

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

Exercice 1

Enoncé :

Pour tous les tests, choisir un risque $\alpha = 0,05$

Une étude portant sur les facteurs de risque de la maladie de Parkinson a été réalisée sur un échantillon de 120 malades. Ces malades ont été répartis en 2 groupes selon leur score à un test neuropsychologique DRS (Dementia Rating Scale). Le groupe 1 est constitué de malades dont les facultés mentales sont « normales » et le groupe 2 de malades atteints de « démence ».

Un groupe « contrôle » (groupe 3) est constitué de 80 volontaires sains de même âge.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des sujets sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	Groupe 1 Normal	Groupe 2 Démence	Groupe 3 Contrôle
Effectif	65	55	80
Age (en années)*	$67,4 \pm 7,9$	$74,7 \pm 7,6$	$69,9 \pm 6,5$
Pourcentage d'hommes	63,1 %	78,2 %	62,5 %
Durée de la maladie (en années)*	$6,5 \pm 5,3$	$7,2 \pm 5,4$	/
DRS score*	$139,5 \pm 2,6$	$107,2 \pm 19,0$	$138,7 \pm 3,4$
UPDRS** score*	$18,6 \pm 11,4$	$28,0 \pm 13,1$	$3,8 \pm 1,8$

* moyenne ($\bar{x}$) $\pm$ écart-type estimé (s)

** UPDRS Unified Parkinson Disease Rating Scale

Questions :

1) L'augmentation apparente du pourcentage d'hommes du groupe 2 par rapport au groupe contrôle est-elle significative ?

2) La durée de la maladie entre les 2 groupes de malades est-elle significativement différente ?

3) Déterminer les intervalles de confiance à 95 % du score UPDRS pour les groupes 1 et 2.

4) Les coefficients de corrélation linéaire r , entre l'âge du patient et le DRS score pour les 3 groupes sont les suivants : groupe 1 : $r = -0,16$; groupe 2 : $r = -0,44$; groupe 3 : $r = 0,011$. Dans quel(s) groupe(s) existe-t-il une corrélation significative ?

5) La présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (Apo E) constitue un facteur de risque reconnu pour la maladie d'Alzheimer. Pour étudier un éventuel rôle de l'allèle $\epsilon 4$ chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, les 200 sujets ont été répartis selon le groupe et le type d'allèle de l'Apo E.

Les données sont rassemblées dans le tableau ci-dessous :

Allèle Apo E	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
$\epsilon 2$	5	7	8
$\epsilon 3$	48	40	60
$\epsilon 4$	12	8	12

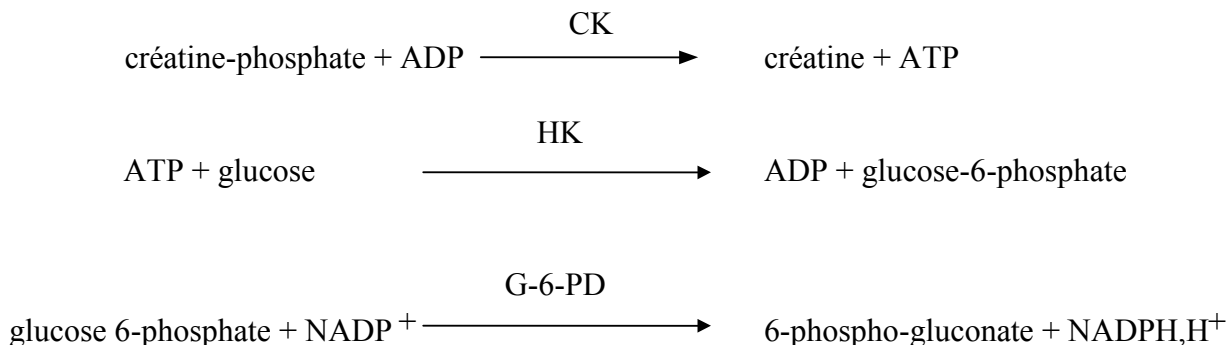
La maladie de Parkinson est-elle liée au type d'allèle du gène de l'apolipoprotéine E ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

Exercice 2

Enoncé :

L'activité enzymatique de la créatine kinase (CK) dans le sérum est dosée selon le principe réactionnel suivant :



HK : hexokinase ; G-6-PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

La vitesse de formation du NADPH, H^+ est mesurée à pH 6,50 et à 340 nm (coefficient d'absorbance molaire du NADPH, H^+ = $6300 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

Protocole opératoire :

Température : 37°C .

Introduire dans une cuve en quartz (trajet optique de 1 cm) :

réactif A 2,4 mL

sérum 0,1 mL

Après homogénéisation, le mélange est préincubé 3 min, puis la réaction est déclenchée par :

réactif B 0,5 mL

Après un temps de latence, l'absorbance est lue en continu à 340 nm (pendant 2 minutes).

La variation d'absorbance lue est en valeur absolue de 0,246.

Questions :

- 1) Quels sont les composés présents dans le mélange des réactifs A et B ? Quelles sont les conditions liées à leur concentration ? Justifier le choix de la longueur d'onde et indiquer le sens de la variation de l'absorbance.
- 2) Quelles sont les conditions à respecter concernant la cinétique réactionnelle pour que la mesure soit validée ?
- 3) Calculer la vitesse initiale en mol/L/min dans la cuve réactionnelle.
- 4) En déduire la concentration catalytique (en U/L et en nkat/L) de la CK dans le sérum.
- 5) La méthode est adaptée sur un automate équipé de cuves réactionnelles dont le trajet optique est de 0,6 cm. Calculer le facteur F de multiplication de la variation d'absorbance par 30 s ($\Delta A/30 \text{ s}$), permettant d'obtenir directement la concentration catalytique d'un sérum en U/L (sachant que le facteur de dilution du sérum dans le milieu réactionnel demeure inchangé). Quelle est la valeur du facteur F' permettant d'obtenir les résultats en nkat/L ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

Exercice 3

Les deux parties A et B sont indépendantes.

PARTIE A

Enoncé :

L'acide citrique est un acide organique, que l'on notera par convention H_3A . Il a pour pK_a 3,08 - 4,76 - 6,40.

Questions :

1) On mélange 75 mL d'une solution aqueuse de cet acide 10^{-2} M avec 25 mL d'une solution tampon imposant à la solution finale un pH de 5,00.

Quelles sont les espèces en solution et leurs concentrations respectives ?

2) On mélange 75 mL d'une solution aqueuse de cet acide 10^{-2} M avec 75 mL de solution d'hydroxyde de sodium 2×10^{-2} M.

Quel est le pH du mélange ?

PARTIE B

Enoncé et question:

Comment préparer 1 litre de solution tampon 0,4 M de pH 5,5 à 25° C avec de l'acétate de sodium CH_3COONa , 3 H_2O et de l'acide acétique.

pKa de l'acide acétique à 25°C	= 4,75
Masse molaire de l'acide acétique	= 60 g.mol. ⁻¹
Densité de l'acide acétique	= 1,04
Masse molaire de l'acétate de sodium, 3 molécules d'eau	= 136 g.mol. ⁻¹

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

Exercice 4

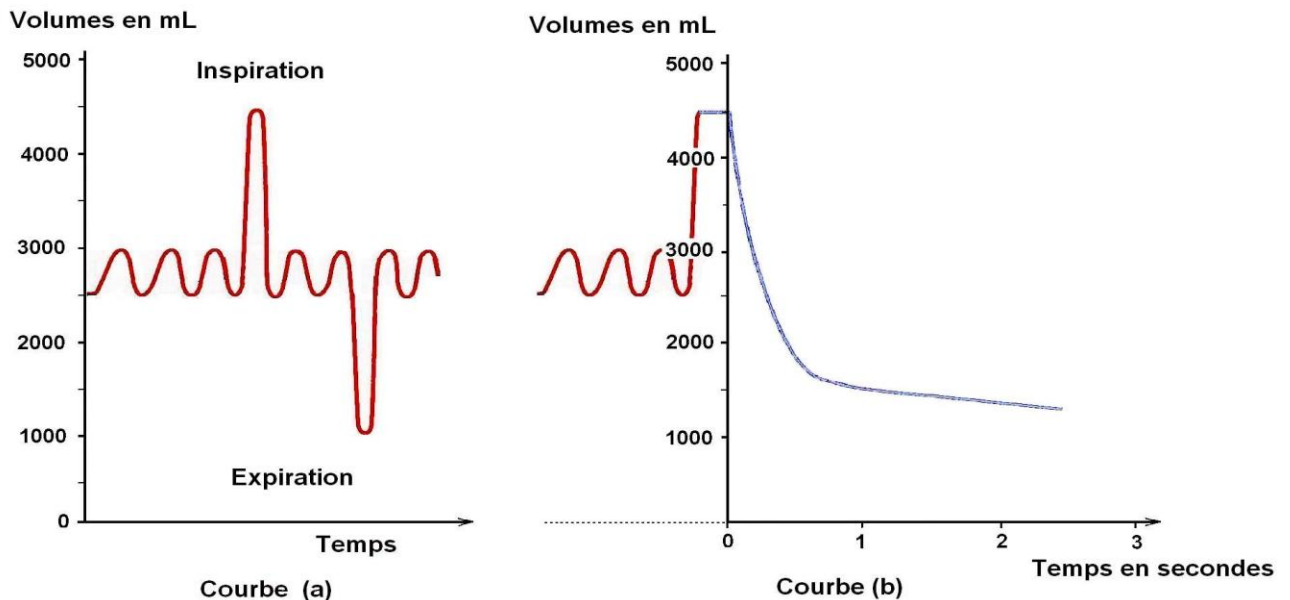
Les deux parties A et B sont indépendantes.

PARTIE A

Enoncé :

On enregistre au niveau de la mer, les courbes spirométriques (a) et (b) chez un sujet. L'analyse des gaz expirés chez ce même sujet indique des fractions de 16 % pour O_2 , 4 % pour CO_2 et 80 % pour N_2 .

(Le gaz expiré est totalement saturé en vapeur d'eau, ce qui correspond à une pression partielle d'eau de 47 mm de Hg).



Questions :

Question N°1 : Définir et déterminer graphiquement VC (Volume Courant), VRE (Volume de Réserve Expiratoire), VRI (Volume de Réserve Inspiratoire), VEMS (Volume d'Expiration Maximal en une Seconde), CV (Capacité vitale). Calculer le rapport de Tiffeneau.

Question N°2 : Calculer les pressions partielles dans le gaz expiré de l' O_2 , du CO_2 , de l' N_2 dans les conditions standard (BTPS : Body Temperature and Pressure Saturated).

Partie B

Enoncé :

On a mesuré sur du sang artériel, la pression partielle en oxygène, l'hémoglobine et la saturation en oxygène, pour un patient A et un patient B.

Patient A. $\text{SgA pO}_2 = 85 \text{ mmHg}$
 $\text{SgA Oxyhémoglobine} / \text{Hémoglobine totale (SaO}_2) = 0,95$
 $(\text{H}) \text{ Sg Hémoglobine} = 70 \text{ g/L}$

Patient B. $\text{SgA pO}_2 = 55 \text{ mmHg}$
 $\text{SgA Oxyhémoglobine} / \text{Hémoglobine totale (SaO}_2) = 0,85$
 $(\text{H}) \text{ Sg Hémoglobine} = 150 \text{ g/L}$

On donne :

- pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine : 1,34 mL d'oxygène par g d'hémoglobine
- solubilité de l'oxygène dans le sang : 0,03 mL $\text{O}_2/\text{L/mmHg}$ de pO_2

Question :

Lequel de ces deux patients est le plus hypoxémique ? Justifier votre réponse.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

Exercice 5

Enoncé :

Suite à l'administration en perfusion intraveineuse pendant quinze heures d'une solution aqueuse de Z à la dose de 75 mg/h, le dosage de Z dans les prélèvements plasmatiques a donné les valeurs suivantes :

Temps	Concentrations
2,5 h	8,620 mg.L ⁻¹
5 h	12,800 mg.L ⁻¹
7,5 h	15,388 mg.L ⁻¹
10 h	17,020 mg.L ⁻¹
12,5 h	17,800 mg.L ⁻¹
15 h	18,000 mg.L ⁻¹
16 h	13,642 mg.L ⁻¹
19 h	5,939 mg.L ⁻¹
24 h	1,485 mg.L ⁻¹

Questions :

- 1) Considérant l'état d'équilibre à la fin de la perfusion atteint, calculer la clairance plasmatique totale de Z, la constante de vitesse d'élimination k_e , la demi-vie $t_{1/2}$ et le volume apparent de distribution V_d .
- 2) Quelle quantité de Z aurait-il fallu injecter en intraveineuse directe (IVD) pour obtenir immédiatement la concentration d'équilibre obtenue lors de cette perfusion ?
- 3) A quelle vitesse aurait-il fallu perfuser la solution de Z pour obtenir une concentration à l'équilibre égale à 25 mg. L⁻¹
- 4) Une étude de biodisponibilité de Z administrée en comprimé dosé à 200 mg, par rapport à l'administration en IVD de la même dose de Z a permis de calculer la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques de Z après administration orale unique.
 $SSC_{VO} = 40 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$
Calculer la biodisponibilité absolue de Z en comprimé.
(La SSC en IVD sera calculée à partir des paramètres obtenus lors de la perfusion).

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 1

1 - Comparaison de 2 pourcentages expérimentaux : échantillons indépendants, effectifs $n_1p, n_1q, n_2p, n_2q \geq 5$.

$$H_0(p_2 = p_3) / H_1(p_2 > p_3)$$

$$\text{calcul du pourcentage commun } p_c = \frac{n_2p_2 + n_3p_3}{n_2 + n_3} = 0,69 \quad q_c = 0,311$$

$$\varepsilon = \frac{|p_2 - p_3|}{\sqrt{p_c q_c \left(\frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} \right)}} = 1,94 > 1,645 \Rightarrow \text{Le pourcentage d'hommes dans le groupe 2 est supérieur à celui du groupe contrôle}$$

2 – Comparaison de deux moyennes expérimentales : échantillons indépendants ($n > 30$)

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

$$\varepsilon = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 0,71 < 1,96 \Rightarrow \text{La durée de la maladie entre les 2 groupes de malades n'est pas significativement différente}$$

$$3 - \text{Calcul des intervalles de confiance : } I = \left[\bar{x} \pm k_\alpha \frac{s}{\sqrt{n}} \right] \quad k_\alpha = 1,96$$

$$\text{groupe 1 : } I_1 = [15,8 ; 21,4] \quad \text{groupe 2 : } I_2 = [24,5 ; 31,5]$$

4 – Groupe 1 : n grand

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 1,29 < 1,96 \Rightarrow \text{la corrélation n'est pas significative}$$

***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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

Groupe 2 : n grand

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 3,57 > 1,96 \Rightarrow \text{La corrélation négative est significative : lorsque l'âge du patient augmente, le DRS score diminue (r < 0)}$$

Groupe 3 : il n'y a pas de corrélation linéaire $t = 0,097$ ($r \approx 0$) entre l'âge du patient et le DRS score.

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

Allèle Apo E	Groupe 1		Groupe2		Groupe 3		total
	obs(ni)	théo(ci)	ni	ci	ni	ci	
ε2	5	6,5	7	5,5	8	8,0	20
ε3	48	48,1	40	40,7	60	59,2	148
ε4	12	10,4	8	8,8	12	12,8	32
total	65		55		80		200

$$\chi^2 = \sum \frac{(ni - ci)^2}{ci} = 1,15 < 9,48 \quad (\text{d.d.l.} = 4) \Rightarrow \text{On ne met pas en évidence de lien entre la maladie de Parkinson et le gène de l'Apo E.}$$

***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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 2

1)

- enzyme auxiliaire (HK) et enzyme indicatrice (G-6-PD) en large excès ;
- substrats (créatine-phosphate, ADP, glucose, NADP⁺) en concentrations proches de la saturation de leurs enzymes respectives (donc en large excès)
- tampon (pH 6,50).

Seul le NADPH,H⁺ absorbe à 340 nm. Sens de la variation d'absorbance: augmentation.

2) linéarité de la cinétique pendant les 2 minutes prouvant que l'on est bien en conditions de vitesse initiale.

$$3) \Delta A = 0,123 \text{ par min} \Rightarrow v_0 = \frac{0,123}{6300} = 19,52 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L/min}$$

$$4) \text{Concentration catalytique : } = \frac{0,123}{6300} \times 10^6 \times 30 = 585,6 \text{ U/L ou } \frac{585600}{60} \text{ nmol/L/sec} = 9760 \text{ nkat/L}$$

$$5) F = \frac{2}{6300 \times 0,6} \times 10^6 \times \frac{3,0}{0,1} = 15873 \quad F' = \frac{F}{60} \times 1000 = 264550$$

****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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 3

Propositions pour la partie A

1) Les espèces critiques en solution sont :

H_3A , H_2A^- , HA^{2-} , A^{3-} , H_3O^+ et OH^-

$(\text{H}_3\text{O}^+) = 10^{-5} \text{ M}$, $(\text{H}_3\text{A}) + (\text{HA}^{2-}) + (\text{HA}^{2-}) + (\text{A}^{3-}) = 7,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ (équation 1)

$$10^{-3,08} = \frac{10^{-5} \times (\text{H}_2\text{A}^-)}{(\text{H}_3\text{A})}; 10^{-4,76} = \frac{10^{-5} \times (\text{HA}^{2-})}{(\text{H}_2\text{A}^-)}; 10^{-6,40} = \frac{10^{-5} \times (\text{A}^{3-})}{(\text{HA}^{2-})}$$

H_3A , HA^{2-} , A^{3-} sont exprimés en fonction de H_2A^- . L'équation 1 peut s'écrire aussi :

$$(\text{H}_2\text{A}^-) [10^{-1,92} + 1 + 10^{+0,24} + 10^{-1,16}] = 7,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$$

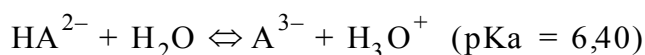
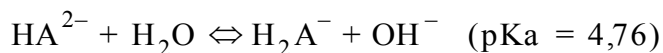
$$(\text{H}_2\text{A}^-) = 2,66 \times 10^{-3} \text{ M}, (\text{HA}^{2-}) = 4,62 \times 10^{-3} \text{ M}, (\text{H}_3\text{A}) = 3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$$

$$(\text{A}^{3-}) = 1,84 \times 10^{-4} \text{ M}$$

2) On a neutralisé les deux premières acidités de l'acide citrique. Nous sommes en présence de Na_2HA (amphotère) appartenant aux couples de pK_a : 4,76 et 6,40

$$\text{pH} = \frac{1}{2} (4,76 + 6,40) = 5,58.$$

On peut accepter la démonstration suivante non obligatoire :



$$(\text{H}_2\text{A}^-) + (\text{HA}^{2-}) + (\text{A}^{3-}) = 5 \times 10^{-3} \text{ M} \quad (\text{équation 2})$$

$(\text{Na}^+) = 10^{-2} \text{ M}$, en supposant (H_3O^+) et (OH^-) négligeables par rapport aux concentrations des autres formes ionisées,

***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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

$(\text{Na}^+) = (\text{H}_2\text{A}^-) + 2(\text{HA}^{2-}) + 3(\text{A}^{3-}) = 10^{-2} \text{ M}$ (équation 3)
 en comparant les équations 2 et 3, $(\text{H}_2\text{A}^-) = (\text{A}^{3-})$

$$10^{-4,76} \cdot 10^{-6,40} = \frac{(\text{H}_3\text{O}^+)(\text{HA}^{2-}) \times (\text{H}_3\text{O}^+)(\text{A}^{3-})}{(\text{H}_2\text{A}^-) \times (\text{HA}^{2-})}$$

$$\rightarrow (\text{H}_3\text{O}^+) = 10^{-5,58} \quad \boxed{\text{pH} = 5,58}$$

(H_3O^+) et (OH^-) sont en effet négligeables devant (Na^+)

Propositions pour la partie B

1 litre de solution tampon 0,4 M d'acétate de sodium et d'acide acétique de pH = 5,5 contient x mmol de CH_3COO^- et y mmol de CH_3COOH

* Le tampon est 0,4 M contient 400 mmol de l'ensemble acétique + acétate dans un litre.

$$x + y = 400 \text{ mmol}$$

$$* \text{ le pH} = 5,5 = 4,75 + \log \frac{x}{y}$$

$$\Leftrightarrow \frac{x}{y} = 5,62 ; 6,62 \quad y = 400 \text{ mmol.}$$

y = 60,42 mmol d'acide acétique

x = 339,6 mmol d'acétate de sodium

- 1 ml d'acide acétique pèse 1,04g correspond à 0,0173 mol (17,33 mmol)

$$\text{on devra utiliser } \frac{60,42}{17,3} = 3,486 \text{ mL}$$

- l'acétate de sodium cristallise avec $3\text{H}_2\text{O}$ M.M. 136 g.mol^{-1} .

339,6 mmol correspond à 46,18 g d'acétate, $3\text{H}_2\text{O}$.

En résumé =

On mélangera

3,49 mL d'acide acétique

46,18 g d'acétate de sodium, $3\text{H}_2\text{O}$

eau qsp 1 litre

***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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 4

Réponses aux questions de la partie A.

Question 1 :

1) VC ou volume courant. C'est la quantité d'air inspirée et expirée à chaque cycle respiratoire au repos. $VC = 0,5 \text{ L} \quad (3 \text{ L} - 2,5 \text{ L} = 0,5 \text{ L})$

2) VRE ou volume de réserve expiratoire. C'est la quantité d'air qui peut être expirée avec un effort, après une expiration courante. $VRE = 1,5 \text{ L} \quad (2,5 \text{ L} - 1 \text{ L} = 1,5 \text{ L})$.

3) VRI ou volume de réserve inspiratoire. C'est la quantité d'air qui peut être inspirée avec un effort, après une inspiration courante. $VRI = 1,5 \text{ L} \quad (4,5 \text{ L} - 3 \text{ L} = 1,5 \text{ L})$.

4) VEMS ou volume expiratoire maximal seconde. C'est la quantité d'air expulsée pendant la première seconde d'une expiration forcée qui suit une inspiration forcée (maximale).
 $VEMS = 3 \text{ L} \quad (4,5 \text{ L} - 1,5 \text{ L} = 3 \text{ L})$.

5) CV ou capacité vitale = $VC + VRI + VRE = 3,5 \text{ L} \quad (0,5 \text{ L} + 1,5 \text{ L} + 1,5 \text{ L})$ (ou $4,5 \text{ L} - 1 \text{ L}$).

6) Rapport de Tiffeneau = $\frac{VEMS}{CV} = \frac{\text{volume expiratoire maximal seconde}}{\text{capacité vitale}} = \frac{3}{3,5} = 0,85$

Question 2 :

La pression partielle de l'oxygène dans le gaz expiré ou pO_2 est :

$$pO_2 = (\text{pression totale} - 47) \times \text{fraction}$$

Comme le sujet est au niveau de la mer, la pression totale est de 760 mm Hg et 47 correspond à la pression partielle de la vapeur d'eau qui sature l'air expiré.

1) Donc $pO_2 = (760 - 47) \times 0,16 = 713 \times 0,16 = 114,08 \text{ mm Hg}$

2) $pCO_2 = (760 - 47) \times 0,04 = 28,52 \text{ mm Hg}$

3) $pN_2 = (760 - 47) \times 0,8 = 570 \text{ mm Hg}$ (ou par déduction $760 - (47 + 114 + 28) = 571 \text{ mmHg}$).

***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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

Réponses à la question de la partie B.

Quantité d'O₂ transportée par litre de sang :

$$A = (1,34 \times 70 \times 0,95) + 0,03 \times 85 = 91,65 \text{ mL O}_2/\text{L sang}$$

$$B = (1,34 \times 150 \times 0,85) + 0,03 \times 55 = 172,5 \text{ mL O}_2/\text{L sang}$$

Le patient A est le plus hypoxémique.

****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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.***

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Mai 2012

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 5

1) Concentration à l'équilibre = $\frac{K(\text{vitesse de perfusion en mg.h}^{-1})}{\text{Clairance plasmatique de Z}}$

$$Cl = 75 \text{ mg.h}^{-1} / 18 \text{ mg.L}^{-1} = 4,166 \text{ L.h}^{-1} = 69,3 \text{ mL.min}^{-1}$$

$ke = (\ln C_1 - \ln C_2) / (t_2 - t_1)$ où C_2 et C_1 sont les concentrations en Z dans la phase décroissante d'élimination.

Par exemple :

$$ke = (\ln 13,642 - \ln 1,485) / (24 - 16) = 0,277 \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / 0,277 = 2,5 \text{ h}$$

$$Vd = Cl / ke = 15 \text{ L}$$

NB : le fait que la concentration au temps 2,5 h soit très proche de la moitié de la concentration à l'équilibre permet de conclure : $t_{1/2} \approx 2,5 \text{ h}$

2) $\text{Dose}_{\text{IVD}} = Vd.C_{ss} = 15 \text{ L} \times 18 \text{ mg.L}^{-1} = 270 \text{ mg}$

3) $K = C_{ss}.Cl = 25 \text{ mg.L}^{-1} \times 4,166 \text{ L.h}^{-1} = 104,2 \text{ mg.h}^{-1}$

4) La SSC_{IVD} estimée après injection en IVD de 200 mg de Z serait :

$$\text{SSC}_{\text{IVD}} = D / Cl = 200 \text{ mg} / 4,166 \text{ L.h}^{-1} = 48 \text{ mg.L}^{-1}.$$

$$\text{Biodisponibilité absolue de Z en comprimé} = F = \text{SSC}_{\text{VO}} / \text{SSC}_{\text{IVD}} = 40 / 48 = 0,833$$

***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. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.