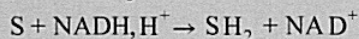


EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 1 (40 points)****Enoncé**

La concentration catalytique d'une déshydrogénase X à cinétique michaelienne est déterminée par la mesure de la vitesse initiale en conditions conventionnelles.

La réaction catalysée est la suivante :



Le protocole opératoire retenu est :

Introduire successivement dans une cuve de spectrophotomètre de 1 cm de trajet optique :

Tampon (30.10^{-3} mol/L, pH 7,35)	246 μL
Solution NADH, H^+ (1.10^{-3} mol/L)	49 μL
Echantillon contenant X	10 μL

Au bout de 2 minutes, on initialise la réaction par 10 μL d'une solution tamponnée du substrat S.

Note : le coefficient d'absorbance linéique molaire (ϵ) du NADH, H^+ à 340 nm est de $6300 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Questions**QUESTION N° 1 :**

a) Pour déterminer la concentration catalytique de l'enzyme X, quelle doit être la concentration minimale de substrat S dans le milieu réactionnel si l'on souhaite mesurer plus de 90 % de l'activité enzymatique maximale ? La constante de Michaelis de X pour S est de 1.10^{-5} mol/L.

b) En déduire la concentration minimale requise de substrat dans la solution tamponnée de S.

QUESTION N° 2 :

Sachant qu'à 340 nm, l'absorbance du tampon est nulle et que l'échantillon dilué au $1/100^{\text{ème}}$ dans ce tampon présente une absorbance de 0,0305 sous 1 cm de trajet optique, quelle est l'absorbance de la solution réactionnelle avant initialisation par les 10 μL de la solution de substrat S ?

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les valeurs des coefficients reliant la variation d'absorbance, mesurée en conditions de vitesse initiale toutes les 30 secondes à 340 nm, à la concentration catalytique de X dans l'échantillon, exprimée en U/L d'une part et en kat/L d'autre part ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie A**Enoncé**

Deux acides (HA_1) et (HA_2) ont été séparés par chromatographie d'échange d'ions sur une colonne dont la longueur est égale à 15 cm.

Pour chacun des composés, les temps de rétention (t_r) et les largeurs des pics ω , extrapolés par les tangentes aux points d'inflexion, sont les suivants :

HA_1 : $t_r = 5$ min et $\omega = 0,3$ min

HA_2 : $t_r = 6$ min et $\omega = 0,4$ min

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer pour le composé le plus retenu :

- le nombre de plateaux théoriques de la colonne
- la HEPT (Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique).

Préciser dans quelle(s) condition(s) ces calculs peuvent être réalisés.

QUESTION N° 2 :

Quel paramètre permet d'évaluer la séparation entre les 2 composés HA_1 et HA_2 ?

Calculer et interpréter la valeur de ce paramètre.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)**

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B**Enoncé**

On dose l'acide salicylique (métabolite de l'acide acétylsalicylique) par HPLC dans un plasma de patient ayant ingéré de l'aspirine.

A 1 mL de plasma, on ajoute 1 mL d'une solution d'acide para-hydroxybenzoïque (étalon interne) à 100 mg.L^{-1} .

On extrait deux fois avec 10 mL de dichlorométhane en milieu acide.

On concentre les deux extraits réunis à 1 mL et on injecte 100 μL dans le chromatographe.

On obtient sur l'enregistrement :

- surface du pic de l'acide salicylique : 32 300 unités arbitraires (UA)
- surface du pic de l'étalon interne : 7 000 UA

L'injection sans extraction de 100 μL des solutions d'acide salicylique à 1000 mg.L^{-1} et d'acide para-hydroxybenzoïque à 100 mg.L^{-1} donne respectivement des surfaces de pics de 80 500 UA et 7400 UA.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque ?

QUESTION N° 2 :

En supposant que l'acide para-hydroxybenzoïque et l'acide salicylique présentent le même rendement d'extraction, quelle est la concentration plasmatique en acide salicylique, en mg.L^{-1} ?

QUESTION N° 3 :

Calculer le coefficient de partage λ de l'acide parahydroxybenzoïque entre le plasma et le dichlorométhane.

QUESTION N° 4 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque si on extrait le plasma par trois fois 10 mL de dichlorométhane ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 3 (40 points)****Enoncé**

En 2017, une étude de mortalité est initiée dans les régions A et B. Les populations totales sont de 1 million d'individus pour la région A et de 1,4 million d'individus pour la région B.

La répartition et les taux spécifiques de mortalité par tranches d'âge des populations des régions A et B sont présentés dans le tableau n°1 :

Tableau n°1 : Taux de mortalité pour 1000 (tA et tB) et répartition de la population en pourcentage (pA et pB) par tranches d'âge dans les régions A et B

	Région A		Région B	
	tA (pour 1000)	pA (%)	tB (pour 1000)	pB (%)
< 20 ans	8,4	24	8,6	22
20 à 39 ans	1,9	30	1,8	31
40 à 59 ans	10,2	20	7,1	24
60 à 79 ans	36,0	20	28,9	18
≥ 80 ans	89,2	6	90,5	5

Par ailleurs en 2017, il est dénombré 2000 cas d'infarctus du myocarde (IDM) dans la région A et 2800 dans la région B. La même année, le nombre de décès par IDM est de 700 dans la région A et de 750 dans la région B.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer les taux bruts de mortalité (TBM) exprimés pour 1000 habitants pour la région A et pour la région B.

QUESTION N° 2 :

Pouvez-vous conclure que la mortalité dans la région A diffère de la mortalité dans la région B ? Justifier.

QUESTION N° 3 :

Définir et calculer les taux de prévalence de l'infarctus du myocarde pour 1000 habitants dans les régions A et B.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 3 (40 points)****QUESTION N° 4 :**

Définir et calculer les taux de létalité par IDM (exprimé pour 1000) dans les régions A et B.

QUESTION N° 5 :

On décide de suivre les personnes survivantes d'IDM de la région A (1300 personnes) pendant 5 ans. On cherche à vérifier l'impact du suivi des recommandations nutritionnelles et d'activité physique sur l'incidence des récurrences d'IDM.

Dans quel type de prévention (primaire, secondaire ou tertiaire) s'inscrivent ces recommandations ?

QUESTION N° 6 :

De quel type d'étude s'agit-il ?

QUESTION N° 7 :

Au bout de 5 ans les résultats observés sont les suivants :

Suivi des recommandations d'activités physiques et nutritionnelles	Récidive IDM	Pas de récurrence IDM
Suivi strict	45	157
Suivi partiel	62	91
Pas de suivi	70	75

On considère le groupe de personnes ne suivant aucune des recommandations comme le groupe de patients non exposés (soit groupe "pas de suivi").

Calculer le risque relatif avec son intervalle de confiance pour chacun des niveaux de suivi ("strict" et "partiel") des recommandations.

Commenter les résultats.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

AZACTAM® (Aztréonam) : Extrait d'après le RCP - partie Pharmacocinétique

A) Distribution*- Concentrations sériques chez le sujet sain*

* Voie intramusculaire : après injection de 1 gramme, le pic sérique atteint au bout d'une heure est de 46 microgrammes/mL. Les taux sériques restent supérieurs à 4 microgrammes/mL pendant huit heures et à 1 microgramme/mL pendant douze heures.

* Voie intraveineuse : [...] Douze heures après une injection de 1 ou 2 grammes, les taux résiduels sont respectivement de l'ordre de 0,9 ou 1,8 microgrammes/mL [...].

* L'administration de doses répétées toutes les huit heures pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation sérique.

- *Demi-vie plasmatique* : 1,7 heure en moyenne indépendamment de la dose et de la voie d'administration.

- *Diffusions humorale et tissulaire* : l'aztréonam diffuse dans tous les secteurs de l'organisme (liquides biologiques et tissus). [...]

- *Liaison aux protéines plasmatiques* : 56 pour cent.

B) Biotransformation

L'aztréonam est faiblement métabolisé ; 87 pour cent sont éliminés sous forme inchangée par le rein et en faible proportion par la bile sous forme inchangée. Les métabolites sont inactifs.

Questions**QUESTION N° 1 :**

La pharmacocinétique de l'aztréonam est-elle linéaire ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 :

Sachant que le modèle pharmacocinétique est monocompartimental, calculer :

- la concentration initiale C_0 après une administration IV de 2 g ;
- le volume de distribution (V_d).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

- a. Calculer la clairance plasmatique totale et la clairance rénale de ce médicament.
- b. Dans l'hypothèse où ces résultats ont été obtenus chez un sujet dont la clairance de la créatinine est de 60 mL/min, l'aztréonam est-il préférentiellement réabsorbé ou sécrété au niveau tubulaire ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 :

Un patient atteint de mucoviscidose doit être traité pour une infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*. On cherche à maintenir la concentration plasmatique supérieure à 49 mg/L pour pouvoir atteindre une concentration suffisante dans les sécrétions bronchiques en utilisant des injections IV de 2 g répétées toutes les 12 heures.

A l'équilibre, quelles sont les concentrations plasmatiques maximale et minimale ?

QUESTION N° 5 :

- a. Une fois l'état d'équilibre atteint, pendant combien de temps entre 2 injections IV de 2 g toutes les 12 heures obtient-on la concentration efficace (> 49 mg/L) ?
- b. En quoi cette donnée est-elle importante pour ce type d'antibiotique ? Le schéma thérapeutique proposé vous paraît-il optimal ? Justifier votre réponse et proposer une éventuelle modification (principe de modification sans calcul).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le thallium 201 (^{201}Tl) est utilisé pour réaliser des scintigraphies du myocarde dans le but d'évaluer la perfusion coronarienne et la viabilité du myocyte.

Données :

- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- masse des atomes : $M(^{201}\text{Tl}) = 200,970794 \text{ u}$ et $M(^{201}\text{Hg}) = 200,970277 \text{ u}$
- masse de l'électron : $m_e = 0,511 \text{ MeV}/c^2$
- périodes radioactives : $T(^{201}\text{Tl}) = 73 \text{ h}$ et $T(^{202}\text{Tl}) = 294 \text{ h}$
- numéro atomique Z des éléments suivants :

Elément	Hg	Tl	Pb
Z	80	81	82

- énergies d'ionisation E_i (en keV) des niveaux électroniques du mercure 201 :

Niveau	K	L_I	L_{II}	L_{III}
E_i (keV)	83	15	14	12

Les questions N°1, 2 et 3 sont indépendantes.

Questions

QUESTION N° 1 :

Formation du thallium 201

- Une cible de thallium 203 est soumise à un flux de protons ; il se forme alors du plomb 201. Ecrire l'équation de cette transformation et donner le nom des particules émises.
- Le plomb 201 se transforme spontanément en thallium 201. Quels sont les types de désintégration théoriquement possibles ? Justifier.

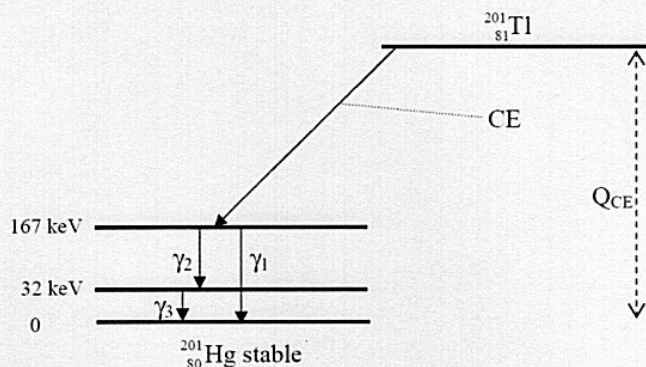
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Désintégration du thallium 201

Le thallium 201 se désintègre en mercure 201 par capture électronique (CE) selon le schéma simplifié ci-après :



- Pourquoi la désintégration beta + du thallium 201 n'est-elle pas possible ?
- Quelle est l'énergie, en keV, des photons gamma γ_1 et gamma γ_2 émis au cours de cette désintégration ?
- Au cours de cette désintégration, un électron de conversion interne d'énergie 84 keV est émis. Expliquer son origine.
- Au cours de cette désintégration, un rayonnement X d'énergie 71 keV est émis. Expliquer son origine.

QUESTION N° 3 :

Radiopharmacie

Six scintigraphies myocardiques doivent être réalisées dans un service de médecine nucléaire le jeudi 1^{er} au matin à 10 h. Pour simplifier, on considère qu'elles sont réalisées en même temps. L'activité injectée par patient est de 110 MBq. La radiopharmacie a commandé un flacon de thallium 201 d'activité 296 MBq, calibrée le lundi suivant (le 5) à 10 h du matin.

- L'activité commandée est-elle suffisante ? Justifier votre choix.
- Après utilisation pour les six patients, calculer l'activité résiduelle en thallium 201 dans le flacon le jeudi à 10 h.
- Le flacon est entreposé dans le local à déchets radioactifs pendant 12 périodes physiques. Quelle est alors l'activité, en kBq, restant dans le flacon ?
- La solution de thallium 201 reçue le jeudi à 10 h contient du thallium 202 qui est une impureté radionucléidique dont l'activité est égale à 0,5% de celle du thallium 201. La solution ne peut plus être injectée lorsque le rapport de l'activité du thallium 202 sur celle du thallium 201 devient supérieur à 2%. Au bout de combien de jours la solution de thallium 201 n'est plus utilisable ?
- La période biologique du thallium 201 est $T_{\text{biol}} = 10$ j. Calculer sa période effective.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le thallium 201 (^{201}Tl) est utilisé pour réaliser des scintigraphies du myocarde dans le but d'évaluer la perfusion coronarienne et la viabilité du myocyte.

Données :

- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- masse des atomes : $M(^{201}\text{Tl}) = 200,970794 \text{ u}$ et $M(^{201}\text{Hg}) = 200,970277 \text{ u}$
- masse de l'électron : $m_e = 0,511 \text{ MeV}/c^2$
- périodes radioactives : $T(^{201}\text{Tl}) = 73 \text{ h}$ et $T(^{202}\text{Tl}) = 294 \text{ h}$
- numéro atomique Z des éléments suivants :

Elément	Hg	Tl	Pb
Z	80	81	82

- énergies d'ionisation E_i (en keV) des niveaux électroniques du mercure 201 :

Niveau	K	L_I	L_{II}	L_{III}
E_i (keV)	83	15	14	12

Les questions N°1, 2 et 3 sont indépendantes.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Formation du thallium 201

- Une cible de thallium 203 est soumise à un flux de protons ; il se forme alors du plomb 201. Ecrire l'équation de cette transformation et donner le nom des particules émises.
- Le plomb 201 se transforme spontanément en thallium 201. Quels sont les types de désintégration théoriquement possibles ? Justifier.

Proposition de réponse

- $^{203}_{81}\text{Tl} + {}^1_1\text{p} \rightarrow {}^{201}_{82}\text{Pb} + 3 {}^1_0\text{n}$ Trois neutrons sont émis.
- Transformation isobarique ($A = 201$) et diminution du numéro atomique Z de 82 (^{201}Pb) à 81 (^{201}Tl) $\Rightarrow$ désintégration par émission β^+ (si énergie disponible supérieure à 1,022 MeV) ou par capture électronique.

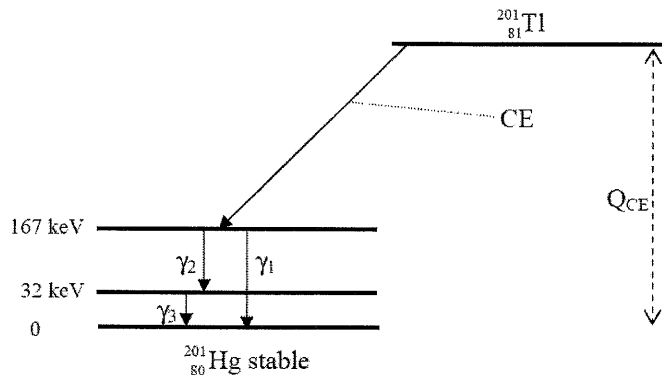
QUESTION N° 2 :

Désintégration du thallium 201

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Le thallium 201 se désintègre en mercure 201 par capture électronique (CE) selon le schéma simplifié ci-après :



- Pourquoi la désintégration beta + du thallium 201 n'est-elle pas possible ?
- Quelle est l'énergie, en keV, des photons gamma γ_1 et gamma γ_2 émis au cours de cette désintégration ?
- Au cours de cette désintégration, un électron de conversion interne d'énergie 84 keV est émis. Expliquer son origine.
- Au cours de cette désintégration, un rayonnement X d'énergie 71 keV est émis. Expliquer son origine.

Proposition de réponse

- a) L'énergie disponible pour la désintégration du thallium 201 est égale à :

$$Q = [M(^{201}\text{Tl}) - M(^{201}\text{Hg})] \cdot c^2 = (200,970794 - 200,970277) \cdot 931,5 = 0,48 \text{ MeV}$$

Comme cette valeur est inférieure à 1,022 MeV (2 fois l'énergie de masse de l'électron), la désintégration β^+ du thallium 201 n'est pas possible. Seule la capture électronique est possible.

- b) Les photons γ sont émis par **désexcitation électromagnétique du noyau de mercure 201 excité** qui est formé après capture électronique. Le photon γ_1 correspond à la transition du niveau d'énergie 167 keV vers le niveau fondamental (0 keV) soit $E_{\gamma_1} = 167 \text{ keV}$ et le photon γ_2 correspond à la transition du niveau d'énergie 167 keV vers le niveau d'énergie 32 keV soit $E_{\gamma_2} = 167 - 32 = 135 \text{ keV}$.
- c) A l'issue de la capture électronique, le noyau de mercure 201 excité possède un surplus d'énergie de 167 keV. Ce surplus peut être restitué soit sous forme d'un rayonnement électromagnétique γ (question 2b) soit transmis à un électron de l'atome (conversion interne) qui est éjecté avec une énergie cinétique égale à la différence entre le surplus d'énergie de l'atome et l'énergie d'ionisation du niveau. Pour un électron de conversion interne du niveau K : $E_c = 167 - 83 = 84 \text{ keV}$
- d) Après capture d'un électron du niveau K ($E_i = 83 \text{ keV}$), l'atome de mercure 201 formé se trouve dans un état excité. Le retour à l'état fondamental se fait par des **transitions électroniques**. En consultant le tableau des énergies d'ionisation de l'atome de mercure 201, on constate que la transition d'un électron du niveau L_{III} au niveau K correspond à une énergie libérée $\Delta E = E_{\text{IK}} - E_{\text{IL,III}} = 83 - 12 = 71 \text{ keV}$. Cette énergie peut être libérée sous forme d'un rayonnement électromagnétique qui correspond au domaine des **rayons X**.

QUESTION N° 3 :

Radiopharmacie

Six scintigraphies myocardiques doivent être réalisées dans un service de médecine nucléaire le jeudi matin à 10 h. Pour simplifier, on considère qu'elles sont réalisées en même temps. L'activité injectée par patient est de 110 MBq. La radiopharmacie a commandé un flacon de thallium 201 d'activité 296 MBq, calibrée le lundi suivant à 10 h du matin.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

- L'activité commandée est-elle suffisante ? Justifier votre choix.
- Après utilisation pour les six patients, calculer l'activité résiduelle en thallium 201 dans le flacon le jeudi à 10 h.
- Le flacon est entreposé dans le local à déchets radioactifs pendant 12 périodes physiques. Quelle est alors l'activité, en kBq, restant dans le flacon ?
- La solution de thallium 201 reçue le jeudi à 10 h contient du thallium 202 qui est une impureté radionucléidique dont l'activité est égale à 0,5% de celle du thallium 201. La solution ne peut plus être injectée lorsque le rapport de l'activité du thallium 202 sur celle du thallium 201 devient supérieur à 2%. Au bout de combien de jours la solution de thallium 201 n'est plus utilisable ?
- La période biologique du thallium 201 est $T_{\text{biol}} = 10$ j. Calculer sa période effective.

Proposition de réponse

- a) Si l'activité le lundi matin à 10 h est $A = 296$ MBq, l'activité A_0 le jeudi (matin à 10 h) précédent (soit 96 h auparavant) est : $A_0 = A \cdot e^{t \frac{\ln 2}{T}} = 296 \cdot e^{96 \frac{\ln 2}{73}} = 736$ MBq

Cette activité est **suffisante** pour réaliser 6 scintigraphies en injectant 110 MBq par patient.

- b) L'activité résiduelle en thallium 201 dans le flacon le jeudi à 10 h est $736 - 660 = 76$ MBq.

- c) L'activité restant dans le flacon après 12 périodes physiques est : $76 / 2^{12} = 19$ kBq.

- d) La loi de décroissance radioactive s'écrit $A_1 = A_{01} \cdot e^{-t \frac{\ln 2}{T_1}}$ pour le thallium 201 et $A_2 = A_{02} \cdot e^{-t \frac{\ln 2}{T_2}}$ pour le thallium 202. En faisant le rapport, on obtient :

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{A_{02}}{A_{01}} \cdot \left(e^{-(t \cdot \ln 2) \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)} \right) \quad \text{soit} \quad t = - \frac{\ln \left(\frac{A_2 / A_1}{A_{02} / A_{01}} \right)}{(\ln 2) \cdot \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)} = - \frac{\ln \left(\frac{0,02}{0,005} \right)}{(\ln 2) \cdot \left(\frac{1}{294} - \frac{1}{73} \right)} = 194 \text{ h} = 8,1 \text{ j}$$

- e) $\frac{1}{T_{\text{eff}}} = \frac{1}{T_{\text{phy}}} + \frac{1}{T_{\text{biol}}}$ soit $T_{\text{eff}} = \left(\frac{1}{T_{\text{phy}}} + \frac{1}{T_{\text{biol}}} \right)^{-1} = \left(\frac{1}{73} + \frac{1}{10 \times 24} \right)^{-1} = 56 \text{ h}$

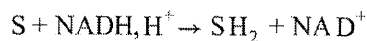
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Enoncé

La concentration catalytique d'une déshydrogénase X à cinétique michaelienne est déterminée par la mesure de la vitesse initiale en conditions conventionnelles.

La réaction catalysée est la suivante :



Le protocole opératoire retenu est :

Introduire successivement dans une cuve de spectrophotomètre de 1 cm de trajet optique,

Tampon (30.10^{-3} mol/L, pH 7,35)	246 μL
Solution NADH, H^+ (1.10^{-3} mol/L)	49 μL
Echantillon contenant X	10 μL

Au bout de 2 minutes, on initialise la réaction par 10 μL d'une solution tamponnée du substrat S.

Note : le coefficient d'absorbance linéique molaire (ϵ) du NADH, H^+ à 340 nm est de $6300 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

Questions

QUESTION N° 1 :

a) Pour déterminer la concentration catalytique de l'enzyme X, quelle doit être la concentration minimale de substrat S dans le milieu réactionnel si l'on souhaite mesurer plus de 90 % de l'activité enzymatique maximale ? La constante de Michaelis de X pour S est de 1.10^{-5} mol/L.

b) En déduire la concentration minimale requise de substrat dans la solution tamponnée de S.

Proposition de réponse

a) Soit $S = aK_m$

$$\frac{v_0}{V_{\max}} > 0,9 \Rightarrow \frac{a}{a+1} = \frac{S}{K_m + S} > 0,9 \Rightarrow 0,1a > 0,9 \Rightarrow a > 9$$

Donc $[S] > 9 K_m$, soit $[S] > 9.10^{-5}$ mol/L

b) La concentration de S dans la solution réactionnelle doit être $> 9.10^{-5}$ mol/L

comme la solution de S est diluée au $315/10^{\text{ème}}$

$$[S] \geq 283,5.10^{-5} \text{ mol/L}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Sachant qu'à 340 nm, l'absorbance du tampon est nulle et que l'échantillon dilué au 1/100^{ème} dans ce tampon présente une absorbance de 0,0305 sous 1 cm de trajet optique, quelle est l'absorbance de la solution réactionnelle avant initialisation par les 10 µL de la solution de substrat S ?

Proposition de réponse

Soit A cette absorbance.

$$A = (0,0305 \times 100) \times \frac{10}{305} + \frac{49}{305} \times \frac{6300}{1000} = 1,112$$

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les valeurs des coefficients reliant la variation d'absorbance, mesurée en conditions de vitesse initiale toutes les 30 secondes à 340 nm, à la concentration catalytique de X dans l'échantillon exprimée en U/L d'une part et en kat/L d'autre part ?

Proposition de réponse

Sachant que $A = \epsilon \cdot l \cdot C$ (C représentant la variation de la concentration de NADH, H⁺)

$$\Delta C \text{ pendant 30 secondes} = \frac{1}{\epsilon \cdot l} \Delta A \quad \text{en mol/L/30 secondes.}$$

$$\text{Concentration catalytique de X} = \left[\frac{1}{\epsilon \cdot l} \times 10^6 \times 2 \times \frac{315}{10} \right] = F \Delta A$$

$$\text{avec } F = \left(2 \times \frac{10^6}{6300} \times \frac{315}{10} \right) = 10000 \text{ U/L}$$

NB : considérer la réponse comme correcte pour $F = -10000 \text{ U/L}$ (inversion du signe)

Pour une concentration catalytique en kat/L :

$$F = \left(\frac{1}{30} \times \frac{1}{6300} \times \frac{315}{10} \right) = 1,666 \cdot 10^{-4} \text{ kat/L}$$

ou encore, comme $1 \text{ kat} = 60 \cdot 10^6 \text{ U}$

$$= \frac{10000}{60 \cdot 10^6} = 1,666 \cdot 10^{-4} \text{ kat/L}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 1 (40 points)**

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes.

Partie A**Enoncé**

(Les deux parties sont indépendantes)

Deux acides (HA_1) et (HA_2) ont été séparés par chromatographie d'échange d'ions sur une colonne dont la longueur est égale à 15 cm.

Pour chacun des composés, les temps de rétention (t_r) et les largeurs des pics omega (ω), extrapolés par les tangentes aux points d'inflexion, sont les suivants :

HA_1 : $t_r = 5$ min et $\omega = 0,3$ min

HA_2 : $t_r = 6$ min et $\omega = 0,4$ min

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer pour le composé le plus retenu :

- le nombre de plateaux théoriques de la colonne
- la HEPT (Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique).

Préciser dans quelle(s) condition(s) ces calculs peuvent être réalisés.

Proposition de réponse

Condition de validité des formules : le pic est supposé gaussien.

Pour HA_2 :

$$N = 16 \times \left(\frac{6}{0,4} \right)^2 = 3600$$

$$HEPT = \frac{150}{3600} = 0,042 \text{ mm}$$

QUESTION N° 2 :

Quel paramètre permet d'évaluer la séparation entre les 2 composés HA_1 et HA_2 ?

Calculer et interpréter la valeur de ce paramètre.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Proposition de réponse

La séparation s'évalue par la valeur de la résolution.

Si les pics sont supposés gaussiens et d'égale importance, la résolution R est égale à :

$$R = \frac{2(6-5)}{0,3+0,4} = 2,86$$

Les deux composés sont bien séparés ($R > 1,5$)

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B

Enoncé

(Les deux parties sont indépendantes)

On dose l'acide salicylique (métabolite de l'acide acétylsalicylique) par HPLC dans un plasma de patient ayant ingéré de l'aspirine.

A 1 mL de plasma, on ajoute 1 mL d'une solution d'acide para-hydroxybenzoïque (étalon interne) à 100 mg.L⁻¹

On extrait deux fois avec 10 mL de dichlorométhane en milieu acide.

On concentre les deux extraits réunis à 1 mL et on injecte 100 µL dans le chromatographe.

On obtient sur l'enregistrement :

- surface du pic de l'acide salicylique : 32 300 unités arbitraires (UA)
- surface du pic de l'étalon interne : 7 000 UA

L'injection sans extraction de 100 µL des solutions d'acide salicylique à 1000 mg.L⁻¹ et d'acide para-hydroxybenzoïque à 100 mg.L⁻¹ donne respectivement des surfaces de pics de 80 500 UA et 7400 UA.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque ?

Proposition de réponse

Dans 100 µL de l'extrait plasmatique injecté en HPLC, on a :

X µg d'acide salicylique	<----->	32 300 UA
10 µg d'étalon interne	<----->	7 000 UA

Dans 100 µL des solutions étalons, on a :

100 µg d'acide salicylique	<----->	80 500 UA
10 µg d'étalon interne	<----->	7 400 UA

$$\text{Soit } \frac{7000 \times 100}{7400} = 94,6 \%$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

QUESTION N° 2 :

En supposant que l'acide para-hydroxybenzoïque et l'acide salicylique présentent le même rendement d'extraction, quelle est la concentration plasmatique en acide salicylique, en mg.L^{-1} ?

Proposition de réponse

Concentration en acide salicylique en mg.L^{-1} dans le plasma :

Acide salicylique (ac.Sal) et acide p.Hydroxybenzoïque (Ac.pHB) présentant le même rendement d'extraction, les rapports des aires des deux pics sont les mêmes avec et sans extraction.

La concentration en ac.pHB étant la même dans la solution Etalon et dans le plasma, le rapport des aires (ac.Sal)/(ac.pHB) est proportionnel à la concentration en acide salicylique.

La concentration plasmatique en acide salicylique s'obtient en calculant :

1) le rapport des réponses ac.Sal/Ac.pHB pour l'étalon à 1000 mg.L^{-1} : il est de $80\,500/7\,400 = 10,878$

2) le rapport des réponses ac.Sal/Ac.pHB pour l'échantillon de plasma à $X \text{ mg.L}^{-1}$:

il est de $32\,300/7\,000 = 4,614$

La concentration plasmatique en acide salicylique est de :

$$\frac{4,614 \times 1000}{10,878} = 424,2 \text{ mg.L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

Calculer le coefficient de partage λ de l'acide parahydroxybenzoïque entre le plasma et le dichlorométhane.

Proposition de réponse

Pour l'extraction double, le rendement R_2 :

$$R_2 = 1 - \frac{1}{\left(1 + \lambda \frac{V_B}{V_A}\right)^2}$$

avec λ : coefficient de partage

V_B : volume de dichlorométhane

V_A : volume de plasma + volume d'El

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

$$\frac{V_B}{V_A} = \frac{10}{2} = 5$$

Soit, R_2 :

$$= 1 - \frac{1}{(1 + 5\lambda)^2}$$

$$= 0,9459$$

$$\text{d'où } (1 + 5\lambda)^2 = \frac{1}{0,0541} = 18,48$$

$$(1 + 5\lambda) = \sqrt{18,48} = 4,30$$

$$\lambda = 0,66$$

QUESTION N° 4 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque si on extrait le plasma par trois fois 10 mL de dichlorométhane ?

Proposition de réponse

Pour l'extraction triple, le rendement R_3 :

$$R_3 = 1 - \frac{1}{\left(1 + \lambda \frac{V_B}{V_A}\right)^3} = 1 - \frac{1}{(1 + 3,3)^3}$$

$$= 0,9874$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°3 (40 points)

Enoncé

En 2017, une étude de mortalité est initiée dans les régions A et B. Les populations totales sont de 1 million d'individus pour la région A et de 1,4 million d'individus pour la région B.

La répartition et les taux spécifiques de mortalité par tranches d'âge des populations des régions A et B sont présentés dans le tableau n°1 :

Tableau n°1 : Taux de mortalité pour 1000 (tA et tB) et répartition de la population en pourcentage (pA et pB) par tranches d'âge dans les régions A et B

	Région A tA (pour 1000)	pA (%)	Région B tB(pour 1000)	pB (%)
< 20ans	8,4	24	8,6	22
20 à 39 ans	1,9	30	1,8	31
40 à 59 ans	10,2	20	7,1	24
60 à 79 ans	36,0	20	28,9	18
≥ 80 ans	89,2	6	90,5	5

Par ailleurs en 2017, il est dénombré 2000 cas d'infarctus du myocarde (IDM) dans la région A et 2800 dans la région B. La même année, le nombre de décès par IDM est de 700 dans la région A et de 750 dans la région B.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer les taux bruts de mortalité (TBM) exprimés pour 1000 habitants pour la région A et pour la région B.

Proposition de réponse

Le taux brut de mortalité (TBM) exprimé pour 1000 habitant est égal à $\sum p_x \cdot t_x$, soit :

- pour la région A, TBM-A = $2,016 + 0,57 + 2,04 + 7,2 + 5,352 = 17,18$ pour 1000

- pour la région B, TBM-B = $1,892 + 0,558 + 1,704 + 5,202 + 4,525 = 13,88$ pour 1000

QUESTION N° 2 :

Pouvez-vous conclure que la mortalité dans la région A diffère de la mortalité dans la région B ? Justifier.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 3 (40 points)****Proposition de réponse**

Non, les taux bruts de mortalité ne permettent pas de comparer directement la mortalité observée dans des populations de structures en âge différentes.

Pour comparer la mortalité de la région A à la mortalité de la région B, il faut calculer les taux standardisés de mortalité qui prennent en compte la structure en âge des 2 populations.

QUESTION N° 3 :

Définir et calculer les taux de prévalence de l'infarctus du myocarde pour 1000 habitants dans les régions A et B.

Proposition de réponse

Le taux de prévalence correspond au rapport entre le nombre de cas d'IDM et l'effectif total de la population pendant la période d'étude.

Taux de prévalence dans la Région A : $2000/1000000 = 2$ pour 1000

Taux de prévalence dans la Région B : $2800/1400000 = 2$ pour 1000

QUESTION N° 4 :

Définir et calculer les taux de létalité par IDM (exprimé pour 1000) dans les régions A et B.

Proposition de réponse

Le taux de létalité correspond au rapport entre le nombre de décès par IDM et le nombre total de cas d'IDM dans la population étudiée.

Taux de létalité dans la région A : $700/2000 = 3,5$ pour 1000

Taux de létalité dans la région B : $750/2800 = 2,7$ pour 1000

QUESTION N° 5 :

On décide de suivre les personnes survivantes d'IDM de la région A (1300 personnes) pendant 5 ans. On cherche à vérifier l'impact du suivi des recommandations nutritionnelles et d'activité physique sur l'incidence des récidives d'IDM.

Dans quel type de prévention (primaire, secondaire ou tertiaire) s'inscrivent ces recommandations ?

Proposition de réponse

Prévention tertiaire

QUESTION N° 6 :

De quel type d'étude s'agit-il ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Proposition de réponse

Etude épidémiologique analytique prospective de type exposés-non exposés.

QUESTION N° 7 :

Au bout de 5 ans les résultats observés sont les suivants :

Suivi des recommandations d'activités physiques et nutritionnelles	Récidive IDM	Pas de récidive IDM
Suivi strict	45	157
Suivi partiel	62	91
Pas de suivi	70	75

On considère le groupe de personnes ne suivant aucune des recommandations comme le groupe de patients non exposés (soit groupe "pas de suivi").

Calculer le risque relatif avec son intervalle de confiance pour chacun des niveaux de suivi ("strict" et "partiel") des recommandations.

Commenter les résultats.

Proposition de réponse

Risque à 5%

Risque relatif pour le groupe "Suivi strict"

$$RR = 45 / (45 + 157) / 70 / (70 + 75) = 0,46 \quad IC = [0,34 - 0,63]$$

Risque relatif pour le groupe "Suivi partiel"

$$RR = 62 / (62 + 91) / 70 / (70 + 75) = 0,84 \quad IC = [0,65 - 1,09]$$

Pour le groupe "Suivi Strict", le risque relatif est significativement inférieur à 1 (la valeur 1 n'appartient pas à l'intervalle de confiance à 95%). Ceci est un argument en faveur du caractère protecteur du suivi des recommandations ("Suivi strict") vis à vis de la récurrence de l'IDM.

Pour le groupe "Suivi partiel", le risque relatif bien qu'inférieur à 1 n'est pas significativement inférieur à 1 (la valeur 1 appartient à l'intervalle de confiance à 95%). La recommandation "Suivi partiel" ne peut pas être considérée comme un facteur protecteur du risque de récurrence de l'IDM.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

AZACTAM® (Aztréonam) : Extrait d'après le RCP - partie Pharmacocinétique

*** Distribution***- Concentrations sériques chez le sujet sain*

. Voie intramusculaire : après injection de 1 gramme, le pic sérique atteint au bout d'une heure est de 46 microgrammes/mL. Les taux sériques restent supérieurs à 4 microgrammes/mL pendant huit heures et à 1 microgramme/mL pendant douze heures.

. Voie intraveineuse : [...] Douze heures après une injection de 1 ou 2 grammes, les taux résiduels sont respectivement de l'ordre de 0,9 ou 1,8 microgrammes/mL [...].

. L'administration de doses répétées toutes les huit heures pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation sérique.

- *Demi-vie plasmatique* : 1,7 heure en moyenne indépendamment de la dose et de la voie d'administration.

- *Diffusions humorale et tissulaire* : l'aztréonam diffuse dans tous les secteurs de l'organisme (liquides biologiques et tissus).

[...]

- *Liaison aux protéines plasmatiques* : 56 pour cent.

*** Biotransformation**

L'aztréonam est faiblement métabolisé. 87 pour cent sont éliminés sous forme inchangée par le rein et en faible proportion par la bile sous forme inchangée. Les métabolites sont inactifs.

Questions**QUESTION N° 1 :**

La pharmacocinétique de l'aztréonam est-elle linéaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Un modèle pharmacocinétique linéaire (ou d'ordre 1) pourrait décrire l'élimination de l'aztreonam car :

- Le temps de demi-vie plasmatique de l'aztréonam est indépendant de la dose administrée et de la voie employée c'est-à-dire constant.
- La concentration plasmatique après l'administration de 1 et 2 g sont respectivement de 0,9 et 1,8 mg/L. Donc la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°4 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Sachant que le modèle pharmacocinétique est monocompartimental, calculer :

- la concentration initiale C_0 après une administration IV de 2 g ;
- le volume de distribution (V_d).

Proposition de réponse

La variation de concentration en fonction du temps est :

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$k_e = \ln 2 / t_{1/2} = 0,693/1,7 = 0,4077 \text{ h}^{-1}$$

Après une injection de 2 g en IV à $t = 12 \text{ h}$ $C = 1,8 \text{ µg/mL}$

$$C_0 = C(t) / e^{-k_e \cdot t} = 239,9 \text{ µg/mL}$$

$$V_d = D/C_0 = 2000/239,9 = 8,34 \text{ L}$$

QUESTION N° 3 :

- Calculer la clairance plasmatique totale et la clairance rénale de ce médicament.
- Dans l'hypothèse où ces résultats ont été obtenus chez un sujet dont la clairance de la créatinine est de 60 mL/min, l'aztréonam est-il préférentiellement réabsorbé ou sécrété au niveau tubulaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

a.

- Clairance plasmatique totale :

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

$$Cl = 0,4077 \cdot 8,34 = 3,40 \text{ L/h} = 56,7 \text{ mL/min}$$

- Clairance rénale = $0,87 \cdot 56,7 = 49,33 \text{ mL/min}$

- Cl filtration glomérulaire = $f_u \cdot \text{DFG} = (1 - 0,56) \cdot 60 = 26,4 \text{ mL/min}$, si f_u = fraction libre du médicament
L'aztréonam est donc plus sécrété que réabsorbé.

QUESTION N° 4 :

Un patient atteint de mucoviscidose doit être traité pour une infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*. On cherche à maintenir la concentration plasmatique supérieure à 49 mg/L pour pouvoir atteindre une concentration suffisante dans les sécrétions bronchiques en utilisant des injections IV de 2 g répétées toutes les 12 heures.

A l'équilibre, quelles sont les concentrations plasmatiques maximale et minimale ?

Proposition de réponse

Le facteur d'accumulation $R = 1 / (1 - e^{-k_e \cdot \tau})$ où τ est l'intervalle entre les injections = 1,008

$$C_{ss\max} = R \times C_0 = 239,9 \times 1,008 = 241,8 \text{ mg/L}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

$$C_{ssmin} = C_{ssmax} \cdot e^{-k_{el} \cdot \tau} = 1,81 \text{ mg/L}$$

QUESTION N° 5 :

- Une fois l'état d'équilibre atteint, pendant combien de temps entre 2 injections IV de 2 g toutes les 12 heures obtient-on la concentration efficace ($> 49 \text{ mg/L}$) ?
- En quoi cette donnée est-elle importante pour ce type d'antibiotique ? Le schéma thérapeutique proposé vous paraît-il optimal ? Justifier votre réponse et proposer une éventuelle modification (principe de modification sans calcul).

Proposition de réponse

a. A l'équilibre, entre 2 administrations

$$C(t) = C_{ssmax} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\text{Soit } \ln C(t) = \ln C_{ssmax} - k_{el} \cdot t$$

$$\text{Donc } t = (\ln C_{ssmax} / C(t)) / k_{el}$$

Durée t telle que $C(t)$ soit supérieure à 49 mg/L

$$t = (\ln (C_{ssmax} / 49)) / 0,4077 = (\ln (241,8 / 49)) / 0,4077 = 3,92 \text{ heures}$$

b] L'aztreonam est une β -lactamine dont l'efficacité est temps-dépendante. C'est le temps de contact de cet antibiotique avec la bactérie à une concentration efficace qui doit être le plus long possible, sinon il y a un risque d'inefficacité et de sélection de souches résistantes.

Il faut allonger ce temps. Ici, il ne représente que 3,92 heures sur 12 heures. Ce temps pourrait être allongé en rapprochant les injections (3 ou 4 fois par jour), voire envisager une perfusion IV continue.