

## EXERCICE n°1 : ENZYMOLOGIE (50 points) à rédiger sur la copie n°1

On mesure la concentration catalytique de l'aspartate aminotransférase (ASAT) dans le serum et le plasma humain. Un coffret permet de réaliser 200 tests, il est composé de deux réactifs :

Réactif 1 (R1) liquide :

Tampon TRIS pH 7,8	88 mmol/L
L aspartate	220 mmol/L
NaN <sub>3</sub>	1 g/L

Réactif 2 (R2) lyophilisé :

Alpha cétooglutarate	13,2 mmol/L
NADH <sub>2</sub>	≥ 0,23 mmol/L
MDH	≥ 500 U/L

La solution réactionnelle est préparée en dissolvant le contenu d'un flacon R2 par le contenu d'un flacon R1.

**Question n°1 :** Quel est le schéma réactionnel de ce dosage ?

**Question n°2 :** Commenter les concentrations de chacun des constituants du mélange réactionnel.

**Question n°3 :** Le test est réalisé en mélangeant 1 mL de solution réactionnelle avec 100 µL d'échantillon. Décrivez le protocole expérimental y compris le composé dosé, le sens de variation de l'absorbance et la longueur d'onde la plus fréquemment utilisée.

La fiche technique indique plusieurs facteurs en fonction de la longueur d'onde utilisée, pour une expression des concentrations catalytiques en unités par litre :

1746 à 340 nm,  
3235 à 365 nm.

**Question n°4 :** Démontrer le calcul du facteur. En déduire les coefficients d'absorption molaire du composé évalué à chacune des longueurs d'onde (le trajet optique est 1cm) ?

La méthode est automatisée et le biologiste décide d'utiliser 500 µL de solution réactionnelle et 30 µL de prise d'essai.

**Question n°5 :** Quelle est la valeur du facteur dans ces conditions aux 2 longueurs d'onde ?

**Question n°6 :** Le réactif 1 contient du NaN<sub>3</sub>. Quel est son rôle ?

**Question n°7 :** D'autres méthodes de dosage de l'ASAT contiennent un composant supplémentaire, le phosphate de pyridoxal. Quel est son rôle et la raison de son ajout dans le réactif ?

## EXERCICE n°4 : PHARMACOCINETIQUE (60 points) à rédiger sur la copie n°4

Lors d'une étude de biodisponibilité, un médicament est administré par voie intraveineuse rapide à la dose de 70 mg et par voie orale à la dose de 100 g. La pharmacocinétique de la forme IV et de la forme orale, répond à un modèle à un compartiment et les équations qui traduisent les variations de la concentration en fonction du temps sont de la forme :

$$C(t)_{IV} = 4e^{-0,24t} \quad 4 \text{ en mg.L}^{-1} \text{ et } 0,24 \text{ en h}^{-1};$$

$$C(t)_{PO} = -5,4e^{-1,2t} + 5e^{-0,25t} \quad 5,4 \text{ et } 5 \text{ en mg.L}^{-1} \text{ et } 1,2 \text{ et } 0,25 \text{ en h}^{-1};$$

**Question n°1 :** Calculer les surfaces sous les courbes de zéro à l'infini par la méthode des micro- et macroconstantes.

**Question n°2 :** Calculer la biodisponibilité absolue de la forme orale.

**Question n°3 :** Calculer les demi-vies du médicament après administration par les deux voies. Quelle conclusion en tirez-vous ? Justifier votre réponse.

**Question n°4 :** Ce médicament étant un antibiotique à action temps dépendante, quelle modalité d'administration ou quelle forme galénique peut-on envisager, compte tenu de la demi-vie d'élimination du principe actif ?

Le médicament est administré par perfusion continue à la vitesse de 20 mg par heure.

**Question n°5 :** Calculer la concentration plasmatique à l'état d'équilibre  $C_{eq}$ .

**Question n°6 :** Quelle est le temps nécessaire pour atteindre 99% de l'état d'équilibre ?

**Question n°7 :** Quelle est la dose de charge à administrer en IV rapide pour atteindre d'emblée la  $C_{eq}$  ?

**Question n°8 :** Lors de l'administration IV rapide de la dose de 70 mg, la quantité totale éliminée dans les urines sous forme inchangée a été de 20 mg. Calculer la clairance rénale de ce médicament.

## EXERCICE n°5 : BIOPHYSIQUE (40 points)

Dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, la radio-embolisation consiste en l'injection intra-tumorale de micro-billes en résine sur lesquelles est greffé un élément radioactif, l'Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ).

L'  $^{90}_{39}\text{Y}$  est un émetteur  $\beta^-$  pur de période physique 2,8 jours.

**Question n°1 :** Ecrire la filiation radioactive de  $^{90}\text{Y}$ . Justifier.

*Données :* Le Zirconium-90 ( $^{90}\text{Zr}$ ) a 50 neutrons. Le Niobium-90 ( $^{90}\text{Nb}$ ) a 41 protons. Le Strontium-90 ( $^{90}\text{Sr}$ ) a 52 neutrons.

Les micro-billes radiomarquées sont réceptionnées dans le Service de Médecine Nucléaire la veille de l'examen. 3,28GBq sont reçus à 6h pour un volume total de 2,76mL.

**Question n°2 :** Sachant que le médecin nucléaire a prescrit une activité de 880,00MBq à injecter à 16h, quel volume faudra-t-il prélever le jour de l'examen à 8h ?

---

**EXERCICE n°1 : PHARMACOMETRIE en remplacement de l'exercice n°1 d'ENZYMOLOGIE**

**PARTIE I**

En 1996, un peptide endogène opioïde est isolé et appelé endomorphine-1. Des expériences de liaison spécifique sont réalisées afin de déterminer le ou les récepteurs de ce peptide endogène.

Il existe deux sous-types de récepteurs  $\mu$ , les récepteurs  $\mu_1$  et  $\mu_2$ . Des expériences de saturation sont menées sur des cellules exprimant uniquement ces récepteurs  $\mu_1$  ou  $\mu_2$ .

Les résultats sont les suivants :

**$^{125}\text{I}$ -endomorphine-1 :**

**$\mu_1$  :  $K_D = 1,6 \pm 0,06$  nM**

**$\mu_2$  :  $K_D = 1,4 \pm 0,09$  nM**

**Question 1 :** Discutez des résultats obtenus avec les expériences de saturation.

**PARTIE II**

Pour confirmer les résultats observés, des expériences de compétition sont réalisées sur des homogénats de cerveaux de souris en déplaçant l' $^{125}\text{I}$ -endomorphine-1 par différents ligands sélectifs connus :

**Récepteurs  $\mu$  (sans sélectivité  $\mu_1 / \mu_2$ ) : morphine**

**Récepteurs  $\mu_1$  : composé DAMGO**

**Récepteurs  $\kappa$  : U50488H**

**Récepteurs  $\delta$  : DPDPE**

Les résultats sont les suivants :

**DAMGO :  $K_i = 0,99 \pm 0,14$  nM**

**$n_H = 1,01 \pm 0,01$**

**Morphine :  $K_i = 1,68 \pm 0,33$  nM**

**$n_H = 0,54 \pm 0,09$**

**U50488H :  $K_i = 279 \pm 25$  nM**

**DPDPE :  $K_i = 327 \pm 18$  nM**

**Question 2 :** Quelle doit être la concentration approximative d' $^{125}\text{I}$ -endomorphine-1 utilisée dans ces expériences? Justifiez votre réponse

**Question 3 :** Après définition, expliquez si les valeurs de  $K_i$  présentées peuvent être comparées. A quoi cela peut-il servir?

**Question 4 :** Définissez  $n_H$  et indiquez l'intérêt de ce paramètre. Discutez de ce paramètre déterminé au cours des expériences de compétition pour le DAMGO et la morphine et proposez une hypothèse pour expliquer la différence observée.

**EXERCICE n°1 : STATISTIQUES (copie n°1) – Utiliser les tables statistiques en page 6**

**ENONCE**

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

Un essai bicentrique de pharmacologie a été réalisé chez 24 patients ayant reçu une greffe rénale et traités par polychimiothérapie incluant du Cellcept®. Douze patients étaient inclus dans chaque centre. Un des objectifs de cet essai était d'étudier la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (AMP) qui est le métabolite actif de ce médicament.

Des cinétiques plasmatiques d'AMP étaient réalisées au 7<sup>ème</sup> jour (J7) et au 30<sup>ème</sup> jour (J30) après la transplantation. Pour chaque cinétique, la surface sous la courbe (SSC) était déterminée par la méthode des trapèzes.

Les rapports SSC/dose observés à J7 et J30 chez les patients inclus dans un des deux centres (centre A) sont rapportés dans le tableau suivant :

Patient n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SSC/dose à J7 (mg.h.L <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	21.40	16.07	30.59	31.34	16.51	26.35	23.83	24.03	35.08	12.62	24.88	32.66
SSC/dose à J30 (mg.h.L <sup>-1</sup> .g <sup>-1</sup> )	44.85	25.54	40.77	37.18	13.65	31.48	19.49	33.35	49.10	19.12	31.59	55.58

**QUESTION N°1**

Les rapports moyens SSC/dose observés à J7 et J30 dans ce centre diffèrent-ils significativement ?

**QUESTION N°2**

A J7, le poids corporel de chaque patient a été relevé. La moyenne obtenue chez les 24 patients était 65,45 kg avec un écart type estimé de 12,28 kg. Déterminer l'intervalle de confiance à 99 % du poids moyen de ces patients.

**QUESTION N°3**

Le coefficient de corrélation linéaire (calculé à J7 en prenant en compte les 24 patients) entre la clairance apparente et le poids corporel est 0,45. La clairance apparente et le poids sont-ils indépendants ?

**QUESTION N°4**

Dans le centre B, le rapport moyen SSC/dose observé à J7 est égal à 28,2 mg.h.L<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup> avec un écart type estimé de 11,3 mg.h.L<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup>.

- La variabilité inter-patient de SSC/dose est-elle significativement différente, à J7, dans les deux centres ?
- Les rapports moyens SSC/dose observés à J7 dans les deux centres, diffèrent-ils significativement ?

## EXERCICE n°2 : EPIDEMIOLOGIE (copie n°2)

### ENONCE

Une vaste étude épidémiologique X s'est intéressée à neuf facteurs de risque ou de protection des maladies cardiovasculaires dans 52 pays. Dans cette étude, 12 500 sujets atteints de maladies cardiovasculaires et 15 000 sujets sains ont été inclus.

Pour 3 des facteurs étudiés, on constate :

- un tabagisme régulier présent chez 27 % des sujets sains et 45 % des sujets atteints de maladie cardiovasculaire ;
- une hypertension présente chez 22 % des sujets sains et 39 % des sujets atteints de maladie cardiovasculaire ;
- une consommation quotidienne de fruits et légumes présente chez 42 % des sujets sains et 36 % des sujets atteints de maladie cardiovasculaire.

#### QUESTION N°1

De quel type d'étude s'agit-il ? Justifier. Préciser les principaux avantages et les principaux inconvénients de ce type d'étude.

#### QUESTION N°2

Quelle est la prévalence du tabagisme et de l'hypertension dans la population étudiée ?

#### QUESTION N°3

Quelle est la force de l'association entre la maladie cardiovasculaire et chaque facteur considéré (tabagisme, hypertension, consommation de fruits et légumes) dans la population étudiée ?

Calculer seulement la valeur ponctuelle de la mesure d'association (sans intervalle de confiance) et préciser le sens de l'association.

Quelle condition doit être respectée pour pouvoir conclure sur l'existence d'une association entre facteur de risque et maladies cardiovasculaires ?

*(Suite du sujet en page 3)*

### EXERCICE n°3 : BIOPHYSIQUE (copie n°3)

#### ENONCE

Le 26 avril 1986 un réacteur de la centrale nucléaire de Tchernobyl s'emballa et explosa. Le panache ainsi rejeté dans l'atmosphère a disséminé des radionucléides importants sur le plan sanitaire tels que l'iode 131 et le césium 137.

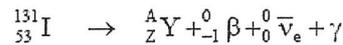
Données :

- constante d'Avogadro :  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique :  $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- 1 an = 365,25 jours
- numéro atomique de quelques éléments :

Z	51	52	53	54	55	56
Symbole	Sb	Te	I	Xe	Cs	Ba
Nom	antimoine	tellure	iode	xénon	césium	baryum

#### QUESTION N° 1 :

L'iode 131 est un émetteur  $\beta^-$  de période radioactive  $T = 8,0$  jours qui se désintègre selon l'équation :



Y représente le noyau formé dans son état fondamental.

- a) Préciser le nombre de masse A, le numéro atomique Z et le nom du noyau Y.
- b) Calculer, en MeV, l'énergie cinétique maximale  $E_{\beta_{\text{max}}}$  emportée par le rayonnement  $\beta^-$ .  
On donne les masses des atomes  $M({}_{53}^{131}\text{I}) = 130,906114 \text{ u}$  et  $M({}_Z^A\text{Y}) = 130,905072 \text{ u}$  et l'énergie  $E_\gamma = 0,364 \text{ MeV}$  du rayonnement  $\gamma$  émis lors du retour à l'état fondamental du noyau Y.
- c) Calculer la constante radioactive  $\lambda$ , en  $\text{j}^{-1}$ , de l'iode 131. Donner sa signification physique.
- d) L'activité de l'iode 131 rejetée lors de l'explosion de Tchernobyl est évaluée à  $A_0 = 1,76 \cdot 10^9 \text{ GBq}$ . Au bout de combien de jours cette activité est-elle devenue inférieure à 1 Bq ?

*(Suite du sujet en page 4)*

## EXERCICE n°4 : PHARMACOCINETIQUE (copie n°4)

### ENONCE

500 mg du médicament M, médicament éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et dont le pourcentage de fixation à l'albumine est de 80 %, sont administrés par voie intraveineuse à Monsieur G.

Le tableau correspondant aux concentrations plasmatiques en fonction du temps est donné ci-dessous :

Temps (h)	Concentrations ( $\mu\text{g/mL}$ )
0,083	59,0
0,25	40,0
0,5	25,0
0,75	18,6
1,0	15,1
1,5	10,0
2,0	8,0
2,5	6,6
3,0	5,2
3,5	4,2
4,0	3,4

#### QUESTION N°1 :

Dessiner sur le repère semi-log le profil des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Calculer l'aire sous la courbe (ASC<sub>0-∞</sub>) en utilisant l'équation mathématique du modèle pharmacocinétique.

#### QUESTION N°2 :

Calculer la clairance totale en L/h puis le volume de distribution ( $V_d\beta$ ).

#### QUESTION N°3 :

Sachant que le débit sanguin hépatique est égal à 90 L/h, calculer le coefficient d'extraction hépatique du médicament M.

#### QUESTION N°4 :

Un médicament B administré de façon concomitante au médicament M, entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque. Quelles sont les conséquences sur la clairance totale et la demi-vie d'élimination du médicament M ?

#### QUESTION N°5 :

Lors du séjour de Mr G en réanimation, une diminution de l'albuminémie est observée. Quelles sont les conséquences sur la clairance et le volume de distribution du médicament M ?

## EXERCICE n°5 : PHARMACOCINETIQUE (copie n°5)

### ENONCE

Pour déterminer l'activité du lactate déshydrogénase on peut opérer selon le protocole suivant

#### Mode opératoire :

Introduire successivement dans une cuve de trajet optique égal à 1cm :

- solution de pyruvate tamponnée à pH7, préalablement portée à +25°C 3mL
- Solution de NADH 0,05mL
- Échantillon à analyser 0,1mL

La cuve est maintenue à +25°C pendant toute la durée de l'expérience. On mesure l'absorbance de la solution à 340nm contre l'air toutes les minutes pendant 4 minutes.

#### Résultats:

Les résultats des mesures d'absorbances en fonction du temps sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Temps (min)	0	1	2	3	4
Absorbance à 340nm	0.378	0.363	0.347	0.332	0.317

#### QUESTION N°1

Ecrire l'équation de la réaction catalysée par la LDH et donner le principe de la méthode cinétique.

#### QUESTION N°2

Tracer et interpréter l'allure de la courbe représentant l'absorbance en fonction du temps

#### QUESTION N°3

Comment évoluerait la réaction au cours du temps si l'on continuait l'expérience ?

#### QUESTION N°4

Déterminer la concentration d'activité catalytique de la LDH dans le milieu réactionnel et dans l'échantillon. Exprimer les résultats en UI/L et en kat/L.

Données : NADH :  $\epsilon_{340nm} = 6300 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

Masse molaire de l'acide lactique =  $90,1 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

(Fin du sujet)

## Tables statistiques à utiliser pour l'exercice de statistiques

### Student

$$t_{11ddl,5\%} = 2,201 ; t_{12ddl,5\%} = 2,179 ; t_{22ddl,5\%} = 2,074 ; t_{23ddl,5\%} = 2,069 ; t_{24ddl,5\%} = 2,064$$

$$t_{11ddl,1\%} = 3,106 ; t_{12ddl,1\%} = 3,055 ; t_{22ddl,1\%} = 2,819 ; t_{23ddl,1\%} = 2,808 ; t_{24ddl,1\%} = 2,797$$

### Fisher-Snedecor

$$F_{10ddl,10ddl,5\%} = 2,978 ; F_{11ddl,11ddl,5\%} = 2,818 ; F_{12ddl,12ddl,5\%} = 2,687 ; F_{24ddl,24ddl,5\%} = 1,984 ;$$

$$F_{10ddl,10ddl,2,5\%} = 3,717 ; F_{11ddl,11ddl,2,5\%} = 3,474 ; F_{12ddl,12ddl,2,5\%} = 3,277 ; F_{24ddl,24ddl,2,5\%} = 2,269 ;$$

EPREUVE EXERCICES  
COLLE n°3 – UE INT-1.1

Mercredi 07 avril 2015 – Durée de l'épreuve 2H (16h-18h) – AMPHI 05  
4<sup>ème</sup> année – Filière Préparation à l'internat

**EXERCICE n°1 : PHARMACOCINETIQUE (copie n°1)**

1. Modèle à un compartiment. Equation de la forme  $C(t) = Ae^{-k_{el}t} - Be^{-ka t}$

2. Il y a retard à l'absorption

$$A t = 0 \quad C(0) = 18e^{-0,0582 \times 0} - 20e^{-0,8 \times 0} = 18 - 20 = -2 \frac{ng}{ml} < 0$$

La concentration à  $t = 0$  (ou la somme des coefficients) est  $< 0$

3. Paramètres d'élimination

$$T_{1/2k_{el}} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{0,0582 \text{ h}^{-1}} = 11,90 \text{ h}$$

$$Cl_T = Dose \times \frac{F}{SSC_0^\infty}$$

$$SSC_0^\infty = \frac{A}{k_{el}} - \frac{B}{ka} = \frac{18 \text{ ng/ml}}{0,0582 \text{ h}^{-1}} - \frac{20 \text{ ng/ml}}{0,8 \text{ h}^{-1}} = 284,27 \text{ ng/ml} \times \text{h} = 284,27 \mu\text{g/l} \times \text{h}$$

$$Dose = 5 \text{ mg} = 5000 \mu\text{g}$$

$$Cl_T = \frac{(5000 \mu\text{g} \times 0,70)}{284,27 \mu\text{g/l} \times \text{h}} = 12,31 \text{ l/h}$$

4.

- Méthode 1

$(C_{1, \max}^{ss}) / (C_{1, \min}^{ss}) = e^{(+k_{el} \tau^*)}$  avec  $\tau^*$  = intervalle maximal d'administration

$$\frac{C \left( \begin{smallmatrix} ss \\ \max \square \end{smallmatrix} \right)}{C_{\min}^{ss}} = \frac{1}{k_{el}} \times \ln \left( \frac{C \left( \begin{smallmatrix} ss \\ \max \square \end{smallmatrix} \right)}{C_{\min}^{ss}} \right)$$

$$\frac{60}{40} = e^{+k_{el} \tau^*}$$

$$\ln 60 - \ln 40 = k_{el} \tau^*$$

$$\ln 60 - \ln 40 = 0,0582 \tau^*$$

$$t_{0.5} = \frac{\ln 60 - \ln 40}{0,0582 \text{ h}^{-1}} = \frac{4,09 - 3,68}{0,0582 \text{ h}^{-1}} = 7,04 \text{ h} \approx 7 \text{ h}$$

- Méthode 2

$$C_{\min} = C_{\max} e^{-k_{el} t}$$

$$40 = 60 e^{-0,0582 t}$$

$$\ln 40 = \ln 60 - 0,0582 t$$

$$t = \frac{\ln 60 - \ln 40}{0,0582 \text{ h}^{-1}} = \frac{4,09 - 3,68}{0,0582 \text{ h}^{-1}} = 7,04 \text{ h} \approx 7 \text{ h}$$

5. Quantité excrétée = 20% de la dose  $\Rightarrow$  Clairance rénale = 20% de la clairance totale

$$Cl_T = 12,31 \text{ l/h}$$

$$Cl_r = \frac{12,31 \text{ l/h} \times 20}{100} = 2,46 \text{ l/h}$$

$$Cl_F = f_e \times DFG = 0,04 \times 90 \text{ ml/min} = 3,6 \text{ ml/min} = 3,6 \times 60 \times 10^{-3} \text{ l/h} = 0,216 \text{ l/h}$$

6.

$Cl_r > Cl_F \Rightarrow$  filtration + sécrétion > réabsorption.

### EXERCICE n°2 : STATISTIQUES (copie n°2)

$\mu_1$  et  $\mu_2$  : ASC moyennes respectivement du générique et du médicament de référence.

On teste  $(H_0)$  : « Les ASC moyennes sont les mêmes pour le générique et le médicament de référence »

$$(H_0) : \langle \mu_1 = \mu_2 \rangle$$

$$(H_1) : \langle \mu_1 \neq \mu_2 \rangle$$

Comparaison de 2 moyennes observées

Test bilatéral

Echantillons indépendants et petits ( $n_1 = n_2 = 10 < 30$ )

On suppose que l'ASC se distribue normalement pour les 2 formulations (sinon on ferait un test non paramétrique de Mann-Whitney).

Et il faudra vérifier l'égalité des variances.

Générique	61,3	71,4	48,3	76,8	60,4	91,2	80,1	54,4	68,7	84,9
Médicament de référence	80,9	91,4	59,8	70,5	75,7	70,8	87,1	99,7	62,6	85,0

Moyennes observées :

$$m_1 = \frac{1}{n_1} \sum x_i = 69,75 \quad m_2 = 78,35$$

Variances observées :

$$s_1^2 = \frac{1}{n_1 - 1} \sum (x_i - m_1)^2 = 189,43 \quad s_2^2 = 163,47$$

1. Peut-on admettre l'égalité des variances ?

### Test de Fisher

(H<sub>0</sub>') : « les variances sont égales »

(On peut faire le test de Fisher car on a supposé les distributions normales)

On calcule  $F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{189,43}{163,47} = 1,16 < F_{2,5\%,9ddl,9ddl} = 4,03$

On ne rejette pas au seuil 0,05 l'égalité des variances.

Variance commune estimée :

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{s_1^2 + s_2^2}{2} = 176,45^2$$

Soit  $s = 13,28$

Comparaison de 2 moyennes, échantillons indépendants et petits, normalité supposée des 2 distributions du caractère, égalité des variances :

⇒ Test t de Student

On calcule :

$$t_{obs} = \frac{|m_1 - m_2|}{s \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} = \frac{|69,75 - 78,35|}{\sqrt{\frac{2 \cdot 176,45}{10}}} = 1,45 < t_{5\%,18ddl} = 2,10$$

On ne rejette pas (H<sub>0</sub>) au seuil de signification 0,05 : on n'a pas mis en évidence une différence significative des ASC moyennes pour les 2 formulations.

### EXERCICE n°3 : EPIDEMIOLOGIE (copie n°3)

On souhaite comparer la mortalité entre la région Nord Pas-de-Calais et la région Limousin, en 1996, à l'aide des données résumées dans le tableau suivant.

Age	Nord-Pas-de-Calais			Limousin			France	
	décès	Population (million)	Taux mortalité (‰)	décès	Population (million)	Taux mortalité (‰)	Population (million)	Taux mortalité (‰)
<35	1688	2.175	0.8	222	0.305	0.7	28.568	0.9
35-64	9039	1.320	6.8	1345	0.268	5.0	20.137	5.0
≥ 65	25985	0.467	55.7	8156	0.150	54.5	7.871	51.0
total	36712	3.962	9.3	9723	0.723	13.4	56.577	9.3

#### 1. Comparer les taux bruts de mortalité :

Le taux brut de mortalité du NPdC est identique à celui de la France (9,3 pour 1000), par contre celui du Limousin est plus élevé (13,4). Les taux de mortalité spécifiques par classe d'âge du NPdC sont par contre supérieurs à ceux du Limousin, surtout pour la tranche d'âge 35-64. Le tx de mortalité des plus de 65 ans est supérieur à celui de la France dans les deux régions.

#### 2. taux standardisé de mortalité (standardisation directe):

### Méthode de la population type = standardisation directe

On applique la part de chaque classe d'âge dans la population française aux taux spécifiques de mortalité observés dans la région étudiée.

$$\text{Taux standardisé} = \sum_{i=1}^n P_i \times T_i$$

$P_i$  = part de la classe d'âge  $i$  dans la population de référence (France)

$T_i$  = Taux spécifique de mortalité observé dans la classe d'âge  $i$  (région)

**NPdC :**

$$\frac{28.568}{56.577} \times 0.8 + \frac{20.137}{56.577} \times 6.8 + \frac{7.871}{56.577} \times 55.7 = 10.6\text{‰}$$

**Limousin :**

$$\frac{28.568}{56.577} \times 0.7 + \frac{20.137}{56.577} \times 5.0 + \frac{7.871}{56.577} \times 54.5 = 9.7\text{‰}$$

3. effectifs de décès attendus :

$$\text{décès attendus} = \sum_{i=1}^n T_i \times N_i$$

$N_i$  = effectif de la classe d'âge  $i$  dans la population observée (Nord Pas-de-Calais)

$T_i$  = Taux spécifique de mortalité dans la classe d'âge  $i$  dans la population de référence (France)

**Nord Pas-de-Calais :**

$$(2.175 \times 0.9 + 1.320 \times 5.0 + 0.467 \times 51.0) \times 1000 = 32374$$

**Limousin :**

$$(0.305 \times 0.9 + 0.268 \times 5.0 + 0.150 \times 51.0) \times 1000 = 9264$$

4. calcul des SMR :

Méthode de la mortalité type = standardisation indirecte

$$\text{Standardized Mortality Ratio} = \frac{\text{décès observés}}{\text{décès attendus}}$$

$$\text{décès attendus} = \sum_{i=1}^n T_i \times N_i$$

SMR = standardized mortality ratio

$N_i$  = effectif de la classe d'âge  $i$  dans la population observée

$T_i$  = Taux spécifique de mortalité dans la classe d'âge  $i$  dans la population de référence

**Limousin :**

$$\text{SMR} = 9\,723 / 9\,264 = 1,05$$

**Nord Pas-de-Calais :**

$$\text{SMR} = 36\,712 / 32\,374 = 1,13$$

5. Le taux de mortalité standardisé et le ratio de mortalité standardisé du NPdC sont supérieurs à ceux du Limousin. Le taux brut est plus élevé pour le Limousin car la part de la classe d'âge la plus âgée est plus importante, 20,8% contre 11,8% dans le NPdC (ou inversement, la population du NPdC est plus jeune que celle du Limousin). *Rque : part des plus de 65 ans dans la population française : 13,9%.*

Par contre, on voit bien avec les taux spécifiques par classe d'âge que la mortalité est plus élevée dans le NPdC, ce que confirment le calcul des taux standardisés (qui permettent de tenir compte de la structure par âge de la population). Comparés au taux de mortalité de la population française (9,3), le taux standardisé du Limousin est très proche (9,7) alors que celui du NPdC est plus élevé (10,6). Ce que traduisent les SMR, avec un excès de mortalité de 5% pour le Limousin et de 13% pour le NPdC.

#### **EXERCICE n°4 : CHIMIE ANALYTIQUE (copie n°4)**

Nous cherchons à déterminer à l'équilibre  $q_{\text{eau}}$  et  $q_{\text{éther}}$

A l'équilibre, A : 60 mg/L, dans 15 mL d'éther, on a :  $60 \times 0,015 = 0,9 \text{ mg}$  ;

A cela on ajoute ; 50 mg/L, dans 10 mL d'eau, on a :  $50 \times 0,010 = 0,5 \text{ mg}$

Donc la quantité totale de A, on a :  $q_0 = q_{\text{eau}} + q_{\text{éther}} = 0,5 + 0,9 = 1,4 \text{ mg}$

Soit  $q_{\text{eau}} = C_{\text{eau}} \times 10$  et  $q_{\text{éther}} = C_{\text{éther}} \times 15$ , de plus  $P = C_{\text{éther}} / C_{\text{eau}} = 5$ , donc :

$C_{\text{éther}} / C_{\text{eau}} = 5 \rightarrow 10 \cdot q_{\text{éther}} / 15 \cdot q_{\text{eau}} = 5$  et donc  $q_{\text{éther}} / q_{\text{eau}} = 7,5$

$q_{\text{eau}} + q_{\text{éther}} = 1,4 \text{ mg} = (1 + 7,5) \times q_{\text{eau}} \rightarrow q_{\text{eau}} = 0,165 \text{ mg}$  restant en solution aqueuse et donc  $q_{\text{éther}} = 1,235 \text{ mg}$  dans l'éther.

#### **EXERCICE n°5 : BIOPHYSIQUE (copie n°5)**

Compartiment A :  $C = 0,455 / (3\,500 \times 1) = 1,3 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Extract 90 %  $\Rightarrow C_A = 1,3 \cdot 10^{-4} \times 100/90 = 1,44 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

Compartiment B :  $C_B = 6,66 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

En B :  $6,66 \cdot 10^{-5} \text{ M} = \text{Méd libre}$

En A :  $1,44 \cdot 10^{-4} \text{ M} = \text{Méd libre et lié}$

Méd lié en A :  $1,44 \cdot 10^{-4} - 6,66 \cdot 10^{-5} = 7,74 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

% liaison = 53,8 %

**UE2 Préparation à l'Internat**

*11 mai 2015*

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**300 points**

**INSTRUCTIONS**

- 1) Assurer-vous que votre cahier est complet : les pages doivent se suivre sans interruption de la page 1 à la page 7.
- 2) Les réponses de chaque dossier doivent être rédigées sur des copies séparées. Seules les encres bleues ou noires sont autorisées.
- 3) **TRES IMPORTANT** : remplir pour chaque copie le cadre « **identification du candidat** » en précisant le **numéro de dossier traité** sur la copie.
- 4) Lisez soigneusement les énoncés et respectez les consignes des réponses.
- 5) **Toute communication est interdite** quel qu'en soit le prétexte ou la nature. En cas de besoin, adressez-vous exclusivement aux surveillants présents dans la salle. **TOUTE COMMUNICATION PEUT ENTRAINER VOTRE EXCLUSION DU CONCOURS.**
- 6) **ATTENTION** : A la fin de l'épreuve, vous devez vérifier que chaque copie possède votre **identification et numéro de dossier traité.**

**EPREUVE DE DOSSIER**  
**Dossier N°1 (60 points)**

**ENONCE**

Un jeune enfant de 12 mois est amené aux urgences par ses parents pour la découverte d'un genou volumineux et douloureux d'apparition récente.

L'examen clinique montre que son genou est modérément inflammatoire avec une relative impotence fonctionnelle et révèle quelques hématomes diffus.

L'interrogatoire des parents nous apprend que les hématomes observés épisodiquement depuis plusieurs mois. L'échographie pratiquée en urgence révèle une hémarthrose.

L'hémogramme est normal et le bilan d'Hémostase montre :

- TP : 85%
- TCA : M : 90 sec/T/ 33 sec
- Fibrinogène : 3,4 g/L

**QUESTION N°1**

**Quel est le syndrome probable présenté par cet enfant ?**

**QUESTION N°2**

**Quel diagnostic suspectez-vous ? Justifiez**

**QUESTION N°3**

**Quel(s) test(s) proposez-vous pour préciser cette anomalie ?**

**QUESTION N°4**

**Pouvez-vous évoquer une affection constitutionnelle en l'absence d'antécédent familiale ?**

**EPREUVE DE DOSSIER**  
**Dossier N°2 (60 points)**

**ENONCE**

Melle B., 38 ans, est prise en charge à son domicile suite à un malaise. Ses antécédents sont une intoxication tabagique et prise à usage récréatif de poppers (nitrite d'amyle) ou d'ectasy.

La patiente reconnaît avoir consommé 2h avant de l'ectasy et dans la dernière heure avoir inhalé du poppers. Un témoin rapporte qu'un malaise a eu lieu après l'ingestion de poppers avec une brève perte de conscience.

A l'arrivée sur les lieux, la patiente présente une SpO<sub>2</sub> à 90%, une fréquence cardiaque de 114 b/min, une pression artérielle de 115/60 mm Hg, une température de 36,6°C. Une cyanose débutante est observée, les examens pulmonaires et cardiaques sont normaux ainsi que l'examen neurologique.

Un prélèvement sanguin est réalisé pour effectuer un dosage de méthémoglobine (MetHb). Le sang a un aspect brun-chocolat et le taux de MetHb est de 21%.

**QUESTION N°1 :**

Quels sont les éléments évocateurs de l'intoxication et quel est l'élément qui confirme l'intoxication?

**QUESTION N°2 :**

Existe-t-il des facteurs susceptibles de favoriser la formation de MetHb chez la patiente ?

**QUESTION N°3 :**

Après l'arrivée à l'hôpital, une nouvelle analyse est effectuée. La MetHb est augmentée. Quels sont les symptômes qui peuvent apparaître ?

**QUESTION N°4 :**

Proposer une prise en charge pour cette patiente.

**EPREUVE DE DOSSIER**  
**Dossier N°3 (60 points)**

**ENONCE**

Monsieur B., ingénieur des travaux publics, a effectué une grande partie de son activité professionnelle dans différents pays du **Moyen-Orient**. Au moment de la retraite, il y a **5 ans**, après une **greffe d'organe**, il décide de regagner la **ferme** de son enfance dans les Cévennes. Là, il se repose et s'adonne à sa passion pour les abeilles, vit avec ses 3 chiens, ses poules et cultive son potager bio.

Depuis une **quinzaine de jours**, Monsieur B. ressent une **fatigue générale** et est **essoufflé**. Il présente une **toux sèche** et une **fièvre très irrégulière**. Il se plaint aussi de **douleurs abdominales** accompagnées de **diarrhées sévères**.

Monsieur B. décide d'aller voir son médecin.

A l'interrogatoire, Monsieur B. précise qu'il n'a pas quitté la France depuis qu'il est en retraite. Le médecin constate une **pâleur des téguments**, de **l'urticaire** au niveau de la **taille** et une **splénomégalie**.

Des examens de laboratoire sont prescrits.

- Résultats hématologiques et biochimiques :

**NFS**

Érythrocytes : 2,9 T/L

Leucocytes : 3,52 G/L

neutrophiles : 0,15 G/L

éosinophiles : 0,04 G/L

basophiles : 0

lymphocytes : 3,13 G/L

monocytes : 0,2 G/L

Plaquettes : 122 G/L

Hb : 98 g/L

VS (1<sup>ère</sup> heure) : 78 mm

CRP : 19 mg/L

Électrophorèse des protéines : hypoalbuminémie et hypergammaglobulinémie

- Examen bactériologique des selles : négatif

Examen parasitologique des selles : présence de larves de nématode

- L'ADN d'un protozoaire est mis en évidence dans le sang par PCR.

**QUESTION N°1 :**

En fonction des données cliniques, épidémiologiques et des résultats des analyses sanguines, quelle protozoose suspectez-vous ? Justifiez vos réponses. Donnez le nom de genre et d'espèce du parasite. Précisez sa position taxinomique.

**QUESTION N°2 :**

Comment Monsieur B. a-t-il été contaminé ? Quel(s) est(sont) le(s) réservoir(s) du parasite ? Décrivez les différents stades morphologiques du parasite et précisez, pour chacun d'eux, la ou les localisation(s) parasitaire(s).

**QUESTION N°3 :**

Quel facteur a favorisé cette parasitose ?

**QUESTION N°4 :**

Sans traitement, quels symptômes Monsieur B. risque t-il de développer ?

**QUESTION N°5 :**

Quelle molécule est proposée actuellement en première intention en France pour traiter Monsieur B. ? Quel autre traitement est utilisé dans les pays moins favorisés ? Précisez, dans ce cas, les effets indésirables de la molécule et le suivi thérapeutique.

**QUESTION N°6 :**

Quels conseils prophylactiques donneriez-vous à Monsieur B ?

L'examen parasitologique des selles révèle la présence d'un helminthe.

**QUESTION N°7 :**

D'après les contextes clinique, épidémiologique et biologique, de quelle parasitose s'agit-il ? Justifiez vos arguments.

**QUESTION N°8 :**

Donnez le nom de genre et d'espèce du parasite. Décrivez la larve observée. Quelle est sa taille ?

**QUESTION N°9 :**

Quelles techniques coprologiques sont normalement réalisées pour mettre en évidence ce nématode ? Modalités et principes.

**QUESTION N°10 :**

Expliquez comment et où Monsieur B. s'est contaminé. Rappelez la particularité du cycle évolutif chez ce patient.

**QUESTION N°11 :**

Quel élément a déclenché la survenue de cette parasitose chez Monsieur B. ? Quels risques encourt-il sans traitement ?

**QUESTION N°12 :**

Quelle perturbation habituellement observée dans la formule leucocytaire dans le cas de cette parasitose n'apparaît pas ici ? Pourquoi ?

**QUESTION N°13 :**

Quelle précaution thérapeutique aurait dû prendre le médecin ? Quelle(s) molécule(s) est(sont) utilisée(s) dans le traitement de cette affection ? Comment jugez-vous de l'efficacité du traitement ?

**EPREUVE DE DOSSIER**  
**Dossier N°4 (60 points)**

**ENONCE**

Alexandre, un jeune enfant de 4 ans, joue à proximité de l'atelier de son grand-père. Laissé quelques instants sans surveillance, sa grand-mère le retrouve en train de "jouer" avec une bouteille de liquide de refroidissement pour voiture. Dans les instants suivants, sa grand-mère note que son petit-fils présente des troubles de l'équilibre, il se plaint de douleurs abdominales et présente une respiration accélérée. Le Centre Antipoison immédiatement contacté impose une hospitalisation. L'enfant arrive à l'hôpital environ 3 heures après l'ingestion supposée de la solution de liquide de refroidissement.

Le bilan biologique fait en urgence donne les résultats suivants :

Pl Glucose	4,2 mmol/L
Pl Sodium	138 mmol/L
Pl Potassium	4,9 mmol/L
Pl Chlorure	99 mmol/L
Pl calcium	2.15 mmol/L
Urée	3.4 mmol/L
Osmolarité mesurée	388 mOsm/Kg
pH	7,26 ↓
SgA Bicarbonate SgA	14 mmol/L ↓
SgA pO <sub>2</sub>	100 mmHg
SgA pCO <sub>2</sub>	33 mmHg
SgV Lactate	0.9 mmol/L

**QUESTION N°1:** Commenter le bilan biologique. En déduire d'après les éléments cliniques et biologiques le diagnostic le plus probable.

**QUESTION N°2:** Quel dosage sanguin doit être pratiqué pour confirmer votre hypothèse ? Par quelle méthode ?

**QUESTION N°3:** Quelle est l'origine de la valeur de la calcémie et de la kaliémie ?

**QUESTION N°4:** Quel traitement est recommandé dans ce type d'intoxication

# EPREUVE DE DOSSIER

## Dossier N° 5(60 points)

### ENONCE

Mme H, 71 ans vient consulter pour une nervosité qu'elle juge inhabituelle, ainsi qu'une difficulté à s'endormir malgré la fatigue générale. A l'examen clinique, le médecin ne trouve rien d'inhabituel. Il lui prescrit du Lexomil<sup>®</sup> (bromazepam) 6mg (¼, ¼, ½) et Stilnox<sup>®</sup> (zolpidem) (1/1) pour une durée de 4 semaines pour améliorer son sommeil.

#### QUESTION N°1:

Donnez la classe thérapeutique et le mécanisme d'action de ces molécules.

#### QUESTION N°2:

Que pensez-vous de cette prescription ? (stratégie thérapeutique, durée du traitement et posologie)

#### QUESTION N°3:

Qu'aurait-il pu lui prescrire à la place ?

Au bout de 10 jours, la patiente est hospitalisée aux urgences pour une chute ayant entraîné une fracture du col fémoral, dans un contexte général d'agressivité, d'agitation et de nervosité. Son état général s'est largement dégradé et le malade est très affaibli.

#### QUESTION N°4:

Cette chute et cette agressivité peuvent-elles être liées au traitement ? Quelle sont les mesures thérapeutiques à prendre en liens avec la prescription ?

Cette patiente revient 3 mois après car son traitement semble insuffisant la patiente est toujours insomniaque. Elle se dit extrêmement fatiguée et rumine des préoccupations liées à sa propre santé. Elle mange peu, ne sort jamais de chez elle à part pour quelques courses et dit ne plus avoir goût à la vie. La patiente présente également des idées morbides.

Le médecin suspecte une composante dépressive. Il change le traitement et prescrit de la fluvoxamine Floxyfral<sup>®</sup> à la posologie de 100mg ainsi que du témazépam Normison<sup>®</sup> à la posologie de 10mg chaque soir, le tout sur une nouvelle période de 4 semaines.

#### QUESTION N°5:

Justifiez la prescription de témazépam chez cette patiente.

#### QUESTION N°6:

Donnez la classe thérapeutique et le mécanisme d'action de la fluvoxamine.

#### QUESTION N°7:

Quels sont ces principaux effets indésirables. L'utilisation de la fluvoxamine en première intention pour traiter un état dépressif est elle justifiée ?

#### QUESTION N°8:

Quelles sont les principales interactions médicamenteuses attendues avec cette classe médicamenteuse, quelles sont les précautions d'emplois qui en découlent ?

**UE1 Préparation à l'Internat**

*12 mai 2015*

**EPREUVE EXERCICES**

**INSTRUCTIONS**

1. Assurer-vous que votre cahier est complet : les pages doivent se suivre sans interruption de la page 1 à la page 7.
2. Les réponses de chaque dossier doivent être rédigées sur des copies séparées. Seules les encres bleues ou noires sont autorisées.
3. **TRES IMPORTANT** : remplir pour chaque copie le cadre « **identification du candidat** » en précisant le **numéro de dossier traité sur la copie**.
4. Lisez soigneusement les énoncés et respectez les consignes des réponses.
5. Toute communication est interdite quel qu'en soit le prétexte ou la nature. En cas de besoin, adressez-vous exclusivement aux surveillants présents dans la salle. **TOUTE COMMUNICATION PEUT ENTRAINER VOTRE EXCLUSION DU CONCOURS.**
6. **ATTENTION** : A la fin de l'épreuve, vous devez vérifier que chaque copie possède votre identification et numéro de dossier traité.

### **EXERCICE n°1 : PHARMACOCINETIQUE (copie n°1)**

Un médicament A à caractère acide faible, éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et dont le pourcentage de fixation protéique est de 95% a été administré par voie intraveineuse à la dose de 500 mg à un patient. L'équation correspondant au profil cinétique de ce médicament est :

$$C(t) = 40 e^{-2,772t} + 20 e^{-0,462t}$$

avec C en  $\mu\text{g/mL}$  et t en heures

#### **Question 1 :**

A quel modèle correspond ce profil cinétique ?

#### **Question 2 :**

Calculer la demi-vie à la phase terminale d'élimination et la demi-vie de distribution.

#### **Question 3 :**

Calculer l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de zéro à l'infini.

#### **Question 4 :**

Calculer la clairance totale et le volume apparent de distribution.

#### **Question 5 :**

Pour une administration répétée de ce médicament, quelle est l'intervalle de temps maximal entre deux administrations pour situer la concentration moyenne à l'état d'équilibre dans l'intervalle thérapeutique 10 à 70  $\mu\text{g/mL}$  ?

#### **Question 6 :**

Calculer le coefficient d'extraction hépatique de ce médicament.

#### **Question 7 :**

Un vasoconstricteur est associé à ce médicament. Quelle est la conséquence de cette association sur la clairance totale et la demi-vie d'élimination du médicament A ?

#### **Question 8 :**

Au bout de quelques semaines de traitement, un contrôle biologique a montré une diminution du taux d'albumine plasmatique. Quelles sont les conséquences sur la clairance totale et le volume de distribution du médicament A ?

## EXERCICE n°2 : STATISTIQUES (copie n°2)

### Tables

Loi Student :  $t_{5\%,7ddl}=2,365$  ;  $t_{5\%,8ddl}=2,306$  ;  $t_{5\%,9ddl}=2,262$  ;  $t_{5\%,10ddl}=2,228$  ;  $t_{5\%,14ddl}=2,145$  ;

Loi  $\chi^2$  :  $\chi^2_{5\%,1ddl}=3,841$  ; ; Loi normale :  $z_{5\%}=1,96$  ;  $z_{1\%}=1,64$

### Question 1 :

Dans un échantillon représentatif de 800 personnes d'une population P, on observe 60 diabétiques.

Quelle est la proportion de diabétiques dans la population ?

### Question 2 :

Dans un échantillon de 25 nouveaux nés atteints d'une maladie génétique, on observe 15 garçons et 10 filles. La proportion de garçons dans la population de nouveaux nés est de 55%.

Au seuil de signification 0,05, la maladie atteint-elle différemment les garçons et les filles ?

### Question 3 :

On mesure un paramètre biologique (en g/l) sur 8 volontaires à T0h et T2h après administration d'un médicament :

Volontaire i	1	2	3	4	5	6	7	8
T0h	19	18	17	14	18	20	15	18
T2h	16	12	14	17	16	16	15	20

3.1. Existe-t-il une différence significative du paramètre entre T0h et T2h au seuil de signification 0,05 ?

3.2. Quelle condition doit-on vérifier avant de faire le test paramétrique de la question1 ?

### Question 4 :

On étudie la relation chez des adultes sains entre le volume expiratoire moyen par seconde (VEMS) et la taille.

Pour cela, on a tiré au sort parmi la population d'hommes sains âgés de 30 à 35 ans 10 personnes dont on a mesuré la taille (en mètre) et le VEMS (en litre/seconde) :

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Taille	1.64	1.73	1.89	1.79	1.82	1.75	1.69	1.74	1.85	1.76
VEMS	3.2	2.9	4.8	4.3	4.6	4.3	3.3	4.1	4.5	4.4

Y-a-t-il corrélation linéaire entre VEMS et taille au seuil de signification 0,05 ?

**EXERCICE n°3 : CHIMIE ANALYTIQUE (copie n°3)**

Soit une solution d'acide acétique à 1% (m/V).

On a  $M(\text{CH}_3\text{COOH}) = 60 \text{ g/mol}$

$\text{pK}_a (\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-) = 4,75$

**Question 1 :**

Calculer son pH.

**Question 2 :**

A l'aide de cette solution et d'acétate de sodium on veut préparer une solution tampon.

Quelle masse d'acétate de sodium faut-il ajouter à 200 mL de la solution précédente pour obtenir une solution tampon dans laquelle une molécule YH de  $\text{pK}_a (\text{YH}/\text{Y}^-) = 5.0$  sera ionisée à 20% (MM de Na = 23 g/mol).

**Question 3 :**

A la solution tampon réalisée précédemment, on ajoute 50 mL de NaOH 1,0 N.

Calculer le pH de la solution ainsi obtenue.

### EXERCICE n°4 : PHARMACOMETRIE (copie n°4)

Des expériences de saturation des récepteurs  $\mu$  cérébraux de rat avec un agoniste opiacé, le  $^3\text{H}$ -DAGO sont réalisées. Le volume de chaque essai est de 2 ml, la concentration en protéines de la préparation membranaire est de 0,33 mg/essai. L'activité spécifique du radioligand est de 157 404 dpm/pmole. Les résultats sont analysés à l'aide de la représentation de Scatchard (figure 1).

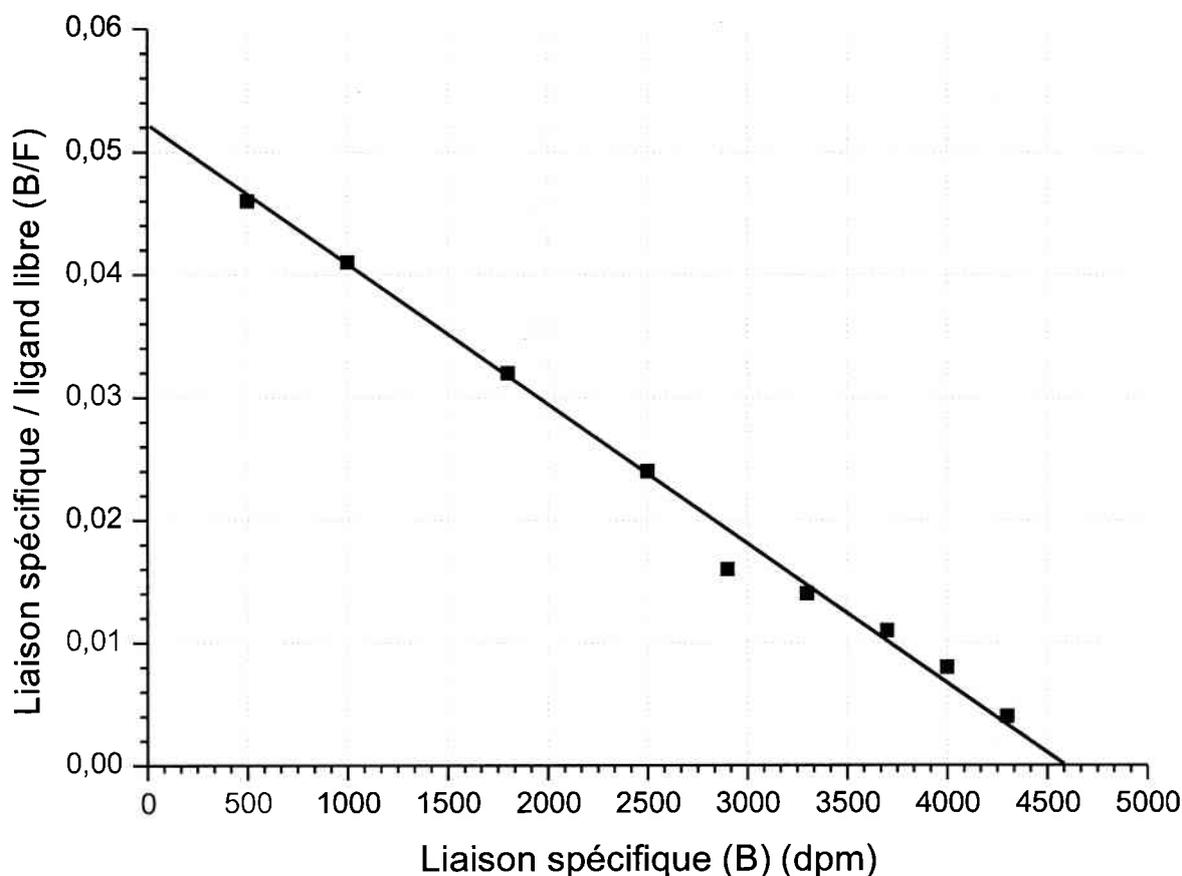


Figure 1 : représentation de Scatchard

Des expériences de compétition sont effectuées en déplaçant le  $^3\text{H}$ -DAGO par des concentrations croissantes de naloxone ou de tramadol. La concentration de  $^3\text{H}$ -DAGO utilisée pour les expériences de compétition est de 1,05 nM.

Les courbes de compétition obtenues sont représentées sur les figures 2 et 3. Pour l'échelle des abscisses des ces deux figures  $1\text{E}^{-6}$  correspond à 1  $\mu\text{M}$ .

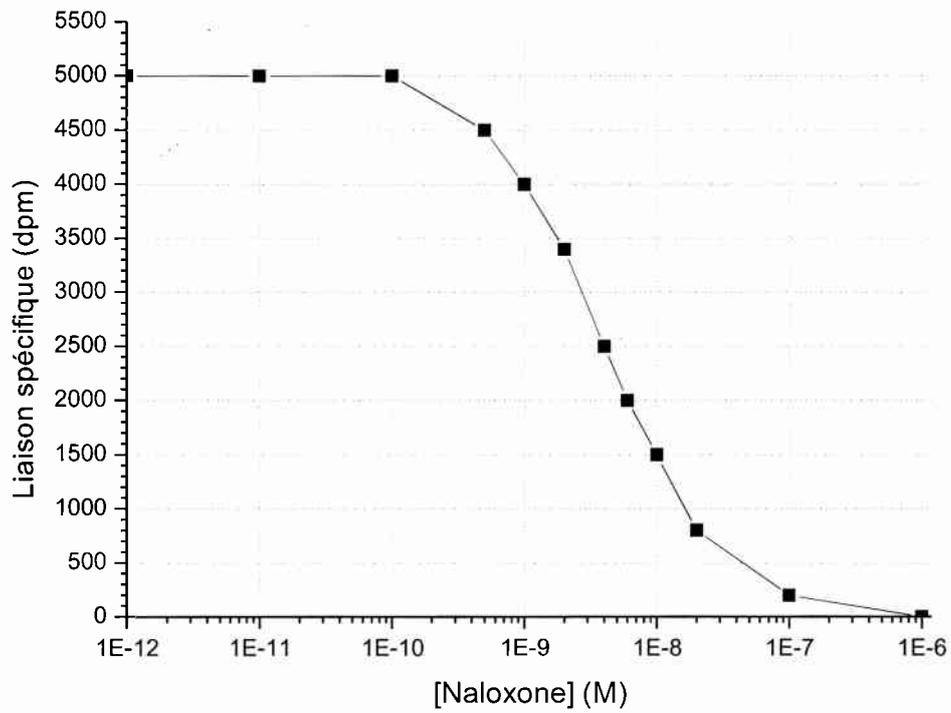


Figure 2. Courbe de compétition obtenue avec la naloxone

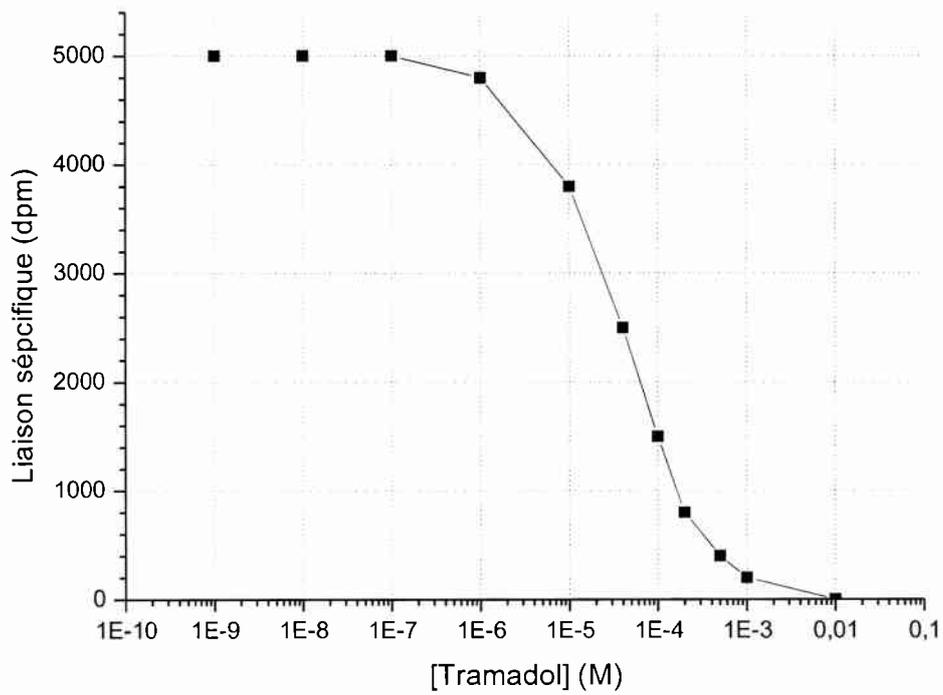


Figure 3. Courbe de compétition obtenue avec le tramadol

**Question 1 :**

A l'aide de la représentation de Scatchard, déterminer les valeurs de  $B_{max}$  (rapportée à la quantité de protéines de la préparation membranaire) et de  $K_D$  permettant de caractériser la liaison du  $^3H$ -DAGO aux récepteurs  $\mu$  opiacés.

**Question 2 :**

A l'aide des courbes de compétition, déterminer les valeurs de  $CI_{50}$  et de  $K_i$  pour chaque compétiteur. Quelles conclusions en tirez-vous quant à l'affinité des ces différents composés pour les récepteurs  $\mu$ ?

**Question 3 :**

A partir des résultats présentés sur la figure 2 et 3, peut-on conclure sur les propriétés fonctionnelles de la Naloxone et du Tramadol? Sur la base de vos connaissances, évoquer brièvement les principales propriétés pharmacologiques de ces ligands.

**EXERCICE n°5 : BIOPHYSIQUE (copie n°5)**

Soit une solution aqueuse à  $pH = 10.7$  dont la concentration est égale à  $5.10^{-4}M$ .

Quelle est l'absorbance de cette solution à  $324\text{ nm}$  dans une cuve de  $1\text{ cm}$ , sachant qu'à cette longueur d'onde le coefficient d'absorption molaire de ce phénol est égal à :

$850\text{ mol}^{-1}.L.cm^{-1}$  pour la forme ionisée.

$320\text{ mol}^{-1}.L.cm^{-1}$  pour la forme moléculaire.

On donne  $pK_a$  du phénol =  $10.0$ .