}} = 0,5 \text{ ng.mL}^{-1}$$

À  $t = 24 \text{ h} + 13 \text{ h}$  (1 demi-vie) = 37 heures, la concentration plasmatique est égale à  $\frac{0,5}{2} = 0,25 \text{ ng.mL}^{-1}$

À  $t = 37 \text{ h} + 13 \text{ h}$  (1 demi-vie) = 50 heures, la concentration plasmatique est égale à  $\frac{0,25}{2} = 0,125 \text{ ng.mL}^{-1}$

Deuxième méthode :  $C(t = 50 \text{ h}) = C(t = 24 \text{ h}) \cdot e^{-\gamma(50 - 24)} = 0,125 \text{ ng.mL}^{-1}$

Troisième méthode : remplacer  $t$  par 50 heures dans l'équation donnée dans l'énoncé, puis multiplier la concentration obtenue par  $\frac{50}{20}$  pour obtenir celle correspondant à une dose de 50 mg.

- b) Il est impossible de calculer la quantité restant dans l'organisme, à l'aide des cinétiques. En effet, pour obtenir la quantité de médicament présent dans l'organisme à partir des concentrations plasmatiques, il faudrait connaître le volume apparent de distribution, or celui-ci ne peut être obtenu à partir de ces seules données puisque le coefficient de biodisponibilité est inconnu.

**QUESTION N° 4 :**

Pour une dose  $D = 20 \text{ mg}$ , par voie orale

$$AUC_{po} = \frac{-A}{\alpha} + \frac{\beta}{\beta} + \frac{D}{\gamma}$$

$$AUC_{po} = \frac{-90 \text{ ng.mL}^{-1}}{1 \text{ h}^{-1}} + \frac{80 \text{ ng.mL}^{-1}}{0,693 \text{ h}^{-1}} + \frac{0,7 \text{ ng.mL}^{-1}}{0,0533 \text{ h}^{-1}}$$

$$AUC_{po} = -90 + 115,44 + 13,13 = 38,57 \text{ ng.mL}^{-1} \cdot \text{h}$$



(l'existence du lag-time peut être négligée)

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{D_{iv}}{D_{po}} = \frac{38,57}{96,425} \times \frac{10}{20} = 0,2$$

### EXERCICE N° 5 (40 points)

#### QUESTION N° 1 :

Le réactif nitrochromique est réduit par :

ou bien  $9,9 \times 0,1 = 0,99$  meq de  $S_2O_3^{2-}$

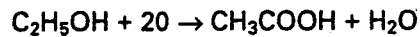
ou bien  $4,3 \times 0,1 = 0,43$  meq de  $S_2O_3^{2-} + 5$  mL de distillat

5 mL de distillat équivaut à  $0,99 - 0,43 = 0,56$  meq

il correspond à  $\frac{5}{30} \times 10$  mL de sang = 1,67 mL

titre en alcool du sang =  $\frac{0,56}{1,66} = 0,337$  N

si on l'exprime en éthanol.

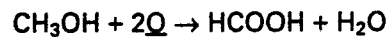
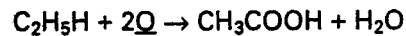


$$E = \frac{MM}{4} = \frac{46}{4} = 11,5 \text{ g}$$

alcoolémie =  $3,87 \text{ g.L}^{-1}$

#### QUESTION N° 2 :

La méthode de Cordebard mesure le pouvoir réducteur de l'éthanol ou du méthanol selon :



$$E = \frac{MM}{4} \text{ pour les 2 alcools.}$$

Une solution à  $2,0 \text{ g.L}^{-1}$  de méthanol a le même pouvoir réducteur qu'une solution à  $2,0 \times \frac{46}{32} \text{ g.L}^{-1}$  d'éthanol ( $2,87 \text{ g.L}^{-1}$ ).

Les résultats A et B sont compatibles.

#### QUESTION N° 3 :

On trace les graphes correspondant à l'éthanol et au méthanol.

Ethanol :

$$D1 = 0,33 \text{ correspond à } 0,50 \text{ g.L}^{-1}$$

$$D2 = 0,15 \text{ correspond à } 0,25 \times 2 = 0,50 \text{ g.L}^{-1}$$

Méthanol :

$$D1 = 1,62 \text{ hors gamme, inchiffable}$$

$D2 = 0,43$  correspond à 160 mg de méthanol pour un échantillonnage de 0,1 mL soit une concentration en méthanol de  $1,60 \text{ g.L}^{-1}$ .