

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

Un médicament est administré à un patient par injection intraveineuse directe à la dose de 200 mg.

La concentration plasmatique initiale (immédiatement après l'injection) est de $1,8 \text{ mg.L}^{-1}$; elle diminue de façon mono-exponentielle avec une demi-vie de 78 minutes.

Les urines sont recueillies durant les 24 heures après l'injection : la concentration en principe actif intact est de $8,2 \text{ mg.L}^{-1}$ et la diurèse de 1250 mL.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le volume apparent de distribution (V_d) du principe actif.

Proposition de réponse

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_{\text{initiale}}} = 111 \text{ L}$$

QUESTION N° 2 :

Calculer sa clairance d'élimination plasmatique (CL).

Proposition de réponse

$$CL = V_d \times k$$

$$k \text{ (constante de vitesse d'élimination)} = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = 0,53 \text{ h}^{-1}$$

$$CL = k \times V_d = 59 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

Justifier le fait que la durée de recueil urinaire est, pour ce médicament, suffisante pour calculer la clairance rénale d'élimination.

Proposition de réponse

La durée de recueil des urines est largement supérieure à 5 fois la demi-vie d'élimination du médicament ; la quantité restant à éliminer après les 24 premières heures est donc négligeable.

La réponse "7 fois la demi-vie" est également correcte.

QUESTION N° 4 :

Calculer la clairance rénale d'élimination (CL rénale).

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

f_e (fraction de la dose éliminée sous forme inchangée dans les urines) =

$$f_e = \frac{\text{Curinaire} \times \text{diurèse}}{\text{dose}} = 0,051 \quad (\text{soit } 5,1 \%)$$

$$CL_{\text{rénale}} = f_e \times CL = 0,051 \times 59 = 3,03 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 5 :

Sachant que ce médicament est essentiellement métabolisé au niveau hépatique, sa clairance d'élimination varie-t-elle parallèlement aux modifications de débit sanguin hépatique (débit sanguin hépatique moyen : 72 L.h^{-1}) ?

Proposition de réponse

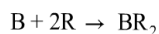
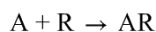
La faible participation de l'élimination rénale indique que ce médicament est surtout métabolisé. De plus, sa clairance métabolique ($Cl_{\text{métabolique}} = CL - CL_{\text{rénale}} = 56 \text{ L.h}^{-1}$) est très proche du débit sanguin hépatique (72 L.h^{-1}) ; ce médicament a donc un fort coefficient d'extraction hépatique et le facteur limitant de son métabolisme est la quantité parvenant au foie par unité de temps. Sa clairance d'élimination varie donc parallèlement aux modifications de débit sanguin hépatique.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Enoncé

Soit 50 mL d'une solution X comportant deux composés A et B que l'on veut doser par un réactif de concentration 0,1 M en suivant la réaction de titrage par spectrophotométrie d'absorbance à 380 nm. Les composés A et B forment avec R les complexes suivants :



Le complexe AR est plus stable que le complexe BR_2 .

A 380 nm, seuls les composés A et R absorbent ; B et les complexes formés AR et BR_2 n'absorbent pas.

A 380 nm, le composé A présente un coefficient d'absorption molaire de $250 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

En début de dosage, avant addition du réactif R, l'absorbance obtenue en cuve de 1 cm est 0,60.

Après ajout de réactif R, on obtient 2 points d'équivalence mis en évidence par mesure de l'absorbance à 380 nm ; le 2^{ème} est obtenu après addition de 3 mL de R.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer la concentration de A en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ dans la solution X.

Proposition de réponse

Seuls A et R absorbent. Au départ seul A absorbe.

Selon Beer-Lambert,

$$\text{Absorbance} = \varepsilon \ell c \quad \Rightarrow \quad C_A = \frac{A}{\varepsilon \ell} = \frac{0,60}{250 \times 1} = 2,4 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

Calculer le volume de réactif R pour obtenir le premier point équivalent et calculer la concentration de B en $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ dans la solution X.

Proposition de réponse

$A + R \rightarrow AR$ le plus stable, se forme en premier

Volume de R pour obtenir le 1^{er} point équivalent :

$$\frac{2,4 \cdot 10^{-3} \times 50 \cdot 10^{-3}}{0,1} = 1,20 \cdot 10^{-3} \text{ L} = 1,20 \text{ mL}$$

Volume de R pour neutraliser B : $3,0 - 1,2 = 1,80 \text{ mL}$ ($1,8 \cdot 10^{-3} \text{ L}$)

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

or $B + 2R \rightarrow BR_2$, quantité de B neutralisée $\frac{1,8 \cdot 10^{-3} \times 0,1}{2} = 9 \cdot 10^{-5} \text{ mol}$.

La concentration de B dans la solution initiale est donc :

$$C_B = \frac{9 \cdot 10^{-5}}{50 \cdot 10^{-3}} = 1,8 \cdot 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

Pour une enzyme E agissant sur un substrat S, l'unité internationale (U) est définie comme étant la quantité d'enzyme pouvant transformer 1.10^{-6} mole de substrat par minute dans les conditions conventionnelles précisées.

Dans les applications usuelles de la technique, on se trouve dans des conditions de vitesse initiale et la concentration en substrat du milieu d'incubation dans les conditions conventionnelles est fixée à :

$$[S] = 10 K_M = 10.10^{-4} \text{ M.}$$

Questions

QUESTION N° 1 :

Pour réaliser une expérience, on dissout 5 U d'une préparation d'enzyme A dans une solution tampon convenable et on complète à 1000 mL (solution B).

- Quelle est la concentration catalytique de cette solution B ?
- Quelle est l'activité enzymatique (ou vitesse initiale) de la solution B ?
- Calculer la vitesse initiale de la solution B en condition saturante en substrat.

Proposition de réponse

- a) Concentration catalytique de la solution B :

$$5 \text{ U/L}$$

- b) Activité enzymatique ou v_0 de la solution B :

$$5 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \text{ ou } 5.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

- c) Vitesse initiale en condition saturante = V_{\max} :

v_0 en conditions conventionnelles = $V_{\max} (S) / [K_m + (S)]$. En exprimant (S) en unités K_m : $(S) = n.K_m$ avec $n = 10$

$$v_0 = V_{\max} \cdot n / (n + 1)$$

$$V_{\max} = v_0 \times (11 : 10) = 5,5 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \text{ ou } 5,5.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

Sur cette solution d'enzyme B nous devons contrôler les effets sur l'activité enzymatique d'un **inhibiteur non compétitif** présent dans le milieu d'incubation à une concentration de $[I] = 5.10^{-5} \text{ M}$. Le K_i de l'enzyme pour l'inhibiteur est de 1.10^{-5} M .

- Donner la définition de K_i .
- Quel est l'effet prévisible de l'inhibiteur sur K_M et V_{\max} ? Justifier votre réponse.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

- c. Calculer la vitesse apparente (v_{0app}) prévisible dans les conditions conventionnelles.

Proposition de réponse

a)

$$K_i = \frac{(E)(I)}{(EI)}$$

K_i correspond à la constante de dissociation du complexe EI

- b) Nous sommes en présence d'un inhibiteur non compétitif donc pas d'action sur K_M et V_{max} diminue d'un facteur $(1 + [I]/K_i)$.

- c) Calcul de v_{0app} :

$$v_{0app} / v_0 = 1/[1 + (I)/K_i] \text{ avec } [1 + I/K_i] = 6$$

$$\Rightarrow v_{0app} = v_0 / 6 = 5/6 = 0,833.10^{-6} \text{ moles. min}^{-1}.L^{-1}$$

$$\text{ou encore : } v_{0app} = V_{mapp} [S] / K_m + [S] \text{ et } V_{mapp} = V_{max} / (1 + [I]/K_i)$$

$$V_{mapp} = 0,9717.10^{-6} \text{ moles. min}^{-1}.L^{-1}$$

$$v_{0app} = 0,917.10^{-6} . (10/11) = 0,833.10^{-6} \text{ moles. min}^{-1}.L^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

- a. Calculer le pourcentage d'inhibition pour $(S) = 10 K_M$.
- b. Quelle est l'évolution prévisible de ce pourcentage d'inhibition quand on augmente la concentration en substrat du milieu d'incubation ?

Proposition de réponse

a)

$$\% inh = [(v_0 - v_{0app}) / v_0] \cdot 100 = \left(\frac{I}{K_i + I} \right) \times 100 = \left(\frac{5}{6} \right) \times 100 = 83,3 \%$$

- b) Le pourcentage d'inhibition reste constant, car dans l'inhibition non compétitive, le pourcentage d'inhibition dépend de la concentration en inhibiteur $[I]$ et de K_i et pas de la concentration en substrat $[S]$.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

Choisir un risque $\alpha = 0,05$ pour tous les tests.

On souhaite évaluer l'intérêt de thérapies susceptibles d'aider les fumeurs pour leur sevrage tabagique.

Questions

QUESTION N° 1 :

Afin de juger de l'efficacité d'un substitut nicotinique S, on constitue par tirage au sort deux groupes de 100 fumeurs chacun, l'un recevant S et l'autre un placebo. La consommation quotidienne X de cigarettes est notée avant et après le traitement. Les résultats sont les suivants :

	Substitut S (n = 100)		Placebo (n = 100)	
	moyenne	écart-type estimé	moyenne	écart-type estimé
X avant traitement : X_1	20,8	7,5	18,1	10,0
X après traitement : X_2	7,6	4,8	11,3	6,5
$X_1 - X_2$	13,2	6,0	6,8	8,0

- Les deux groupes ont-ils des consommations quotidiennes moyennes avant traitement différentes ?
- Existe-t-il un effet placebo sur la consommation de cigarettes ?
- Le traitement S est-il efficace ? Expliquer la stratégie et faire le test.

Proposition de réponse

a)

$$H_0(\mu_{IS} = \mu_{IP}) / H_1(\mu_{IS} \neq \mu_{IP})$$

$$z = \frac{|\bar{X}_{IS} - \bar{X}_{IP}|}{\sqrt{\frac{s_{IS}^2}{n} + \frac{s_{IP}^2}{n}}} = \frac{2,7}{\sqrt{\frac{7,5^2}{100} + \frac{10^2}{100}}} = 2,16 \Rightarrow z > 1,96 \Rightarrow \text{Rejet de } H_0$$

\Rightarrow La différence entre les 2 groupes S et P avant traitement est significative.

b)

$$H_0(\mu_{DP} = 0) / H_1(\mu_{DP} > 0)$$

$$z = \frac{\bar{d}_P}{\frac{s_{DP}}{\sqrt{n}}} = \frac{6,8}{0,8} = 8,5 \Rightarrow z > 1,645 \text{ (unilatéral)} \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \Rightarrow \text{effet du placebo.}$$

\bar{d}_P : Moyenne des différences (avant - après) dans le groupe Placebo

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

DP : Différence (avant - après) dans le groupe Placebo

c)

La consommation avant traitement étant différente entre les 2 groupes S et P, il faut tenir compte des valeurs initiales et donc comparer les moyennes des différences.

$H_0(\mu_{DS} = \mu_{DP}) / H_1(\mu_{DS} > \mu_{DP})$

$$z = \frac{|\bar{d}_S - \bar{d}_P|}{\sqrt{\frac{s_{DS}^2}{n} + \frac{s_{DP}^2}{n}}} = \frac{6,4}{\sqrt{\frac{6^2 + 8^2}{100}}} = 6,4 \quad z > 1,645 \text{ (unilatéral)} \Rightarrow \text{Rejet de } H_0$$

\Rightarrow la substance S est efficace.

QUESTION N° 2 :

L'efficacité d'un traitement à base de patchs anti-tabac est testée sur un groupe de 100 fumeurs.

Six mois après le traitement, on constate que 57 personnes ont arrêté de fumer. Peut-on conclure qu'une proportion de sujets supérieure à 50% a cessé de fumer six mois après le traitement ?

Proposition de réponse

$H_0: p = p_0 \quad H_1: p \neq p_0$

$$f = \frac{57}{100} = 0,57 \quad z = \frac{|f - p_0|}{\sqrt{\frac{p_0 q_0}{n}}} = \frac{0,07}{\sqrt{\frac{0,5 \times 0,5}{100}}} = 1,4 \Rightarrow z < 1,645 \text{ Non rejet de } H_0$$

Conditions d'application vérifiées : effectifs théoriques ($100 \times 0,5 = 50$) ≥ 5

\Rightarrow on ne peut pas conclure que la majorité a arrêté de fumer six mois après le traitement.

QUESTION N° 3 :

Pour évaluer le bénéfice de trois thérapies alternatives, on constitue trois groupes de 50 fumeurs chacun. Le groupe A est traité par acupuncture, le groupe B par auriculothérapie et le groupe C suit une psychothérapie de groupe. On constate que 72 % des fumeurs du groupe A, 66 % du groupe B et 54 % du groupe C ont diminué leur consommation de cigarettes.

La baisse de la consommation de tabac dépend-elle de la thérapie alternative ?

Proposition de réponse

Test d'indépendance du Khi-deux

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

H_0 : indépendance entre la consommation de tabac et le type de thérapie

H_1 : liaison entre la consommation de tabac et le type de thérapie

<u>tableau des effectifs</u>	groupe A		groupe B		groupe C		total
	n_i	c_i	n_i	c_i	n_i	c_i	
baisse de la consommation de tabac	36	32	33	32	27	32	96
non baisse	14	18	17	18	23	18	54
total	50		50		50		150

Conditions d'application du Khi-Deux vérifiées (indépendance des observations et effectifs théoriques sous H_0 supérieurs ou égaux à 5).

$$ddl = 2 \Rightarrow \chi_{\alpha}^2 = 5,991$$

$$\chi_{obs}^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = (4^2 + 1^2 + 5^2) \times \left(\frac{1}{32} + \frac{1}{18}\right) = 3,646$$

$$\Rightarrow \chi_{obs}^2 < 5,991 \Rightarrow \text{Non rejet de } H_0$$

\Rightarrow On ne montre pas de liaison significative entre la thérapie alternative et la baisse de la consommation de tabac.

QUESTION N° 4 :

Afin de contrôler la prise de poids qui peut accompagner le sevrage tabagique, l'augmentation du poids Y en fonction de la durée du sevrage Δt est notée. Sur un échantillon de 18 fumeurs, le coefficient de corrélation entre Δt et Y est égal à 0,60.

Existe-t-il une corrélation positive entre l'augmentation du poids et la durée du sevrage ?

Proposition de réponse

$$H_0 (\rho = 0) / H_1 (\rho \neq 0)$$

$$ddl = 16 \Rightarrow t_{\alpha} = 2,120$$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n - 2} = \frac{0,6 \times 4}{\sqrt{1 - 0,6^2}} = 3,0$$

$$\Rightarrow t > 2,120 \Rightarrow \text{Rejet de } H_0$$

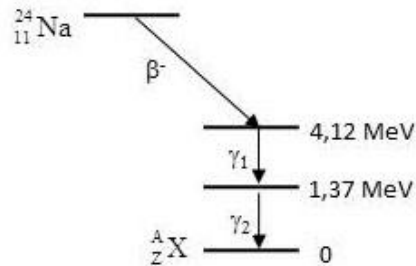
\Rightarrow corrélation linéaire significative entre Δt et Y donc entre la durée du sevrage et l'augmentation du poids.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le sodium 24 ($^{24}_{11}\text{Na}$) est un radionucléide émetteur bêta moins (β^-) de période radioactive $T = 15,0$ h dont le schéma de désintégration simplifié est représenté ci-dessous :



Données:

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

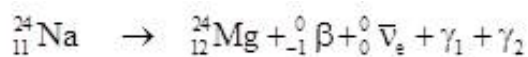
Z	9	10	11	12	13	14
Symbole	F	Ne	Na	Mg	Al	Si
Nom	fluor	néon	sodium	magnésium	aluminium	silicium

Questions

QUESTION N° 1 :

Ecrire l'équation de désintégration du sodium 24. Identifier le noyau X en précisant son symbole, son numéro atomique et son nombre de masse.

Proposition de réponse



QUESTION N° 2 :

Calculer l'énergie cinétique maximale $E_{\beta^- \text{ max}}$ (en MeV) emportée par le rayonnement β^- .

On donne les masses des atomes :

$$M(^{24}\text{Na}) = 23,99061 \text{ u} \text{ et } M(^A_Z\text{X}) = 23,985042 \text{ u}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Proposition de réponse

$$E_{\beta_{\max}} = [M(^{24}_{11}\text{Na}) - M(^{24}_{12}\text{Mg})] \cdot c^2 - E_{\gamma_1} - E_{\gamma_2}$$

$$E_{\beta_{\max}} = [23,990961 - 23,985042] \cdot 931,5 - 4,12 = 1,39 \text{ MeV}$$

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les énergies E_{γ_1} et E_{γ_2} (en MeV) des photons γ émis lors de la désexcitation du noyau X ?

Proposition de réponse

$$E_{\gamma_1} = 4,12 - 1,37 = 2,75 \text{ MeV}$$

$$E_{\gamma_2} = 1,37 \text{ MeV}$$

QUESTION N° 4 :

Calculer la constante radioactive λ (en h^{-1}) et la durée de vie moyenne τ (en h) du sodium 24.

Proposition de réponse

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T} = 4,62 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$\tau = \frac{1}{\lambda} = 21,6 \text{ h}$$

QUESTION N° 5 :

On dispose d'une solution de sodium 24 d'activité $A_0 = 3,7 \text{ MBq}$. Calculer son activité A_1 (en MBq) au bout de 24,0 h.

Proposition de réponse

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T} t}$$

$$A = 3,7 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{15,0} \cdot 24} = 1,22 \text{ MBq}$$

QUESTION N° 6 :

On souhaite mesurer le volume de diffusion du sodium chez un patient. Pour cela, une infirmière lui injecte

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

une activité $A = 2,0 \text{ MBq}$ de sodium 24.

- A quelle masse (en pg) de sodium 24 correspond cette activité $A = 2,0 \text{ MBq}$?
- Lorsque le sodium 24 est réparti de manière homogène dans l'organisme, l'activité volumique du plasma est $a = 120 \text{ Bq.mL}^{-1}$. Sachant que l'activité éliminée dans les urines pendant la durée de l'examen est $A_U = 100 \text{ kBq}$ et qu'il n'est pas nécessaire de tenir compte de la décroissance radioactive, calculer le volume (en L) de diffusion du sodium chez ce patient.
- Indiquer les conditions de mesure de la radioactivité des échantillons (avant et après injection) pour qu'il ne soit pas nécessaire d'effectuer la correction de décroissance radioactive.

Proposition de réponse

$$a) \quad m = \frac{M_A \cdot N}{N_A} = \frac{24 \times 2,0 \cdot 10^6 \times 15,0 \times 3600}{6,02 \cdot 10^{23} \times \ln 2} = 6,2 \cdot 10^{-12} \text{ g} = 6,2 \text{ pg}$$

$$b) \quad V = \frac{A - A_U}{a} = \frac{2,0 \cdot 10^6 - 100 \cdot 10^3}{120} = 15,8 \cdot 10^3 \text{ mL} = 15,8 \text{ L}$$

c) Recommandation :

- effectuer au même moment les mesures de radioactivité des échantillons avant et après injection de façon à ce que la décroissance les affecte de la même manière ;
- vérifier que la durée des comptages est faible devant la période du sodium 24 ($T = 15,0 \text{ h}$)

Recommandation

QUESTION N° 7 :

Sachant que le débit de dose équivalente au contact de la seringue qui a servi à l'injection est de $2,2 \cdot 10^{-2} \text{ } \mu\text{Sv.h}^{-1}$ pour une activité de 1 Bq , calculer la dose équivalente (en μSv) reçue par l'infirmière pendant l'injection dont la durée est de $0,5 \text{ min}$.

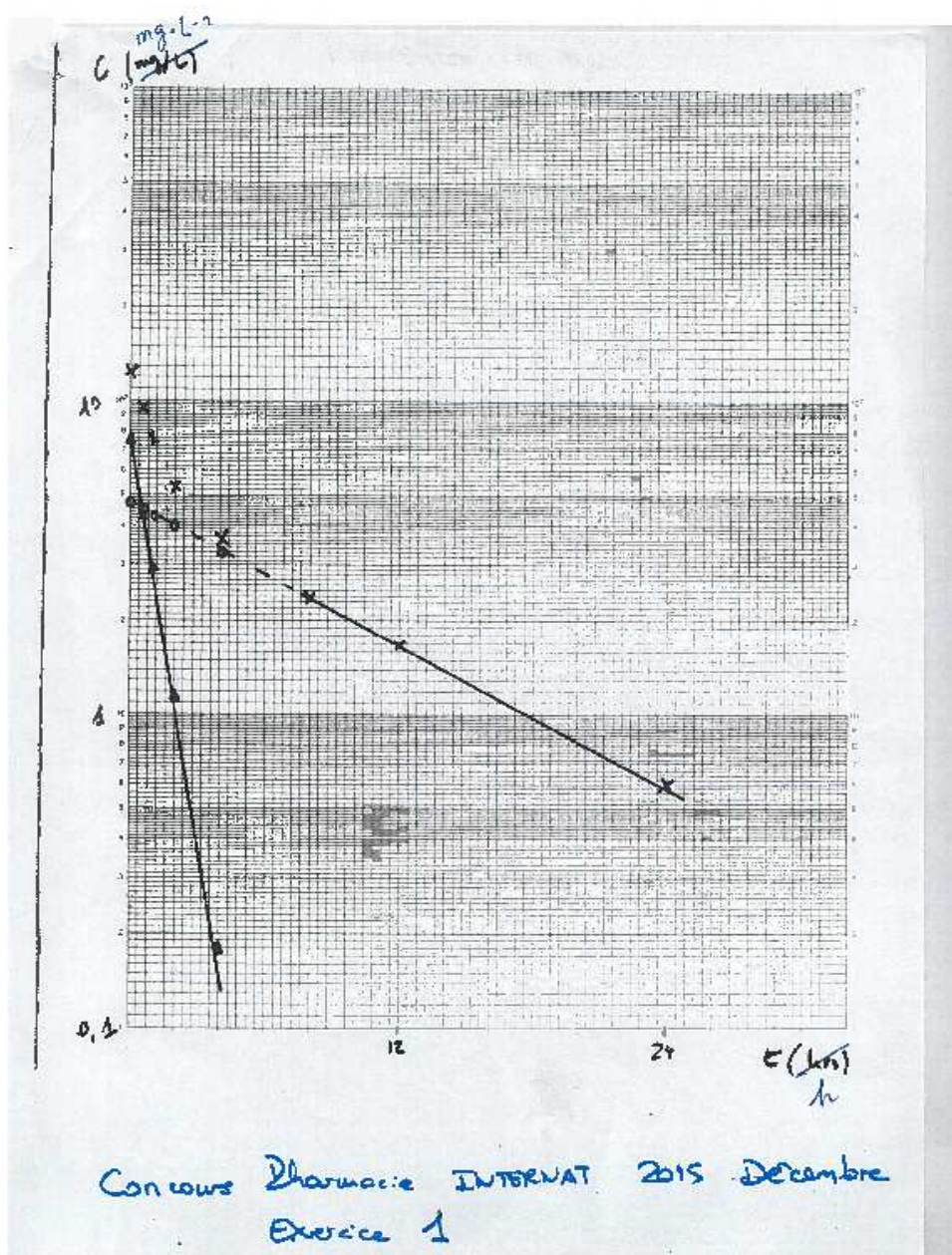
Proposition de réponse

$$H = \frac{dH}{dt} \cdot A \cdot \Delta t = 2,2 \cdot 10^{-2} \times 2,0 \cdot 10^6 \times \frac{0,5}{60} = 367 \text{ } \mu\text{Sv}$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015
EXERCICE N° 1
PROPOSITIONS DE REPONSES*

*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.

REPONSES QUESTION N° 1



En appliquant la méthode des « résidus », on voit que : $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

D'après le graphique $B = 4,8 \text{ mg.L}^{-1}$

$$t_{1/2}\beta = 8 \text{ h} \quad \beta = 0,693/8 = 0,087 \text{ h}^{-1}$$

en soustrayant aux concentrations observées entre t_0 et $t + 4 \text{ h}$ les valeurs $B e^{-\beta t}$ pour chaque t , on obtient :

Temps (h)	$A e^{-\alpha t} = C(t) - B e^{-\beta t}$
0 h	$7,7 = 12,5 - 4,8$
0,5 h	$4,9 = 9,5 - 4,6$
1 h	$3,0 = 7,5 - 4,5$
2 h	$1,2 = 5,4 - 4,2$
4 h	$0,2 = 3,7 - 3,5$

$$\text{Donc } C = 7,8 e^{-0,87+t} + 4,8 e^{-0,087t}$$

$$A = 7,8 \text{ mg.L}^{-1} \quad t_{\frac{1}{2}} \alpha = 0,8 \text{ h} \quad \alpha = \frac{0,693}{0,8} = 0,87 \text{ h}^{-1}$$

REPONSES QUESTION N° 2

Demi-vie d'élimination :

$$T_{1/2}\beta = \ln 2 / 0,087 \approx 8,0 \text{ h}$$

Demi-vie de distribution :

$$T_{1/2}\alpha = \ln 2 / 0,87 = 0,8 \text{ h}$$

$$\text{ASC (aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps)} = B/\beta + A/\alpha = 55,17 + 8,96 = 64,13 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{Cl} = \text{Dose} / \text{ASC} = 3,9 \text{ L.h}^{-1}$$

$$(\text{Vd}\beta \text{ ou } \text{Varea}) = \text{Cl} / \beta = 44,8 \text{ L}$$

REPONSES QUESTION N° 3

Cl rénale = $f_e \times \text{Cl}$ (où f_e est la fraction de la dose IV éliminée inchangée dans les urines à l'« infini »)

Ici, les urines ont été recueillies pendant 24 heures

$$\text{Si on considère que } f_e = 33 \text{ mg}/250 \text{ mg} = 0,13, \text{ Cl rénale} = 0,13 \times 3,9 = 0,51 \text{ L.h}^{-1}$$

La clairance rénale est en fait un peu plus élevée car au temps 24 h, les concentrations dans l'organisme ne sont pas encore complètement négligeables ($C_{t=24 \text{ h}} = 0,6 \text{ mg.L}^{-1}$) et donc f_e sera $> 0,13$

Ici, les urines ont été recueillies pendant 24 heures avec concentration à 24 h << concentration initiale

Autre calcul possible :

$$\text{ASC}_{0 \rightarrow 24 \text{ h}} = \text{ASC} - C_{24 \text{ h}}/\beta = 57,0 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h} ; A_{e24 \text{ h}} \text{ quantité éliminée dans les urines durant 24 h}$$

$$\text{Cl}_{\text{rénale}} = A_{e24 \text{ h}} / \text{ASC}_{0 \rightarrow 24 \text{ h}} = 0,58 \text{ L.h}^{-1} ; \text{valeur "exacte" (ni sur-, ni sous-estimation)}$$

REPONSES QUESTION N° 4

$$F = (ASC_{oral}/ASC_{IV}) \times D_{IV}/D_{orale} = 61/64,1 \times 250/500 = 0,47 = 47 \%$$

$$Cl \text{ non rénale} = Cl - Cl_{rénale} = 3,9 - 0,5 = 3,4 \text{ L.h}^{-1}$$

(En faisant l'hypothèse que cette clairance non rénale correspond à la clairance hépatique) le coefficient d'extraction hépatique, E_H , est égal à $Cl_{non\ rénale} / Q_H$ où Q_H représente le débit sanguin hépatique (90 L.h^{-1}) soit 4 %. Cette valeur est très inférieure à ce qui n'a pas été absorbé ($1 - F = 53 \%$) ; l'effet de 1^{er} passage hépatique, très faible pour ce médicament, n'explique donc pas la valeur incomplète de biodisponibilité par voie orale.

Autre réponse possible :

Le coefficient d'extraction hépatique ne peut pas être calculé car les concentrations sanguines ne sont pas indiquées, or : $E_H = Cl_{sanguine} / Q_H$

(commentaire additionnel non attendu : en considérant l'hématocrite proche de 50%, les concentrations érythrocytaires en médicament ne pouvant pas être inférieures à 0, valeur minimale de $ASC_{sanguine}$ est $ASC_{(plasmatique)}/2$; donc valeur maximale de $Cl_{sanguine}$ est $2 \times Cl$; donc $E_H < 8\%$; donc l'effet de 1^{er} passage hépatique n'explique pas la valeur incomplète de la biodisponibilité par voie orale).

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015
EXERCICE N° 2
PROPOSITIONS DE REPONSES*

*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.

REPONSES QUESTION N° 1

H0 : la RVS est indépendante de la RVR

H1 : la RVS dépend de la RVR

	RVS	Pas RVS
RVR	9/6,5	4/6,5
Pas RVR	6/8,5	11/8,5

$\chi^2=3,39 < 3,84$ (ddl=1) donc la RVS ne dépend pas de la RVR

REPONSES QUESTION N° 2

$$Se = \frac{VP}{(VP + FN)} = \frac{9}{9 + 6} = 0,6$$

$$Sp = \frac{VN}{(VN + FP)} = \frac{11}{11 + 4} = 0,73$$

REPONSES QUESTION N° 3

Non, car la sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques intrinsèques des tests diagnostiques qui, par définition, ne dépendent pas de la prévalence dans la population.

REPONSES QUESTION N° 4

$$IC_{1-\alpha} = (m - t_{(n-1, \alpha)} \sqrt{s^2/n} ; m + t_{(n-1, \alpha)} \sqrt{s^2/n})$$

Ici $t_{(n-1, \alpha)} = t_{14, 5\%} = 2,145$

$$IC_{0,95} = 4350 \pm 2,145 * \sqrt{1300^2 / 15} =]3630 ; 5070[$$

Comparaison des variances :

$$H0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2 \quad H1 : \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

$$F = 1300^2 / 1000^2 = 1,69 < F_{\text{seuil}} \text{ à } 14 \text{ et } 14 \text{ ddl}$$

F_{seuil} est compris entre 2,95 et 3,05

Comparaison des moyennes

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 / H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 1345000$$

$$ddl = n_1 + n_2 - 2 = 28$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}} = 3,12 > t_{\text{seuil}} = 2,048$$

Les ASC_{0-12h} moyennes sont significativement différentes dans ces 2 groupes de patients

REPONSES QUESTION N° 5

H0 : la réduction de la charge virale après 4 semaines de traitement est indépendante de l'ASC_{0-12h}

H1 : la réduction de la charge virale après 4 semaines de traitement et l'ASC_{0-12h} sont linéairement corrélées

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 0,53 < t_{\text{seuil}} = 2,048$$

$$ddl = 30 - 2 = 28$$

On ne montre pas de corrélation linéaire entre la charge virale après 4 semaines de traitement et l'ASC_{0-12h}.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015
EXERCICE N° 3
PROPOSITIONS DE REPONSES*

*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.

REPONSES QUESTION N° 1

Il s'agit d'une chromatographie liquide à polarité de phases inversée : chromatographie sur phase stationnaire apolaire, avec phase mobile polaire.

REPONSES QUESTION N° 2

L'efficacité d'une colonne se définit comme le nombre **N** de plateaux théoriques contenus sur la colonne : $N = \text{longueur de la colonne} / \text{hauteur équivalente à un plateau théorique (L = NH)}$

Longueur de la colonne = 15 cm offrant 15 000 plateaux au mètre, **N = 2250** ;

REPONSES QUESTION N° 3

Le méthanol a pour force éluante $\epsilon_0 = 0,70$, l'acétonitrile $\epsilon_0 = 0,51$.

Le méthanol est plus polaire que l'acétonitrile.

Substituer le méthanol par l'acétonitrile conduit à une phase mobile moins polaire (plus apolaire).

Les interactions entre solutés et phase stationnaire apolaire s'en trouvent diminuées, les temps de rétention diminuent.

REPONSES QUESTION N° 4

La résolution entre deux pics consécutifs est par définition géométrique =

$$R = \frac{(t_{RB} - t_{RA})}{(\omega_A/2 + \omega_B/2)}$$

ω : largeur à la base du pic extrapolée par les tangentes aux points d'inflexion.

les deux pics sont supposés gaussiens $\omega_A/2 = 2 \sigma_A$; $\omega_B/2 = 2 \sigma_B$

or dans les théories chromatographiques $(t_{RA} / \sigma_A)^2 = N$

$$\text{ainsi } (\omega_A/2 + \omega_B/2) = 2 \sigma_A + 2 \sigma_B = 2 (t_{RA} + t_{RB})/\sqrt{N}$$

$$\sqrt{N} = 47.43$$

$$t_{RB} - t_{RA} = 14,8 - 10,5 = 4,3 \text{ min} ; \quad t_{RA} + t_{RB} = 14,8 + 10,5 = 25,3 \text{ min}$$

$$R = \frac{\sqrt{N} (t_{RB} - t_{RA})}{2 (t_{RA} + t_{RB})} = 4,03$$

Les deux pics sont très bien résolus s'ils sont gaussiens et d'égale importance.

Dans ce cas, la résolution est acceptable pour $R > 1.5$ car 99,7 % de la surface d'un pic gaussien est compris entre $\max. \pm 3 \sigma$.

Le chevauchement de 0,15 % de chacun des solutés l'un par l'autre est analogue donc acceptable.

$$R = 3(\sigma_A + \sigma_B) : 2 (\sigma_A + \sigma_B) = 1,5$$

REPONSES QUESTION N° 5

Nouveau débit : ΔP passe de 12.8 MPa à 20 MPa.

Le débit, comme la vitesse de la phase mobile, sont proportionnels à la perte de charge sur la colonne.

$$D = 0,8 \times 20 : 12,8 = 1,25 \text{ mL.min}^{-1}$$

D est multiplié par 1,562 ; le temps mort est divisé par 1,562.

$$t_{RA} \text{ et } t_{RB} \text{ deviennent } \quad t_{RA} = 6,72 \text{ min} \\ t_{RB} = 9,47 \text{ min.}$$

$$\sigma_B = t_{RB} / \sqrt{N} \quad \sigma_B = 9,47 / 47,43 = 0,20 \text{ min}$$

$$\text{Durée de l'analyse} = t_{RB} + 4 \sigma_B = 9,47 + 0,8 = 10,27 \text{ min.}$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015
EXERCICE N° 4
PROPOSITIONS DE REPONSES*

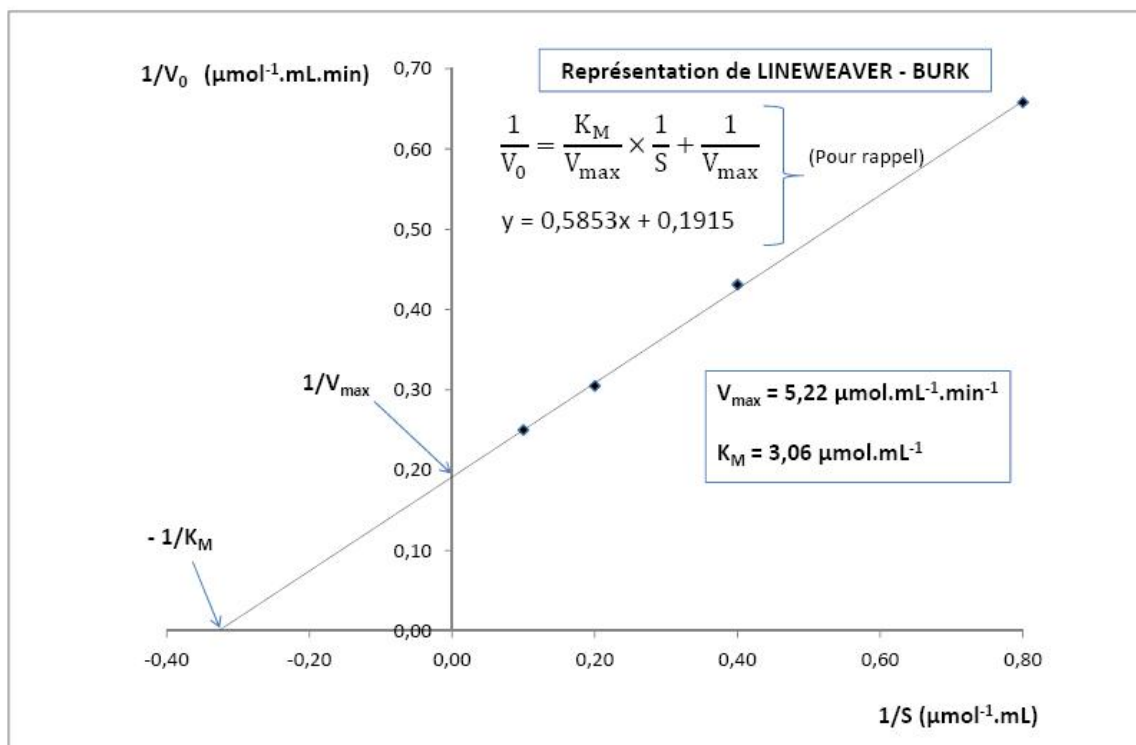
*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

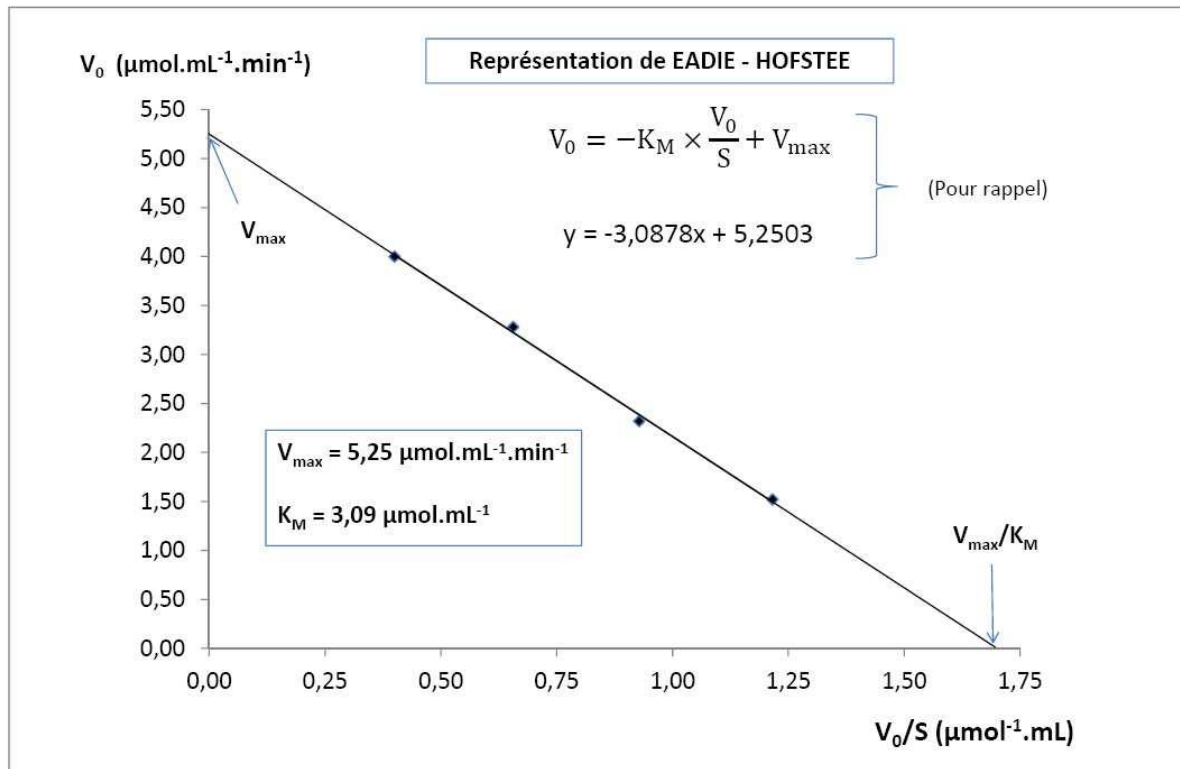
REPONSES QUESTION N° 1

Enzyme permettant la sortie vers le secteur extracellulaire du glucose produit à partir du glucose-6-phosphate lors de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse dans l'hépatocyte.
Localisation : foie (hépatocyte), rein dans le jeune établi.

REPONSES QUESTION N° 2

a)





b) Dans la préparation A', $V_{\max} = (5,25 \times 10) / 2 = 26,3 \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$
 ou $(5,22 \times 10) / 2 = 26,1 \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$

K_M ne change pas.

REPONSES QUESTION N° 3

Pourcentage d'enzyme occupée par S dans la cellule

$$= (V_0/V_{\max}) \times 100 = [(ES) / (E)_t] \times 100 = [0,2 / (3,06 + 0,2)] \times 100 = 6,1 \%$$

Ou $[0,2 / (3,09 + 0,2)] \times 100 = 6,1 \%$

REPONSES QUESTION N° 4

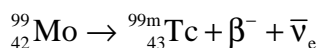
V_{\max} ne change pas # $5,25 \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (calcul pouvant être effectué avec 5,22)

$$K_M \text{ apparent} = K_M [1 + (I) / k_i] = 4 K_M \# 12,2 \mu\text{mol.mL}^{-1}$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015
EXERCICE N° 5
PROPOSITIONS DE REPONSES*

*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.

REPONSES QUESTION N° 1



Désintégration β^- avec émission d'un électron par le noyau (β^-) et d'un antineutrino (électronique)

REPONSES QUESTION N° 2

L'activité A_2 est maximale à l'instant t_M tel que la dérivée $dA_2/dt = 0$

$$\frac{dA_2}{dt} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{10} \frac{d(e^{-\lambda_1 t_M} - e^{-\lambda_2 t_M})}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \lambda_1 e^{-\lambda_1 t_M} = \lambda_2 e^{-\lambda_2 t_M}$$

$$\Leftrightarrow t_M = \frac{\ln(\lambda_1 / \lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2} = \frac{\ln(1,05 \cdot 10^{-2} / 11,6 \cdot 10^{-2})}{1,05 \cdot 10^{-2} - 11,6 \cdot 10^{-2}} = 22,8 \text{ h}$$

Avec $\lambda_1 = \frac{\ln 2}{T_1} = 1,05 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$ et $\lambda_2 = \frac{\ln 2}{T_2} = 11,6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

REPONSES QUESTION N° 3

a) Loi de décroissance radioactive : $A = A_0 \exp(-\lambda t)$ avec $\lambda = \ln 2 / T$

ou $A = A_0 / 2^n$ avec n nombre de périodes radioactives

L'activité A_0 est donnée le jour J à 18 heures. A 12 heures le même jour, soit 6 heures avant, l'activité était de : $A_2 = 30 \exp[-(-6 \cdot \ln 2 / 6)]$ soit $A_2 = 60 \text{ MBq}$

b) A 12 heures le lendemain, soit au bout de 3 périodes après le temps de référence t_0 , l'activité sera égale à $A_0 / 2^3 = A_0 / 8$ soit $A_2 = 30 / 8 = 3,75 \text{ MBq}$.

A 18 heures, $A = 30 / 16 = 3,75 / 2 = 1,87 \text{ MBq}$

REPONSES QUESTION N° 4

$$\text{a) } A_2 = A_1 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = A_1 \frac{\frac{\ln 2}{T_2}}{\frac{\ln 2}{T_2} - \frac{\ln 2}{T_1}} = A_1 \frac{\frac{1}{T_2}}{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}} = A_1 \frac{T_1}{T_1 - T_2}$$

$$\text{b) } A_2 = A_1 \frac{66}{66 - 6,0} = 1,1 \cdot A_1 = 33 \text{ MBq}$$

REPONSES QUESTION N° 5

a) Tant que $^{99m}_{43}\text{Tc}$ est en équilibre de régime avec son père $^{99}_{42}\text{Mo}$, il décroît avec la période de $^{99}_{42}\text{Mo}$.

La séparation ayant lieu au bout de 198 heures soit $\Delta t = 3 * 66 \text{ h} = 3$ périodes, la radioactivité au moment de la séparation est :

$$A_2 = A_{20} / 2^3 = 3200/8 = 400 \text{ MBq}$$

b) Après la séparation, $^{99m}_{43}\text{Tc}$ décroît avec sa propre période qui est de 6 h, donc au bout de 24 heures, il s'est écoulé $t = 4 * 6 \text{ h} = 4$ périodes. Soit $A_2 = A_{20} / 2^4 = 400 / 16 = 25 \text{ MBq}$.

REPONSES QUESTION N° 6

$$\varphi = \varphi_0 \cdot \exp(-\mu x) \text{ et } x = 0,02 \text{ cm}$$

$$\mu = \frac{1}{x} \ln(\varphi_0/\varphi) = \frac{1}{0,02} \ln(100/48) = 36,7 \text{ cm}^{-1}$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 1

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

a. La représentation graphique met en évidence une pente terminale composée des trois derniers points correspondant à la fonction : $B.e^{-Ln2/T1/2\beta.t}$
Avec $B = 10,5 \text{ mg/L}$ et $T1/2\beta = 4,67 \text{ h}$

En appliquant la méthode des résidus aux trois autres (premiers) points :

δ = Concentration observée – Concentration sur la droite correspondant à cette pente terminale*

(*la valeur de cette concentration peut être obtenue par le calcul - $B.e^{-Ln2/T1/2\beta.t}$ - ou graphiquement)

temps (h)	Conc (mg/L)	$B.e^{-Ln2/T1/2\beta.t}$	δ
0	25,5	10,5	15,0
0,5	17,2	9,7	7,5
1	12,7	9,0	3,7

En reportant les valeurs de δ sur le graphe, on observe que les 3 différences sont alignées sur une droite correspondant à la fonction : $A.e^{-Ln2/T1/2\alpha.t}$
Avec $A = 15 \text{ mg/L}$ et $T1 / 2\alpha = 0,5 \text{ h}$

b. $T1 / 2\beta$ correspond à la demi-vie d'élimination et $T1 / 2\alpha$ à la demi-vie de distribution

c. $CL = \text{Dose} / AUC$ avec $AUC = B / \beta + A / \alpha$ $\beta = 0,693 / 4,67$ et $\alpha = 0,693 / 0,5$
avec $\beta = Ln2 / T1 / 2\beta$ et $\alpha = Ln2 / T1 / 2\alpha$ $\beta = 0,15 \text{ h}^{-1}$ $\alpha = 1,4 \text{ h}^{-1}$
 $CL = 200 \text{ mg} / 80,7 \text{ mg} / \text{Lxh} = 2,48 \text{ L/h}$
 $AUC = 10,5 / 0,15 + 15 / 1,4 = 80,7 \text{ mg/Lxh}$

d. $Vd \text{ initial} = \text{Dose} / Ct=0 = 200 \text{ mg} / 25,5 \text{ mg/L} = 7,84 \text{ L}$
 $Vd\beta = CL / \beta = 16,5 \text{ L}$

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Quantité éliminée sous forme inchangée durant les 8 premières heures : $Ae_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} = 12,5 \text{ mg/L} \times 0,56 \text{ L} = 7 \text{ mg}$

$CL_{\text{rénale}} = Ae_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} / AUC_{0 \rightarrow 8 \text{ h}}$

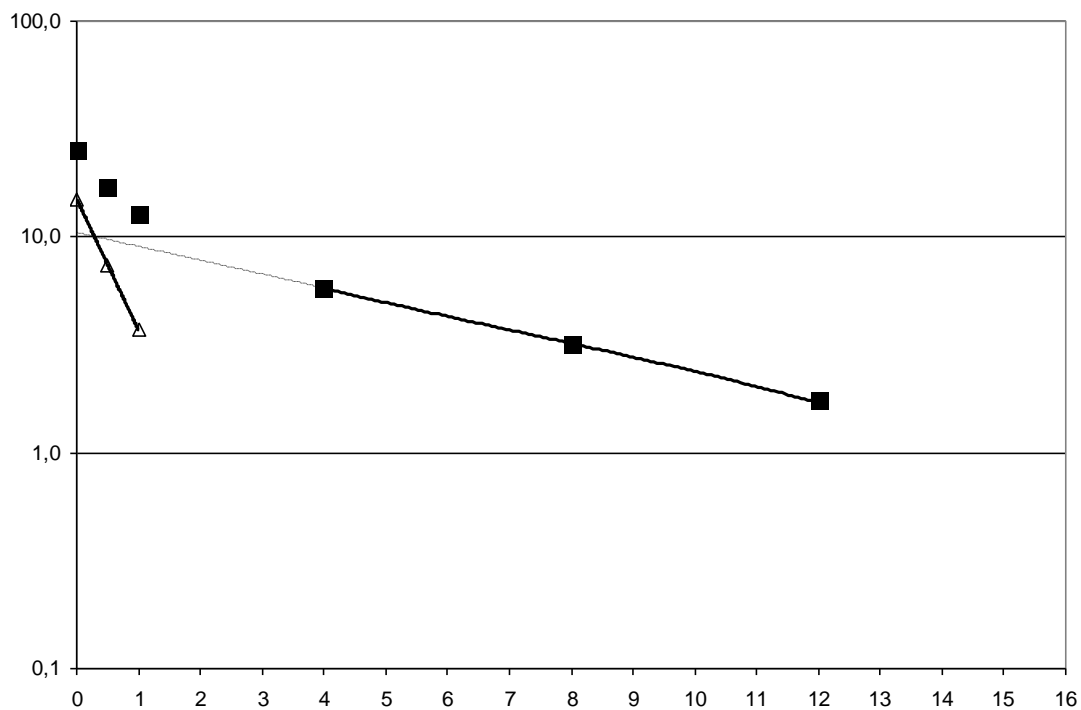
Avec $AUC_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} = AUC_{\infty} - AUC_{8 \text{ h} \rightarrow \infty}$ et $AUC_{8 \text{ h} \rightarrow \infty} = C8h/\beta$

$AUC_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} = 80,7 - 3,2 / 0,15 = 59,4 \text{ mg/L} \times \text{h}$

$CL_{\text{rénale}} = 7 / 59,4 = 0,12 \text{ L/h}$

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

3) La clairance rénale de ce médicament est négligeable par rapport à la clairance totale ($CL_{\text{rénale}}/CL = 0,12 / 2,48 \approx 5 \%$), aussi une diminution du débit de filtration glomérulaire ne s'accompagnera pas d'une modification significative de la clairance de ce médicament (possibilité de conclure par la seule considération de la faible quantité éliminée dans les urines durant les 8 premières heures – 7 mg - alors que dans le même temps les concentrations ont pourtant diminué significativement indiquant qu'une grande proportion de la dose, 200 mg, a été éliminée par voie non rénale).



EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 2

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

$$n = 50$$

comparaison d'une moyenne à une moyenne théorique $\mu_0 = 50g$: $H_0(\mu = \mu_0) / H_1(\mu \neq \mu_0)$

$$z = \frac{|m - \mu_0|}{\sigma / \sqrt{n}} = 1,77 < 1,96 \Rightarrow \text{les résultats expérimentaux sont conformes à la valeur standard.}$$

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

$$n = 50$$

$$\sum x = 150 \quad \sum x^2 = 550 \quad \sum y = 133 \quad \sum y^2 = 578,78 \quad \sum xy = 257$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = 3 \quad \bar{y} = \frac{\sum y}{n} = 2,66$$

$$\sigma_x^2 = \frac{\sum x^2}{n} - \bar{x}^2 = 2 \quad \sigma_y^2 = \frac{\sum y^2}{n} - \bar{y}^2 = 4,5 \quad \text{cov}(x, y) = \frac{\sum xy}{n} - \bar{x} \cdot \bar{y} = -2,84$$

a. la pente de la droite de régression de y en x : $b = \frac{\text{cov}(x, y)}{\sigma_x^2} = -1,42$

b. l'écart-type de la pente s_b : $s_b = \sqrt{\frac{\sigma_y^2 / \sigma_x^2 - b^2}{n - 2}} = 0,0698$

c. comparaison de la pente à 0 : $H_0 : \beta = 0 / H_1 : \beta \neq 0$

$$t = \frac{|b|}{s_b} = 20,35 \gg 2,576 \text{ (d.d.l. = 48)} \Rightarrow \text{la pente diffère de 0, la survie décroît de la dose 1 à 5.}$$

d. on ne peut pas prévoir la survie à la dose 6 : on ne peut pas extrapoler en dehors du domaine étudié.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

$$\text{dose 2, } n_A = n_B = 10$$

$$\text{produit A : } \bar{y}_A = 4 \quad s_A^2 = \frac{n_A}{n_A - 1} \left(\frac{\sum y^2}{n_A} - \bar{y}^2 \right) = 0,36$$

$$\text{produit B : } \bar{y}_B = 3,7 \quad s_B^2 = 0,9$$

a. comparaison des variances : $H_0 : \sigma_A^2 = \sigma_B^2$ / $H_1 : \sigma_A^2 \neq \sigma_B^2$

$$F = \frac{s_B^2}{s_A^2} = \frac{0,9}{0,36} = 2,5 < 4,03 \text{ (ddl} = 9,9) \Rightarrow \text{les 2 séries A et B ont la même variance.}$$

b. comparaison des moyennes : échantillons indépendants ($n < 30$) : $H_0 : \mu_A = \mu_B$ / $H_1 : \mu_A > \mu_B$

$$\bar{y}_A - \bar{y}_B = 0,3$$

$$\text{la variance commune : } s_C^2 = \frac{(n_A - 1)s_A^2 + (n_B - 1)s_B^2}{n_A + n_B - 2} = \frac{s_A^2 + s_B^2}{2} = 0,63$$

$$t = \frac{\bar{y}_A - \bar{y}_B}{\sqrt{s_C^2 \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}} = 0,845 < 1,734 \text{ (d.d.l.} = 18) \Rightarrow \text{la survie des animaux traités par B n'est pas plus courte que celle des animaux traités par A.}$$

c. la différence de survie moyenne entre A et B d est telle que :

$$\frac{d}{\sqrt{s_C^2 \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}} = 1,734 \Rightarrow d = 1,734 \times \sqrt{\frac{0,63}{5}} = 0,62$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 3

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

L'étalonnage est linéaire jusqu'à $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($A = 1,48$)
 $A = 0,37$ pour $10 \mu\text{g/mL}$
L'absorbance mesurée 0,84 entre dans ce domaine de linéarité.
10 gélules = 102 mg poudre (10,2 mg par gélule)
50 mg qsp 25 mL alcool
dilution au 1/50 $\rightarrow 40 \mu\text{g/mL}$ de solution de poudre

$A = 0,84$ (selon la courbe)
 $10 \times \frac{0,84}{0,37} = 22,70 \mu\text{g/mL}$
40 μg de poudre contient 22,70 μg de prednisone
10,2 mg contient $10,2 \times \frac{22,7}{40}$ mg de prednisone
 $= 5,79 \text{ mg}$

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Lot non conforme (norme à la fabrication $\pm 5 \%$) car
$$= \frac{\text{calculé} - \text{théorique}}{\text{théorique}} \times 100 = \frac{5,79 - 5}{5} = 15,8 \%$$

Ecart pour ce lot 15,8 %.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

Concentration de la solution soumise à mesure :
 $100 \text{ mg}/100 \text{ mL}$ diluée au 1/50 soit $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$

- Une solution à 1 g/L a une absorbance de $\frac{15232}{358,4} = 42,5$

- Pour la solution à $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
 $A = \frac{42,5}{50} = 0,85$

$20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ appartenant au domaine de linéarité $A = 0,85$

4) REPONSES QUESTION N° 4 :

Pour le lot A de prednisone matière première, ayant servi à l'étalonnage, 20 mg.L⁻¹ correspond à une absorbance de 0,74 au lieu de 0,85, valeur obtenue pour le lot B.

Le lot A de prednisone matière première qui a servi à l'étalonnage n'est donc pas pur. Il s'est soit dégradé pendant le stockage, soit il a été livré avec des impuretés.

5) REPONSES QUESTION N° 5 :

La réponse à la question 2 est à revoir. En théorie, on pourrait apporter une correction : multiplication par le facteur $\frac{0,74}{0,85} = 0,87$. La teneur en prednisone dans chaque gélule devient

5,79 x 0,87 = 5,04 mg (ou + 0,8 % exprimé en pourcentage). Le lot est donc conforme en théorie.

Dans la pratique, un nouveau contrôle avec le lot B de matière première doit être envisagé.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 4

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

340 nm = maximum d'absorbance du NADH, H^+ qui va disparaître au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. A cette longueur d'onde le NAD^+ n'absorbe pas.

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Pour déterminer une activité enzymatique, le substrat doit être en large excès, classiquement à une concentration supérieure à 10 Km, c'est à dire, ici supérieure à 10^{-4} M.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

$$A = 0,164.10^{-3} \times \frac{6300 \times 290}{300} = 0,999$$

4) REPONSES QUESTION N° 4 :

a) Les conditions de vitesse initiale ne sont pas respectées pour la lecture (il faut au minimum 3 points alignés pour conclure à une cinétique linéaire).

b) Diluer le sérum.

5) REPONSES QUESTION N° 5 :

a)
- 1 litre de sérum contient une quantité de LDH capable dans des conditions conventionnelles de consommer 135 μ moles de substrat par minute.

- dans la cuve : la consommation théorique de NADH en $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ est de :

$$\frac{135}{30} = 4,5 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$$

b)
 $5\% \text{ du NADH} = 0,164.10^{-3} \times \frac{290}{300} \times 0,05 = 7,927.10^{-6} \text{ M}$. Cette concentration est consommée par le sérum du patient en :

$$\Delta t = \frac{60 \times 7,927 \cdot 10^{-6}}{4,5 \cdot 10^{-6}} = 105,6 \text{ secondes}$$

La mesure de la concentration catalytique en LDH doit être réalisée dans un intervalle du temps inférieur à 105 s.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 5

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

	AVC ⁺	AVC ⁻	Total
Pas d'alcool	75	29925	30000
< 15 g	210	19790	20000
> 15 g	450	9550	10000

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Enquête épidémiologique à visée explicative, étiologique ou analytique.
Etude de cohortes, prospective, exposés/non exposés.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

$$RR = \frac{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes} < 15 \text{ g d'alcool}}{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes pas d'alcool}} = \frac{210/20000}{75/30000} = 4,2$$

4) REPONSES QUESTION N° 4 :

$$RR = \frac{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes} > 15 \text{ g d'alcool}}{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes pas d'alcool}} = \frac{450/10000}{75/30000} = 18$$

5) REPONSES QUESTION N° 5 :

Le fait de consommer une quantité de moins de 15 g d'alcool pur par jour multiplie par 4,2 le risque de faire un AVC chez la femme, par rapport à une non consommatrice.
Le fait de consommer une quantité de plus de 15 g d'alcool pur par jour multiplie par 18 le risque de faire un AVC chez la femme, par rapport à une non consommatrice.
Il existe une relation « dose-réponse ».

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

EXERCICE N° 1

PROPOSITIONS DE REPONSES *

**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.*

- 1) $VPP = VP / (VP + FP) = 1$ implique que $FP = 0$
PBH négative (S^-) = 80 donc $VN = 80$
Donc la valeur seuil à fixer est : $Ls = 246$ pour avoir 80 VN

En regardant le tableau précédent et en ayant fixé ce seuil à 246, parmi les 40 (S^+) :
on détermine 10 FN et 30 VP

En complétant le tableau, on calcule :
 $Se = VP / (VP + FN) = 30 / (30 + 10) = 0,75$
 $VPN = VN / (VN + FN) = 80 / (80 + 10) = 0,89$

	PBH+	PBH-	Total
TEST +	VP = 30	FP = 0	30
TEST -	FN = 10	VN = 80	90
Total	40	80	120

- 2) $VPN = VN / (VN + FN) = 1$ implique que $FN = 0$
PHH positive (S^+) = 40 donc $VP = 40$
Donc la valeur seuil à fixer est : $Li < 137$ (soit 136) pour avoir 40 VN

En regardant le tableau précédent et en ayant fixé ce seuil à 136, parmi les 80 (S^-) :
on détermine 42 VN et 38 FP

En complétant le tableau, on calcule :
 $Sp = VN / (VN + FP) = 42 / (42 + 38) = 0,53$
 $VPP = VP / (VP + FP) = 40 / (40 + 38) = 0,51$

	PBH+	PBH-	Total
TEST +	VP = 40	FP = 38	78
TEST -	FN = 0	VN = 42	42
Total	40	80	120

3) Le préjudice moyen subi par un sujet indemne de stéatose suivi à tort est lié au fait d'être classé comme faux positif (FP).

Le préjudice moyen subi par un sujet stéatosique non suivi est lié au fait d'être classé comme faux négatif (FN).

On veut donc FP proche de FN.

Seuil à 246 : VPP = 1 Se = 0,75 VPN = 0,879
FP = 0
FN = 10

Seuil à 136 : VPN = 1 Se = 0,525 VPP = 0,513
FP = 38
FN = 0

On choisit plutôt le seuil à 246.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

EXERCICE N° 2

PROPOSITIONS DE REPONSES *

**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.*

1 - Les iso-enzymes sont des enzymes qui catalysent la même réaction mais diffèrent par leurs propriétés physico-chimiques (notamment constantes cinétiques, pHi...), leurs séquences primaires. Elles sont codées par des gènes présents sur des loci différents. (Les LDH 1 à 5 correspondent aux tétramères : H4 ; H3M ; H2M2 ; HM3 et M4).

2 – Le principe est de déterminer pour les 2 iso-enzymes, le K_m pour le lactate et la V_{max} . Pour ce faire v_o doit être mesurée en fonction de concentrations croissantes de lactate et d'une seule concentration en NAD^+ (en pratique saturante, pour que la réaction soit d'ordre 0 par rapport au NAD^+). v_o est mesurée par la vitesse de production du NADH qui absorbe spécifiquement à 340 nm.

v_o en $mM \cdot min^{-1} = \Delta(NADH) \cdot min^{-1} = (\Delta A \cdot min^{-1}) \times 10^{+3} / \epsilon \cdot l = K \cdot \Delta A \cdot min^{-1}$; $K = 1000 / \epsilon \cdot l = 0,159 \text{ mM}$

3 – LDH 1 : $-1/K_{M1} = -10,158$ et $K_{M1} = 0,098 \text{ mM}$. $V_{max1} = (1/0,449) \times 0,159 = 0,354 \text{ mM} \cdot min^{-1}$

LDH 2 : $K_{M2} = 0,653 \text{ mM}$ et $V_{max2} = 0,305 \text{ mM} \cdot min^{-1}$.

L'iso-enzyme 1 possède la plus forte affinité.

Les concentrations catalytiques dans la cuve réactionnelle correspondent à 10/11^{ème} de V_{max} , soit 322 U/L pour la LDH 1 et 277 U/L pour la LDH 2.

4 – Dilution au 31^{ème} de l'éluat, 300 μL d'éluat correspondant à 10 μL de sérum: les concentrations catalytiques dans le sérum correspondent à celles de la cuve multipliées par $(31 \times 30) = 930$ soit 299460 U/L pour la LDH 1 et 257610 U/L pour la LDH 2.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

EXERCICE N° 3

PROPOSITIONS DE REPONSES *

**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.*

1) eau (250 nm) $\varepsilon = 760$
 $A = 0,278$ $C_e = 0,278 / 760 = 3,658 \cdot 10^{-4} M$

Heptane (245 nm) $\varepsilon = 940$
 $A = 0,386$ $C_e = 0,386 / 940 = 4,106 \cdot 10^{-4} M$

$$P = \frac{C_{\text{heptane}}}{C_{\text{eau}}} = \frac{4,106 \cdot 10^{-4} M}{3,658 \cdot 10^{-4} M} = 1,12$$

2) masse = 7,5 mg
Quantité totale :
 $50 \times 3,658 \cdot 10^{-4} M + 20 \times 4,106 \cdot 10^{-4} M = 265,02 \cdot 10^{-4} \text{ mmol}$ qui correspondent à 7,5 mg.

$$\text{masse molaire} = \frac{7,5 \cdot 10^{-4}}{265,02} = 283 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

3) A la fin de la première extraction quantité restant dans l'eau :

$P = 1,12$ $V_{\text{eau}} = 50 \text{ mL}$ $V_{\text{heptane}} = 10 \text{ mL}$

$$\frac{\text{qté heptane}}{\text{qté eau}} = 1,12 \times \frac{10}{50} = 0,224$$

quantité totale = 7,5 mg

$7,5 \text{ mg} = \text{qté hept.} + \text{qté eau} = \text{qté eau} (1,224)$

$\text{qté eau 1} = 6,127 \text{ mg}$

Lors de la 2^{ème} extraction :
Les volumes mis en jeu sont les mêmes.

$6,127 \text{ mg} = \text{qté eau 2} (1,224)$

Quantité restant dans l'eau à la fin de la deuxième extraction = 5,006 mg.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

EXERCICE N° 4

PROPOSITIONS DE REPONSES *

**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.*

$$1 - AUC_{iv} = C_{initiale}/k = 2,4/0,032 = 75 \text{ mg.L}^{-1}.\text{h}$$

$$CL = \text{Dose}_{iv}/AUC_{iv} = 300/75 = 4,0 \text{ L.h}^{-1}$$

$$NB : C = C_{initiale} .e^{-k.t}$$

$$2 - V_d = \text{Dose}/C_{initiale} = 300/2,4 = 125 \text{ L}$$

On peut aussi calculer : $V_d = CL/k$

$$3 - AUC_{im} = B/\beta - A/\alpha = 3,9/0,028 - 3,9/0,89 = 135 \text{ mg.L}^{-1}.\text{h}$$

$$NB : C = B.e^{-\beta.t} - A.e^{-\alpha.t}$$

$$4 - \text{Après injection im : } T_{1/2 \text{ absorption}} = \ln 2/\alpha = 0,7/0,89 = 0,78 \text{ h}$$

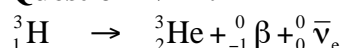
EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2014

EXERCICE N° 5

PROPOSITIONS DE REPONSES *

**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.*

Question N° 1 :



Question N° 2 :

$$E_{\beta_{\max}} = [\mathcal{M}({}^3_1\text{H}) - \mathcal{M}({}^3_2\text{He})] \cdot c^2$$

$$E_{\beta_{\max}} = [3,01605 - 3,01603] \cdot 931,5 = 0,0186 \text{ MeV} = 18,6 \text{ keV}$$

Question N° 3 :

Facteur de dilution $D = \frac{A_{\text{vol}}}{A_f}$ avec A_f = activité volumique en Bq/mL de la solution fille

$$D = \frac{10^7}{1,2 \cdot 10^5 / (60 \times 0,6)} = 3000$$

Question N° 4 :

Masse de testostérone tritiée dans 1 mL de solution fille :

$$m = \frac{A_f}{A_{\text{mol}}} \cdot M_A$$

$$m = \frac{1,2 \cdot 10^5 / (60 \times 0,6)}{4,3 \cdot 10^{15}} \times 288,5 \times 10^{12} = 224 \text{ pg}$$

Question N° 5 :

Activité molaire de la testostérone tritiée pour un atome ${}^3\text{H}$:

$$A_H = \lambda N_A = \frac{\ln 2}{T} \cdot N_A = \frac{\ln 2}{12,3 \times 365,25 \times 24 \times 3600} \cdot 6,02 \cdot 10^{23} = 1,075 \cdot 10^{15} \text{ Bq} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Nombre d'atomes ${}^3\text{H}$ par molécule de testostérone :

$$n = \frac{A_{\text{mol}}}{A_H} = \frac{4,3 \cdot 10^{15}}{1,075 \cdot 10^{15}} = 4$$

Question N° 6 :

Activité ingérée par le technicien :

$$AI = A_{\text{vol}} \cdot V = 10^7 \times 5 \cdot 10^{-3} = 5 \cdot 10^4 \text{ Bq}$$

Dose efficace engagée reçue par le technicien :

$$E = \frac{AI}{AI_{20}} \times 20 \cdot 10^3 = \frac{5 \cdot 10^4}{4,8 \cdot 10^8} \times 20 \cdot 10^3 = 2,1 \text{ } \mu\text{Sv}$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 1

PROPOSITIONS DE REPONSES

PARTIE A

La forme moléculaire est la forme acide, la forme ionisée est la forme basique.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{acide}]}$$

d'où

$$\frac{[\text{base}]}{[\text{acide}]} = 5$$

$$C_{\text{acide}} + C_{\text{base}} = 5.10^{-4} \text{ M}$$

D'après la valeur du rapport B/A = 5

$$C_{\text{Base}} = 5 C_{\text{Acide}} \text{ d'où } \underline{6 C_{\text{Acide}} = 5.10^{-4} \text{ M}}$$

$$C_{\text{acide}} = \frac{5.10^{-4}}{6} = 8,33.10^{-5} \text{ M}$$

$$C_{\text{base}} = 8,33.10^{-5} \times 5 = 4,165.10^{-4} \text{ M}$$

$$\text{Absorbance} = (850 \times 1 \text{ cm} \times 4,165.10^{-4}) + (320 \times 1 \text{ cm} \times 8,33.10^{-5})$$
$$\mathbf{A = 0,380}$$

***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.

PARTIE B

1) Calcul des ε

D'après la Loi de Beer Lambert :

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot C$$

ε : coefficient d'absorption spécifique

l : trajet optique = 1 cm

C : concentration de la solution mesurée : g.L⁻¹

Acide salicylique :

$$\lambda_1 : \varepsilon_1 = 27,1 \text{ L.g}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$$

$$\lambda_2 : \varepsilon_2 = 5,9$$

Acide parahydroxybenzoïque :

$$\lambda_1 : \varepsilon_1 = 0$$

$$\lambda_2 : \varepsilon_2 = 106,1$$

2) Calcul des concentrations des deux acides dans le mélange.

- à λ_1 seul l'acide salicylique absorbe donc dans le mélange après dilution au 1/100^{ème}.

$$C \text{ en acide salicylique} = \frac{0,111}{27,1} = 4,1 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$$

Avant dilution 0,41 g.L⁻¹

- à λ_2 l'acide salicylique et l'acide parahydroxybenzoïque absorbent

$$A_2 = 0,866 = (0,41 \cdot 10^{-2} \times 5,9) + 106,1y$$

$$y(\text{Ac.p.hydroxy.B}) = \frac{0,842}{106,1}$$

y après dilution au 1/100^{ème}

$$y = 7,94 \cdot 10^{-3} \text{ g.L}^{-1}$$

avant dilution 0,79 g.L⁻¹

***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 2013

Exercice 2

PROPOSITIONS DE REPONSES *

1 : Test de comparaison d'une moyenne à une moyenne de référence.

$H_0 : \mu = \mu_0$ / $H_1 : \mu > \mu_0$; $\mu_0 = 5,5$ jours

petit échantillon : X doit suivre une loi normale $X \rightarrow N(\mu, \sigma)$ et $\sigma^2 = \text{Var}(X)$ inconnue :

$$t = \frac{\bar{X} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} \rightarrow \text{Loi de Student à } v = n - 1 \text{ ddl avec } s^2 \text{ estimateur de } \sigma^2.$$

$$\bar{x} = 8,1 \text{ jours et } s = 2,77 \text{ jours} \quad t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} = 2,97$$

test unilatéral: $t_{\alpha}(9 \text{ ddl}) = 1,833$: (lue pour 10% dans la table de Student).

$t > t_{\alpha}$: rejet de H_0 au risque 5%. Les séjours liés aux accouchements dans la maternité M sont significativement plus longs en moyenne que les séjours moyens pratiqués en France au risque 5% .

2 : Test de comparaison 2 pourcentages expérimentaux.

$H_0 : p_1 = p_2$ / $H_1 : p_1 \neq p_2$;

Fréquence F suit une loi normale.

$$f_1 = 1/3 \quad f_2 = 1/6 \quad p_c = \frac{10 + 8}{30 + 48} = 0,231 \quad \text{et } u = \frac{f_1 - f_2}{\sqrt{p_c q_c (1/n_1 + 1/n_2)}} = 1,70$$

Test bilatéral $u_{\alpha} = 1,96$

$u < u_{\alpha}$: non rejet de H_0 . La fréquence des pratiques de césariennes ne diffère pas significativement entre les 2 maternités au risque 5%.

3 : Test du Khi-deux d'indépendance.

$H_0 : p_i = p_{0i}$ pour toutes les classes / $H_1 : p_i \neq p_{0i}$ pour au moins une classe

a. Tableau des effectifs théoriques ci :

Intervention médicale	Déclenchement	Césarienne	Episiotomie	Aucune	Total
Pays 1	170	150	330	350	1000
Pays 2	170	150	330	350	1000
Total	340	300	660	700	2000

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 4,796 ; \chi^2_{\alpha}(3 \text{ ddl}) = 7,815$$

$\chi^2 < \chi^2_{\alpha}$: non rejet de H_0 à 5%. Le type d'intervention ne dépend pas du pays.

b. Tableau des effectifs :

Intervention médicale	OUI		NON		total
	ni	ci	ni	ci	
France	780	693,33	220	306,67	1000
Pays 1 et 2	1300	1386,67	700	613,33	2000
Total	2080		920		3000

***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.

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 53,0 ; \chi^2_{\alpha}(1 \text{ ddl}) = 3,84$$

$\chi^2 > \chi^2_{\alpha}$: rejet de H_0 à 5%. La prise en charge de l'accouchement en France est hypermédicalisée.

4 : a. Modèle de régression : $y = a + bx$

$$b = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} \quad a = \frac{\sum y - b \sum x}{n} \quad b = 0,4 \text{ et } a = 8 \quad y = 0,4x + 8$$

b. Test de la pente : $H_0 : \beta = 0 ; H_1 : \beta \neq 0 ;$

Pour ce test, la variable de décision $\frac{B - 0}{S_B} \rightarrow$ Loi de Student à $v = n - 2$ ddl

$$s_b = 0,071 ; t = \frac{b}{s_b} = 5,634 ; t_{\alpha}(8 \text{ ddl}) = 2,306.$$

$t > t_{\alpha}$ Rejet de H_0 au risque 5% : liaison linéaire significative au risque 5%

c. Pour $x = 40$, on trouve $y = 24\%$. Donc une femme de 40 ans aura environ 1 chance sur 4 d'avoir une césarienne.

***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 2013

Exercice 3

PROPOSITIONS DE REPONSES *

- 1) Les sous-types D2, D3 et D4 constituent les récepteurs D2-like. Dans la maladie de Parkinson on observe une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée. Donc en stimulant les récepteurs dopaminergiques on compense la perte en dopamine.
- 2) Une étude clinique est dite « contrôlée » lorsque la molécule évaluée est comparée soit à un traitement de référence, soit à un placebo (éventuellement à l'un et à l'autre). Une étude est « ouverte » lorsque le patient et le médecin ont connaissance de la molécule administrée par opposition aux études en simple - ou double - aveugle.
- 3) Pour les stades précoces, la prescription de pramipexole (et plus généralement des agonistes dopaminergiques) a pour objectif de corriger les symptômes sans avoir recours à la levodopa ; les effets de cette dernière diminuant inexorablement, il est souhaitable d'en différer la prescription. Pour les stades avancés, les agonistes dopaminergiques sont prescrits en association avec la levodopa pour en compléter l'action thérapeutique (limiter notamment les phases off des syndromes on-off).
- 4) Cette influence de l'alimentation sur la vitesse d'absorption du pramipexole n'a rien de spécifique ; la majorité des médicaments étant résorbé au niveau de l'intestin grêle, la prolongation du temps de présence dans l'estomac consécutive à la prise alimentaire diffère l'arrivée du médicament au niveau des zones d'absorption diminuant ainsi la vitesse de celle-ci.
- 5) Chez un patient, les concentrations varieront proportionnellement à la dose (pas de phénomène de dose-dépendance). Cela indique également que les paramètres pharmacocinétiques n'évoluent pas dans le temps (pas de phénomène de temps-dépendance).
- 6) Pour un patient ayant un débit de filtration glomérulaire normal ($DFG = 120 \text{ mL/min}$), la clairance de filtration glomérulaire du pramipexole (CL_{fg}) peut être estimée par $CL_{fg} = f_u \times DFG$ avec f_u fraction libre plasmatique du pramipexole ($> 90 \%$) soit CL_{fg} proche de 120 mL/min . La clairance rénale dépasse très largement celle de la filtration glomérulaire (400 mL/min versus 120 mL/min) ; ce médicament est donc sécrété de façon importante au niveau tubulaire.
- 7) Pour un médicament dont l'élimination est principalement rénale, il est logique que la clairance d'élimination soit plus faible (et que donc la $t_{1/2}$ soit plus longue) chez les patients âgés dont la fonction rénale est toujours moins bonne que celle des patients jeunes. L'augmentation qui n'est que de 50% ($t_{1/2}$ de 12 heures contre 8 heures) alors que le DFG est souvent diminué d'un facteur 2 ou plus chez les personnes âgées peut s'expliquer par le fait que la sécrétion tubulaire du pramipexole est sans doute moins affectée par l'âge que ne l'est la filtration glomérulaire.

***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 2013

Exercice 4

PROPOSITIONS DE REPONSES *

Réponse 1 :

- L'étude de la valeur diagnostique des γ -GT est effectuée sur une population différente de celle que l'on veut réellement étudier (= étudiants). On peut s'interroger sur la représentativité de cette population. Le pourcentage de buveurs excessifs peut être plus élevé ou plus bas parmi les consultants d'un service de médecine que parmi la population des étudiants étudiés. Cette différence n'intervient pas dans le calcul de la sensibilité et de la spécificité, mais elle joue un rôle dans celui des valeurs prédictives du test évalué.

- Cette étude est réalisée par interrogatoire. On peut donc s'interroger sur la fiabilité des données recueillies (sur- ou sous-estimation des quantités d'alcool consommé). Cependant, il est difficile de proposer d'autres méthodes réalistes. Il est seulement possible de l'améliorer par des tests biologiques et l'examen clinique approfondi des cas d'alcoolisme.

Réponse 2

Le test du χ^2 (chi-2), après construction du tableau de contingence permet de savoir si le pourcentage de buveurs excessifs (> 80 g d'alcool/jour) diffère selon le niveau des γ -GT.

γ -GT (U/L)	Consommation d'alcool (g/jour)						Total
	> 80			< 80			
< 20	17	(34,8)	(24,3 %)	285	(267,2)	(53,1 %)	302
[20, 39]	23	(23,3)	(32,8 %)	179	(178,7)	(33,3 %)	202
[40, 59]	14	(6,0)	(20,1 %)	38	(46,0)	(7,1 %)	52
> 60	16	(6,0)	(22,8 %)	36	(46,0)	(6,8 %)	52
Total	70			538			608

$$\chi^2 = \frac{(17 - 34,8)^2}{34,8} + \frac{(23 - 23,3)^2}{23,3} + \frac{(14 - 6)^2}{6,0} + \frac{(16 - 6)^2}{6,0} + \frac{(285 - 267,2)^2}{267,2} + \frac{(179 - 178,7)^2}{178,7} + \frac{(38 - 46)^2}{46} + \frac{(36 - 46)^2}{46}$$

$$\chi^2 : 41,2 \quad >>>> \quad \chi^2 \text{ tabulé} = 7,815$$

La valeur du χ^2 (chi-2) calculé est supérieure à celle du χ^2 tabulé (pour un ddl = 1 et $p < 0,05$).

Une relation statistiquement significative entre la consommation d'alcool et la valeur des γ -GT (inférieure ou supérieure à 80 U/L) est donc mise en évidence.

Réponse 3

Le test est positif si γ -GT > 20 U/L, il y a donc construction d'un nouveau tableau de contingence

γ -GT (U/L)	Consommation d'alcool (g/jour)		Total
	> 80	< 80	
Test (+)	VP = 53 (23 + 14 + 16)	FP = 253 (140 + 28 + 26 + 39 + 10 + 10)	306
Test (-)	FN = 17 (17)	VN = 285 (256 + 29)	302
Total	70	538	608

***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.

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 = \frac{53}{53 + 17} \times 100 \Rightarrow Se = 76 \%$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 = \frac{285}{285 + 253} \times 100 \Rightarrow Sp = 53 \%$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 = \frac{53}{53 + 253} \times 100 \Rightarrow VPP = 17 \%$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 = \frac{285}{285 + 17} \times 100 \Rightarrow VPN = 94 \%$$

La sensibilité et la spécificité permettent d'évaluer la performance d'un test.

La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) permettent d'évaluer la performance d'une stratégie diagnostique

La sensibilité est assez bonne, mais la spécificité est faible. La VPP est faible et la VPN est élevée.

Le dosage des γ -GT permet de repérer 76% des buveurs ayant des γ -GT > 80 U/L. Par contre, seulement 53% des non-buveurs sont considérés comme tels : la conclusion est erronée 1 fois sur 2 avec ce test.

Réponse 4

Le test est positif si γ -GT > 40 U/L. il y a donc construction d'un nouveau tableau de contingence.

γ -GT (U/L)	Consommation d'alcool (g/jour)		Total
	> 80	< 80	
Test (+)	VP = 30 (14 + 16)	FP = 74 (28 + 26 + 10 + 10)	104
Test (-)	FN = 40 (17 + 23)	VN = 464 (256 + 40 + 29 + 39)	504
Total	70	538	608

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 = \frac{30}{30 + 40} \times 100 \Rightarrow Se = 43 \%$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 = \frac{464}{464 + 74} \times 100 \Rightarrow Sp = 86 \%$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 = \frac{30}{30 + 74} \times 100 \Rightarrow VPP = 29 \%$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 = \frac{464}{464 + 40} \times 100 \Rightarrow VPN = 92 \%$$

Se = 43% : plus faible que précédemment <=> Moins bon repérage des buveurs de > 80 g/jour.

Sp = 86% : plus élevée <=> Meilleure aptitude à repérer les buveurs < 80 g/jour.

VPP = 29% : faible (performance de la stratégie diagnostique ?)

VPN : élevée – Idem réponse question 3

VPP avec peu de variation de la VPN

***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 2013

Exercice 5

PROPOSITIONS DE REPONSES *

Réponse N° 1 :

a) Calcul de K_m :

d'après la courbe A :

$$-1 / K_m = -1.10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$$

$$K_m = 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

b) Calcul de V_{\max} :

$$1 / V_{\max} = 0,1.10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ min} \cdot \text{L}$$

$$V_{\max} = 10.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

c) Pente :

$$\text{pente} = K_m / V_{\max} = 10 \text{ min}$$

Réponse N° 2 :

D'après la courbe B nous pouvons déterminer $K_{m \text{ app}}$ et $V_{m \text{ app}}$:

$$-1 / K_{m \text{ app}} = -5.10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$$

$$K_{m \text{ app}} = 0,2.10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

Soit $K_{m \text{ app}} < K_m$

$$1 / V_{m \text{ app}} = 0,5.10^6 \text{ mol}^{-1} \text{ min} \cdot \text{L}$$

$$V_{m \text{ app}} = 2.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

Soit $V_{m \text{ app}} < V_{\max}$

K_M et V_{\max} sont tous deux diminués par un même facteur = 5 d'où **inhibition anticompetitive = uncompetitive = incompetitive**

Réponse N° 3 :

$$V_{m \text{ app}} = V_{\max} / (1 + [I]/K_i) \text{ ou } K_{m \text{ app}} = K_m / (1 + [I]/K_i) \Rightarrow 1 + [I]/K_i = 5$$

$$K_i = 2.10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

Réponse N° 4 :

$$\text{a) Pour } [S_1] = 0,2.10^{-4} \text{ M} = 0,2K_m = 1K_{m \text{ app}}$$

$$v_0 = 10.10^{-6} \times (0,2/1,2) = 1,67.10^{-6} \text{ M/min}$$

$$v_{0 \text{ app}} = 2.10^{-6} \times (1/2) = 1.10^{-6} \text{ M/min}$$

$$\% \text{ inh} = [(v_0 - v_{0 \text{ app}}) / v_0] \times 100 = 40,1 \%$$

$$\text{Pour } [S_2] = 1.10^{-4} \text{ M} = K_m = 5K_{m \text{ app}}$$

$$v_0 = 10.10^{-6} \times (1/2) = 5.10^{-6} \text{ M/min}$$

$$v_{0 \text{ app}} = 2.10^{-6} \times (5/6) = 1,67.10^{-6} \text{ M/min}$$

***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.

$$\% inh = 66,6 \%$$

Lorsque [S] augmente, le pourcentage d'inhibition augmente ce qui est logique car I ne se fixe que sur le complexe ES qui est le véritable substrat de I augmente aussi.

$$b) \text{ Soit } (1 + \frac{I}{K_i}) = a$$

$$\% inh = \frac{V_0 - V_{0i}}{V_0} = 1 - \frac{V_{0i}}{V_0}$$

$$\text{avec } \frac{V_{0i}}{V_0} = \frac{1}{a} \frac{(K_m + S)}{(\frac{K_m}{a} + S)} = \frac{K_m + S}{K_m + aS}$$

$$\rightarrow \% inh = 1 - \frac{(K_m + S)}{(K_m + aS)} = \frac{S(a - 1)}{(K_m + aS)}$$

Remplaçons a par son expression $(1 + \frac{I}{K_i})$

$$\% inh = \frac{[S(1 + \frac{I}{K_i} - 1)]}{K_m + S + \frac{I}{K_i} S}$$

On multiplie numérateur et dénominateur par K_i/S pour n'avoir que (I) au numérateur.

$$\% inh = \frac{(I)}{K_m \frac{K_i}{(S)} + K_i + (I)} = \frac{(I)}{(I) + K_i [1 + \frac{K_m}{(S)}]}$$

On constate effectivement que lorsque (S) augmente le pourcentage d'inhibition augmente.

Cas limite : lorsque (S) \rightarrow infini, $\% inh \rightarrow \frac{(I)}{K_i + (I)}$

Nous sommes dans le cas d'une inhibition non compétitive.

***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 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 :

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

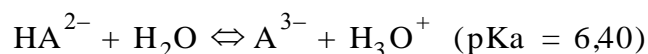
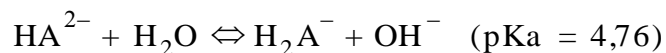
$$(\text{H}_2\text{A}^-) = 2,66 \times 10^{-3} \text{ M}, (\text{HA}^{2-}) = 4,62 \times 10^{-3} \text{ M}, (\text{H}_3\text{A}) = 3,2 \times 10^{-5} \text{ M}$$

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

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. $VC = 0,5 \text{ L}$ ($3 \text{ L} - 2,5 \text{ L} = 0,5 \text{ L}$)

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

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

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). $VEMS = 3 \text{ L}$ ($4,5 \text{ L} - 1,5 \text{ L} = 3 \text{ L}$).

5) CV ou capacité vitale = $VC + VRI + VRE = 3,5 \text{ L}$ ($0,5 \text{ L} + 1,5 \text{ L} + 1,5 \text{ L}$) (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 = $\frac{K(\text{vitesse de perfusion en mg.h}^{-1})}{\text{Clairance plasmatique de Z}}$

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

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

Par exemple :

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

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

$$V_d = Cl / k_e \approx 15 \text{ L}$$

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

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

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

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

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

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITION DE REPONSES

Exercice 1

1)

a) $A = 131 \quad Z = 54 \quad Y = \text{xénon}$

b) $E_{\beta_{\max}^-} = [M(^{131}_{53}\text{I}) - M(^{131}_{54}\text{Xe})] \cdot c^2 - E_{\gamma}$

$$E_{\beta_{\max}^-} = [130,906114 - 130,905072] \cdot 931,5 - 0,364 = 0,607 \text{ MeV}$$

c) $\lambda = \frac{\ln 2}{T} = \frac{\ln 2}{8,0} = 0,0866 \text{ j}^{-1}$

La constante radioactive représente la probabilité de désintégration d'un noyau par unité de temps.

d) $A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T} t} \Rightarrow$

$$t = \frac{T}{\ln 2} \cdot \ln \frac{A_0}{A} = \frac{8,0}{\ln 2} \cdot \ln \frac{1,76 \cdot 10^{18}}{1} = 485 \text{ j}$$

2)

a) $A = \lambda N \Rightarrow N = \frac{A \cdot T}{\ln 2} = \frac{555 \cdot 10^3 \times 30,1 \times 365,25 \times 24 \times 3600}{\ln 2} = 7,6 \cdot 10^{14}$

b) $m = \frac{M_A \cdot N}{N_A} \cdot S = \frac{137 \times 7,6 \cdot 10^{14}}{6,02 \cdot 10^{23}} \cdot 10^{10} = 1,73 \cdot 10^3 \text{ g} = 1,73 \text{ kg}$

c) $A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T} t} \Rightarrow$

$$t = \frac{T}{\ln 2} \cdot \ln \frac{A_0}{A} = \frac{30,1}{\ln 2} \cdot \ln \frac{555}{37} = 118 \text{ ans}$$

d) $\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_b} + \frac{1}{T_r}$ avec $T_e = \frac{\ln 2}{\lambda_e}$ période effective, T_b période biologique et T_r

période radioactive

$$T_b = \left(\frac{\lambda_e}{\ln 2} - \frac{1}{T_r} \right)^{-1} = \left(\frac{0,01007}{\ln 2} - \frac{1}{30,1 \times 365,25} \right)^{-1} = 69,3 \text{ j}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 1

1) Etude cas-témoins

- Avantages :

- Rapidité
- Coût modéré
- Facilement replicable
- Valables pour des petits échantillons ou maladies rares
- Etude simultanée de plusieurs facteurs de risque

- Inconvénients :

- Absence de données sur l'incidence
- Contrôle difficile des biais de sélection et de mémorisation
- Evaluation difficile des niveaux d'exposition (surtout si le facteur de risque est rare)
- Difficultés du choix des témoins (bonnes archives)

2)

	Tabagisme	Hypertension	Consommation de fruits et légumes	
Non malades	4050 (27 %)	3 300 (22 %)	6 300 (42 %)	15 000
Malades	5 625 (45 %)	4 875 (39 %)	4 500 (36 %)	12 500
				27 500

$$\text{Prev}_{\text{Tabagisme}} = (4050 + 5625) / 27500 = 0,352 \text{ soit } 35,2 \%$$

$$\text{Prev}_{\text{Hypertension}} = (3300 + 4875) / 27500 = 0,297 \text{ soit } 29,7 \%$$

3)

Tabagisme	Cas	Témoins
Fumeurs	5 625	4 050
Non fumeurs	6 875	10 950
	12 500	15 000

$$\text{OR} = (5\,625 \times 10\,950) / (6\,875 \times 4\,050) = 2,21$$

2,21 > 1 : le tabagisme est un **facteur de risque** de maladie cardiovasculaire.

Hypertension	Cas	Témoins
Hypertendus	4 875	3 300
Non hypertendus	7 625	11 700
	12 500	15 000

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 1 (suite)

$$OR = (4\,875 \times 11\,700) / (7\,625 \times 3\,300) = 2,27$$

2,27 > 1 : l'hypertension est un **facteur de risque** de maladie cardiovasculaire.

Consommation de fruits et légumes	Cas	Témoins
Consommateurs	4 500	6 300
Non consommateurs	8 000	8 700
	12 500	15 000

$$OR = (4\,500 \times 8\,700) / (8\,000 \times 6\,300) = 0,78$$

0,78 < 1 : la consommation de fruits et légumes est un **facteur de protection** de maladie cardiovasculaire.

Une relation statistiquement significative entre le facteur étudié et les maladies cardiovasculaires existe si et seulement si la valeur 1 n'appartient pas à l'intervalle de confiance à 95 % de l'odd ratio calculé.

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITION DE REPONSES

Exercice 2

1)

$$a) v_0 = \frac{V_{\max}(S)}{K_M + (S)} \Leftrightarrow \frac{v_0}{(S)} [K_M + (S)] = V_{\max} \Leftrightarrow v_0 = V_{\max} - K_M \frac{v_0}{(S)}$$

donc pente = - K_M ; intersection avec y = V_{\max} ; intersection avec x = V_{\max}/K_M

$$b) V_{\max} = 10 \cdot 10^{-6} \text{ M/min}$$

$$c) K_M = 4 \cdot 10^{-4} \text{ M}$$

2)

a) V_{\max} constant et K_M augmentée donc inhibition compétitive pure

$$b) K_{mi} = 20 \cdot 10^{-4} \text{ M} = K_M \left[1 + \frac{(I)}{K_i} \right] \Rightarrow K_i = 4 \cdot 10^{-5} \text{ M} \text{ et } K_a = 0,25 \cdot 10^{-5} \text{ M}^{-1}$$

$$c) \text{ d'après le modèle de l'IC et sachant que : } (ES) = (E) \frac{(S)}{K_M} \quad (EI) = (E) \frac{(I)}{K_i}$$

$$\frac{v_{0i}}{(E)_t} = \frac{k_{cat}(ES)}{(E) + (ES) + (EI)} = \frac{k_{cat} \frac{(S)}{K_M}}{1 + \frac{(S)}{K_M} + \frac{(I)}{K_i}} = \frac{k_{cat}(S)}{K_M + (S) + \frac{K_M(I)}{K_i}}$$

On en déduit :

$$\frac{v_{0i}}{V_{\max}} = \frac{(S)}{K_M \left[1 + \frac{(I)}{K_i} \right] + (S)} \text{ avec } K_{mi} = K_M \left[1 + \frac{(I)}{K_i} \right]$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 2

1)

$$a) v_0 = \frac{V_{\max}(S)}{K_M + (S)} \Leftrightarrow \frac{v_0}{(S)} [K_M + (S)] = V_{\max} \Leftrightarrow v_0 = V_{\max} - K_M \frac{v_0}{(S)}$$

donc pente = - K_M ; intersection avec y = V_{\max} ; intersection avec x = V_{\max}/K_M

$$b) V_{\max}/K_M = 2.10^{-2}/\text{min} \text{ et } V_{\max} = 4.10^{-6} \text{ M/min} \Rightarrow K_M = 2.10^{-4} \text{ M}$$

2)

a) V_{\max} diminuée et K_M inchangée donc inhibition non compétitive pure

$$b) \frac{V_{\max}}{V_{\max i}} = \left[1 + \frac{(I)}{K_i} \right] = 4 \Rightarrow (I) = 3K_i \text{ et } K_i = 10^{-5} \text{ M}$$

$$c) \text{ degré d'inhibition} = \frac{v_0 - v_{0i}}{v_0} = 1 - \frac{v_{0i}}{v_0} = 1 - \frac{1}{1 + \frac{(I)}{K_i}} = \frac{(I)}{K_i + (I)} = \frac{3}{4} = 0,75 \text{ ou } 75\%$$

Le degré d'inhibition est indépendant de la concentration de (S) donc toujours égal à 75 % \forall (S)

\forall = quelle que soit la concentration en (S)

d) d'après le modèle de l'INC et sachant que :

$$(ES) = (E) \frac{(S)}{K_M} \quad (EI) = (E) \frac{(I)}{K_i} \quad (ESI) = (E) \frac{(S)(I)}{K_M K_i}$$

$$\frac{v_{0i}}{(E)_t} = \frac{k_{cat}(ES)}{(E) + (ES) + (EI) + (ESI)} = \frac{k_{cat} \frac{(S)}{K_M}}{1 + \frac{(S)}{K_M} + \frac{(I)}{K_i} + \frac{(S)(I)}{K_M K_i}} = \frac{k_{cat}(S)}{K_M + (S) + \frac{K_M(I)}{K_i} + \frac{(S)(I)}{K_i}}$$

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 2 (suite)

On en déduit :

$$\frac{v_{0i}}{V_{\max}} = \frac{(S)}{Km \left[1 + \frac{(I)}{Ki} \right] + (S) \left[1 + \frac{(I)}{Ki} \right]} \text{ et divisant les 2 membres par } \left[1 + \frac{(I)}{Ki} \right]$$

on obtient

$$v_{0i} = \frac{V_{\max}}{\left[1 + \frac{(I)}{Ki} \right]} \frac{(S)}{Km + (S)} = V_{\max i} \frac{(S)}{Km + (S)} \text{ avec } V_{\max i} = \frac{V_{\max}}{\left[1 + \frac{(I)}{Ki} \right]}$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITION DE REPONSES

Exercice 3

1. $CL = Ro / C_{ss}$ avec Ro (vitesse de perfusion) = 2 g / 24 h et C_{ss} (concentration plasmatique à l'équilibre) = 18 mg/L.

$$CL = 4,6 \text{ L/h}$$

$$Vd = CL \times T_{1/2} / \ln 2 \text{ avec } T_{1/2} \text{ (temps de demi-vie d'élimination déterminé graphiquement)} = 2 \text{ h}$$

$$Vd = 13,1 \text{ L}$$

2. Ce volume de distribution est relativement (par rapport au volume de l'organisme ; de l'ordre de 60 litres chez un adulte) faible. Ce médicament diffuse, mais peu, au-delà du compartiment plasmatique (de l'ordre de 3 litres). La valeur du volume de distribution correspond à celle des liquides extracellulaires ; ce médicament présente une très faible pénétration cellulaire.

3. V_r (vitesse d'élimination rénale) = $CL_R \times C$

$$\text{Durant les 4 dernières de perfusion : } V_r = 453 \text{ mg/L} \times 0,180 \text{ L} / 4 \text{ h} = 20,4 \text{ mg/h}$$

$$CL_R = 20,4 \text{ mg/h} / 18 \text{ mg/L} = 1,13 \text{ L/h}$$

4. a) $AUC_{\text{fin de perfusion-infini}} = C_{\text{fin de perfusion}} / k$

$$\text{avec } C_{\text{fin de perfusion}} = 18 \text{ mg/L}$$

$$k = \ln 2 / T_{1/2} = 0,35 \text{ h}^{-1}$$

$$AUC_{\text{fin de perfusion - infini}} = 18 / 0,35 = 51,4 \text{ mg/L} \times \text{h}$$

b) $AUC_{\text{fin de perfusion - (fin de perfusion + 4 h)}} =$

$$AUC_{\text{fin de perfusion infini}} - AUC_{(\text{fin de perfusion} + 4 \text{ h} - \text{infini})} =$$

$$18 / 0,35 - 4,5 / 0,35 = 38,6 \text{ mg/L} \times \text{h}$$

$$\text{ou par la méthode des trapèzes : } AUC_{24\text{h}-28\text{h}} = \frac{18 \text{ mg/L} + 4,5 \text{ mg/L}}{2} (4\text{h}) = 45 \text{ mg/L} \times \text{h}$$

5. a) Quantité de médicament présent dans l'organisme à la fin de la perfusion =

$$C_{ss} \times Vd = 18 \times 13,1 = 235,8 \text{ mg}$$

b) Quantité de médicament présent dans l'organisme 4 heures après la fin de la perfusion = après 2 demi-vies = $235,8 / 4 = 59 \text{ mg}$

6. Quantité éliminée durant cet intervalle = $Q_{4 \text{ hrs}} = 235,8 - 59,0 = 176,8 \text{ mg}$

$$\text{Quantité éliminée inchangée dans les urines} = (CL_R / CL) \times Q_{4 \text{ hrs}} = 44 \text{ mg}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 3

1) D'après le graphique : $B = 20 \mu\text{g/mL}$

$$t1/2\beta = 1,5\text{h}, \text{ donc } \beta = 0,693/1,5 = 0,462 \text{ h}^{-1}$$

En soustrayant aux concentrations observées entre T0 et T + 1 hr, les valeurs $B.e^{-\beta t}$ pour chaque temps, puis en reportant ces valeurs :

Temps (h)	$Ae^{-\alpha t}$
0,083	$59 - 19 = 40$
0,25	$40 - 17,8 = 22,2$
0,5	$25 - 15,9 = 9,1$
0,75	$18,6 - 14,1 = 4,5$
1	$15,1 - 12,6 = 2,5$

$$A \cong 40 \mu\text{g/mL}$$

$$T1/2\alpha \cong 0,25 \text{ h}, \text{ donc } \alpha = 0,693/0,25 = 2,772 \text{ h}^{-1}$$

2) $AUC = A/\alpha + B/\beta = 57,7 \mu\text{g.h/mL}$

(La méthode des trapèzes et extrapolation à l'infini peuvent également être appliquées).

3) $Vd\beta = \text{clairance} / \beta = 17\,655 \text{ mL} = 17,7 \text{ L}$

4) Selon $C_{\min} = C_{\max} e^{-0,462t}$; intervalle de temps maximal : $10 = 64 e^{-0,462.t}$

$$t = t1/2/0,693 \cdot \ln(C_{\max}/C_{\min}) = 1,5/0,693 \cdot \ln(64/10) = 4 \text{ heures.}$$

5) Pour obtenir une concentration de $30 \mu\text{g/mL}$, la vitesse perfusion doit être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Vitesse de perfusion} = C_{ss} \times \text{Clairance} = 261 \text{ mg.h}^{-1})$$

6) Le coefficient d'extraction hépatique du médicament M est égal à :

$$E_H = CL/Q_H = 8,7/90 = 0,1$$

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 3 (suite)

- 7) Le médicament B entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque, donc une diminution du débit sanguin hépatique. Le médicament M ayant un coefficient d'extraction hépatique faible ($E_H < 0,3$), la clairance totale va être peu modifiée et donc la demi-vie d'élimination inchangée.
- 8) Le médicament M ayant un coefficient d'extraction hépatique faible, la clairance dépend donc de la fraction libre circulante ($CL \approx f_u \cdot CL_{\text{intrinsèque}}$). Du fait de l'hypo-albuminémie, f_u (fraction libre plasmatique) va augmenter, la clairance sera donc augmentée. Le volume de distribution sera également augmenté ($V_d = V_{\text{PLASMA}} + V_{\text{TISSULAIRE}} \cdot f_u / f_{u,T}$ où f_u et $f_{u,T}$ correspondent, respectivement, aux fractions libres plasmatiques et tissulaires).

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITION DE REPONSES

Exercice 4

1) Pour préparer un tel tampon de $\text{pH} = 3,50$, on ne pourra utiliser que le couple $\text{HCOOH} / \text{HCOO}^- \text{K}^+$ soit x le nombre de mL de solution HCOOH $0,5 \text{ M}$ utilisé $\Rightarrow 0,5 x \text{ mmol}$ de HCOOH .

On ajoute $y \text{ mL}$ de solution KOH $0,2 \text{ M}$ soit $0,2 y \text{ mmol}$ de OH^- ; on forme $0,2 y \text{ mmol}$ de $\text{HCOO}^- \text{K}^+$. Il devra rester un excès de HCOOH soit $0,5 x - 0,2 y$.

$$3,50 = 3,75 + \log \frac{0,2 y}{0,5 x - 0,2 y}$$

Par ailleurs, le tampon devra être décimolaire. Il devra contenir dans 500 mL , 50 mmol de $\text{HCOOH} + \text{HCOO}^-$. Seule, la solution HCOOH apporte ces éléments formiques:
 $50 \text{ mmol} = 0,5 x$, d'où $x = 100 \text{ mL}$

$$-0,25 = \log \frac{0,2 y}{50 - 0,2 y}$$

$$0,562 = \frac{0,2 y}{50 - 0,2 y} \quad 28,1 - 0,112 y = 0,2 y \quad y = \frac{28,1}{0,312} = 90 \text{ mL}$$

Pour préparer 500 mL de tampon formique décimolaire de $\text{pH} = 3,50$. On mélangera :

100 mL de solution HCOOH $0,5 \text{ M}$
+ 90 mL de solution KOH $0,2 \text{ M}$
+ 310 mL d'eau distillée

Vérification :

$50 \text{ mmol HCOOH} + 18 \text{ mmol KOH} \Rightarrow 18 \text{ mmol de HCOO}^- \text{K}^+ \quad 32 \text{ mmol de HCOOH}$

$$\text{pH} = 3,75 + \log \frac{18}{32} = 3,50 \quad \text{Le tampon a pour molarité } \frac{100 \times 0,5}{500} = 0,1 \text{ M}$$

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITION DE REPONSES

Exercice 4 (suite)

2) HCOO^- est formé stoechiométriquement par l'addition de KOH ; donc au final

$$|\text{HCOO}^-| = \frac{90 \times 0,2}{500} = 0,036 \text{ M}$$

Donc

$$|\text{HCOOH}| = \frac{100 \times 0,5 - 90 \times 0,2}{500} = 0,064 \text{ M}$$

3) Définition de la capacité tampon :

La capacité tampon est la quantité d'ions H_3O^+ ou OH^- qui ajoutés à 1 litre de solution change le pH d'une unité autour du pKa

4) Dans ces conditions :

$$\text{pH} = \text{pK}_A + \log \frac{|\text{HCOO}^-|}{|\text{HCOOH}|}$$

$$10^{(4,75 - 3,75)} = 10 = \frac{|\text{HCOO}^-|}{|\text{HCOOH}|}$$

soit Q = la concentration en OH^- ajoutée par litre de solution

$$\text{Donc } 10 = \frac{0,036 + Q}{0,064 - Q}$$

$$\text{D'où } Q = 0,055 \text{ mol.L}^{-1}$$

5) A 100 mL de solution A on ajoutera $5,5 \times 10^{-3}$ mole. de OH^- pour obtenir un pH = 4,75

6) Ces $5,5 \times 10^{-3}$ mol. seront apportés par un volume de 55 mL de 0,10 M de base forte.
Le volume final sera de $100 + 55 = 155 \text{ mL}$.

Le pH est de 4,75, la dilution ne modifie pas le pH d'une solution tampon.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 4

1) Pour $pH = pK_a = 8,10$

2) $|RNH_2| + |RNH_3^+| = 0,1$

et

$$7,40 = 8,10 + \log \frac{|RNH_2|}{|RNH_3^+|}$$

$$\text{ou } 10^{(7,40-8,10)} = \frac{|RNH_2|}{|RNH_3^+|}$$

$$\text{soit } 1,1995 |RNH_3^+| = 0,1$$

$$\text{donc } |RNH_3^+| = \frac{0,1}{1,1995} = 8,33 \times 10^{-2} M$$

$$\text{et } |RNH_2| = 0,1 - 8,33 \times 10^{-2} = 1,67 \times 10^{-2} M$$

$$\begin{aligned} 3) - |RNH_3^+|_{\text{final}} &= 8,33 \times 10^{-2} + 1 \times 10^{-2} M \\ &= 9,33 \times 10^{-2} M \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - |RNH_2|_{\text{final}} &= 1,67 \times 10^{-2} M - 1 \times 10^{-2} M \\ &= 0,67 \times 10^{-2} M \end{aligned}$$

$$\text{donc } pH = 8,10 + \log \frac{0,67}{9,33} = 6,96$$

4) $pH = -\log 10^{-2} = 2,00$

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 4 (suite)

5) On a vu à la question 2 que pour ce tampon de pH = 7,40

$$(\text{RNH}_2) = 1,67 \cdot 10^{-2} \text{ M}, (\text{RNH}_3^+) = 8,33 \cdot 10^{-2} \text{ M}$$

pour que le pH devienne égal à 7,10 il faut ajouter des protons soit x la quantité de H_3O^+ ajoutée à 1 litre.

$$7,10 = 8,10 + \log \frac{1,67 \cdot 10^{-2} - x}{8,33 \cdot 10^{-2} + x}$$

$$8,33 \cdot 10^{-2} + x = 10(1,67 \cdot 10^{-2} - x)$$

$$x = \frac{(16,7 - 8,33) \cdot 10^{-2}}{11} = 7,58 \cdot 10^{-3} \text{ M}$$

La réaction enzymatique doit libérer une concentration $(\text{H}_3\text{O}^+) = 7,58 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ pour que le pH devienne égal à 7,10

6) Le volume du mélange réactionnel est de 105 mL (100 mL de tampon et 5 mL de solution enzymatique).

La quantité de protons à apporter à 105 mL est de $7,58 \text{ mmol} \times \frac{105}{1000} = 0,796 \text{ mmol}$

Soit en mg $0,796 \times 19 = 15,12 \text{ mg}$

(la masse molaire de $\text{H}_3\text{O}^+ = 19 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 5

Question 1 :

On s'intéresse aux résultats avant traitement :

$H_0 : \mu_A = \mu_B$: le tirage au sort n'est pas mis en cause

$H_1 : \mu_A \neq \mu_B$: le tirage au sort est mis en cause

$$\varepsilon = \frac{|\bar{x}_A - \bar{x}_B|}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}}} = \frac{|15,6 - 16,2|}{\sqrt{\frac{7,3}{50} + \frac{8,5}{50}}} = 1,06$$

n_A, n_B grand \rightarrow loi normale $k_\alpha = 1,96$ pour $\alpha = 0,05$

$\varepsilon < k_\alpha \Rightarrow$ non rejet de H_0

Question 2 :

$H_0 : \rho = 0$: les mesures avant et après ne sont pas corrélées

$H_1 : \rho \neq 0$: les mesures avant et après sont corrélées

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = \frac{0,68}{\sqrt{1-0,68^2}} \sqrt{98} = 9,18 > 1,96$$

\Rightarrow rejet de H_0 : les mesures sont corrélées, il faut donc tenir compte de la valeur avant traitement.

Question 3 :

* Médicament A : $\Delta_A = \text{après} - \text{avant}$

$H_0 : \mu_{\Delta A} = 0$ pas de différence avant et après

$H_1 : \mu_{\Delta A} < 0$ baisse significative

$$\varepsilon = \frac{\bar{x}_{\Delta A}}{\sqrt{s_{\Delta A}^2 / n_A}} = \frac{|14,2 - 15,6|}{\sqrt{7,8 / 50}} = 3,54 > 1,64 \Rightarrow \text{rejet de } H_0 \text{ médicament A efficace}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 5 (suite)

* Médicament B : Δ_B = après – avant

$$\varepsilon = \frac{\bar{x}_{AB}}{\sqrt{s^2_{AB}/n_B}} = \frac{|14,8 - 16,2|}{\sqrt{8,6/50}} = 3,38 > 1,64 \Rightarrow \text{médicament B efficace}$$

Question 4 :

$H_0 : p_A = p_B$: mêmes effets secondaires pour les médicaments A et B

$H_1 : p_A \neq p_B$: effets indésirables différents

$$p_A = \frac{28}{50} = 0,56 \quad p_B = \frac{16}{50} = 0,32$$

$$p_C = \frac{28 + 16}{100} = 0,44 \quad q_C = 0,56$$

$$\varepsilon = \frac{|p_A - p_B|}{\sqrt{p_C q_C \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}} = \frac{|0,56 - 0,32|}{\sqrt{0,44 \times 0,56/25}} = 2,42 > 1,96$$

\Rightarrow rejet de H_0 : différence entre les 2 médicaments vis à vis des effets indésirables.

Question 5 :

- les 2 médicaments A et B sont efficaces (question 3),
- le choix se porte sur le médicament B car il présente moins d'effets indésirables (question 4).

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 5

$$1) H_0 : \mu_d = 0 \quad H_1 : \mu_d \neq 0$$

On suppose que le rapport SSC/dose suit une loi Normale.

$$\alpha = 0,05 \quad \text{Moyenne des différences } \bar{d} = 8,86 \text{ mg.h.L}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$$
$$\text{Ecart-type des différences : } s_d = 8,44$$

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d / \sqrt{n}} = 3,64$$

$$\text{ddl} = 11 \quad t_\alpha = 2,20$$

$\Rightarrow t > t_\alpha$ les rapports SSC/dose observés à J7 et J30 diffèrent significativement.

$$2) n = 24 \quad \text{ddl} = 23 \quad t_\alpha = 2,807 \quad \text{pour } \alpha = 1 \%$$

$$\text{IC} = 65,45 \pm 2,807 \times 12,28 / \sqrt{24} =]58,41; 72,49[$$

$$3) r = 0,45 \quad n = 24$$

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = \frac{0,45\sqrt{22}}{\sqrt{1-0,45^2}} = 2,36$$

$$\alpha = 0,05 \quad \text{ddl} = 22 \quad t_\alpha = 2,074$$

$t > t_\alpha \Rightarrow$ il existe une corrélation (une relation significative) entre la clairance apparente d'AMP et le poids corporel.

$$4a) H_0 : \sigma_A^2 = \sigma_B^2$$

$$H_1 : \sigma_A^2 \neq \sigma_B^2$$

$$s_A^2 = 7,08^2 = 50,188$$

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - 2011- ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Exercice 5 (suite)

$$F = \frac{11,3^2}{7,08^2} = 2,54$$

ddl = (11,11) F_{α} seuil lu dans la table F à 2,5 % $\cong 3,5$.

$F < F_{\text{seuil}}$: ces 2 variances ne diffèrent pas significativement au risque de 5 %.

b) Comparaison des 2 moyennes

$$H_0 : \mu_A = \mu_B$$

$$H_1 : \mu_A \neq \mu_B$$

$$\alpha = 0,05 \quad \text{ddl} = 22$$

$$s^2 = \frac{(n_A - 1)s_A^2 + (n_B - 1)s_B^2}{n_A + n_B - 2} = 88,90$$

$$t = \frac{28,2 - 24,62}{\sqrt{\frac{88,9}{12} + \frac{88,9}{12}}} = 0,93$$

$$t_{\alpha} = 2,074$$

$t < t_{\alpha}$ ces 2 rapports moyens ne sont pas significativement différents.

***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

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

$$1) t_{1/2} = \frac{0,693}{kel} = \frac{0,693}{0,099} = 7 \text{ heures ;}$$

$$SSC_{\text{orale}} = \frac{62}{0,099} - \frac{62}{0,16} = 626,26 - 387,5 = 238,76 \text{ mg.h/L}$$

$$SSC_{\text{IV}} = \frac{15}{0,098} = 153,06 \text{ mg.h/L ;}$$

Biodisponibilité :

$$F = \frac{SSC_{\text{orale}}}{SSC_{\text{IV}}} \times \frac{Dose_{\text{IV}}}{Dose_{\text{orale}}} = \frac{238,76}{153,06} \times \frac{240}{480} = 1,56 \times 0,5 = 0,78 = 78 \%$$

Clairance :

$$CL = \frac{F \times Dose}{SSC} = \frac{0,78 \times 480}{238,76} = 1,568 \text{ L/h}$$

Volume de distribution :

$$Vd = \frac{CL}{kel} = \frac{1,568}{0,099} = 15,84 \text{ L}$$

(Les paramètres peuvent également être calculés à partir des données iv : $CL = dose_{iv}/SSC_{iv}$ et $Vd = dose_{iv}/C_0 = 240/15$)

2) Clairance rénale :

$$CL_R = Vd \times K_r = 15,84 \times 0,007 = 0,11 \text{ L/h}$$

$$(\text{autre méthode : } CL_R = \frac{Kr}{kel} \times CL)$$

Clairance métabolique :

$$CL_M = CL - CL_R = 1,568 - 0,11 = 1,458 \text{ L/h}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

3) Vitesse de perfusion $\left(\frac{q_0}{T}\right) = C_{eq} \times CL = 20 \times 1,568 = 31,36 \text{ mg/h}$

(où $\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times V_d \times k_{el} = 20 \times 15,84 \times 0,099 = 31,36 \text{ mg/h}$)

Dose de charge = $V_d \times C_{eq} = 15,84 \times 20 = 316,8 \text{ mg}$.

4) La dose IV bolus étant différente (300 mg au lieu de 240 mg) nouvelle valeur de C_0 (IV) :

$$C_0 = \frac{15 \times 300}{240} = 18,75 \text{ mg/L}$$

On déduit le temps d'administration de la dose de charge de l'équation suivante :

$$10 = 18,75 \times e^{-0,098t} \rightarrow 0,533 = e^{-0,098t}$$

$$\ln 0,533 = -0,098 \times t \rightarrow -0,6286 = -0,098 \times t$$

$$t = 6,41 \text{ Heures}$$

5) Clairance métabolique pratiquement identique à la clairance métabolique hépatique :

$$CL_M = CL_H = 1,458 \text{ L/h}$$

$$E_H = \frac{CL_H}{Q_H} = \frac{1,458}{1,2 \times 60} = 0,02$$

Médicament à faible E_H ($< 0,3$) donc CL_H débit indépendante.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

PARTIE A :

Soit P le coefficient de partage acétate d'amyle / eau

1) On a $P = \frac{C_{aa}}{C_{eau}} = 15$, en milieu acide, la pénicilline est totalement sous forme extractible.

$$\alpha = \frac{Q_{aa}}{Q_{eau}} = P \frac{V_{aa}}{V_{eau}}$$

$$Q_{eau\ 0} = Q_{eau\ 1} + Q_{aa\ 1} = Q_{eau\ 1} (1 + \alpha_1)$$

$$Q_{eau_0} = 10 \times 1000 = 10^4 \text{ UI}$$

Si $V_{aa} = 1 \text{ ml}$ $\alpha_1 = 15 \cdot \frac{1}{10} = 1,5$

$$10^4 = Q_{eau\ 1} (1 + 1,5) \quad Q_{eau\ 1} = 4000 \text{ UI} \quad Q_{aa\ 1} = 6000 \text{ UI}$$

$$\text{Rendement 1} = \frac{6000}{10000} = 0,6 \quad \text{soit } 60 \%$$

2) $V_{eau} = V_{aa} = 10 \text{ mL}$, α_2 devient égal à $P = 15,0$

$$10^4 = Q_{eau\ 2} (1 + 15) \quad Q_{eau\ 2} = 625 \text{ UI} \quad Q_{aa} = 9375 \text{ UI}$$

$$\text{Rendement} = \frac{9375}{10000} = 0,9375 \quad \text{soit } 93,75 \%$$

3) Extractions répétées

Deux extractions de $V = 5 \text{ mL}$

$$\alpha_3 = 15 \cdot \frac{5}{10} = 7,5$$

à la fin de la 1^{ère} extraction, la quantité restant dans l'eau :

$$\frac{10^4}{1 + 7,5} = 1176,5 \text{ UI}$$

à la fin de la 2^{ème} extraction, la quantité restant dans l'eau :

$$\frac{1176,5}{8,5} = 138,41 \text{ UI}$$

$$\text{Rendement} = \frac{10000 - 138,41}{10000} = 0,986 \quad \text{soit } 98,6 \%$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

PARTIE B :

1) $A = \epsilon \ell c$

La concentration de la solution est :

$$= \frac{0,225}{4580} = 4,91 \cdot 10^{-5} M$$

la concentration de la solution A est de $4,91 \cdot 10^{-3} M$ soit $4,91 \cdot 10^{-4}$ mol de Z dans pour 0,2981 g de poudre.

$$\frac{4,91 \cdot 10^{-4} \times 3,056 \times 206,2}{0,2981 \times 10} = 1037,910^{-4} g$$

soit 103,8 mg c-à-d + 3,8 % d'erreur.

2) Le lot est conforme car la teneur moyenne est comprise entre 95 et 105 mg.

3)

- La dissolution du principe actif doit être totale
- Seul le principe actif Z absorbe à la longueur d'onde de travail
- Pour pouvoir appliquer la loi de Beer-Lambert :
 - * la solution doit être limpide,
 - * la relation $A = f(C)$ doit être linéaire dans la zone de concentration étudiée et passer par zéro. $A = kC$.

***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.

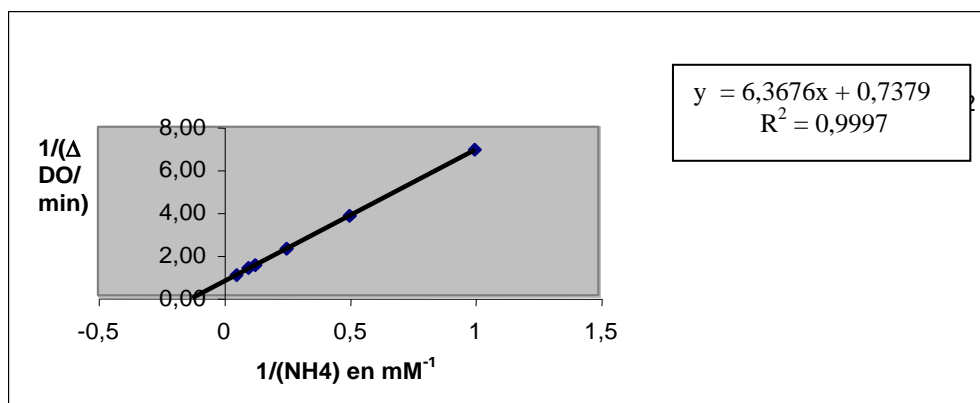
EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1 - Pour que v_0 ne dépende que de (NH_4^+) et que le K_m mesuré ne soit pas un K_m apparent. Il en résulte que les concentrations en α -cétoglutarate et NADPH doivent être très supérieures à leur K_m (en pratique $> 10 K_m$).

2 –

$\text{NH}_4^+ (\text{mM})$	$\Delta \text{DO}/\text{min}$	$1/(\text{NH}_4^+) \text{ en } \text{mM}^{-1}$	$1/(\Delta \text{DO}/\text{min}) \text{ en min}$
1	0,14	1	7,14
2	0,26	0,5	3,85
4	0,43	0,25	2,33
8	0,65	0,125	1,54
10	0,72	0,1	1,39
20	0,93	0,05	1,08



***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

On calcule $1/\text{NH}_4^+$, (x) et $1/(\Delta\text{DO}/\text{min})$, (y). On trace le graphique $y = f(x)$ et on mesure les intersections avec les axes des abscisses ($-0,125 = -1/\text{Km}$ d'où **Km = 8,63 mM**) et des ordonnées ($0,7692 = 1/(\Delta\text{DO}/\text{min})$). On en déduit **Vmax** = $\left(\frac{1}{0,7379}\right) \frac{1000}{6300} = 0,215 \text{ mM}/\text{min}$. L'équation de la droite de régression $y = 6,3676 x + 0,7379$ permet d'obtenir les mêmes résultats. On peut aussi procéder par le calcul à partir de 2 couples (v_o , S) mais cela suppose que V_o mesurée, i. e. $(\Delta\text{DO}/\text{min})$ est sur la courbe théorique donc qu'il n'y a pas d'erreurs sur les points expérimentaux !!!

3 - Sur la courbe $v_o = f(S)$ la zone d'application pour doser S, i. e., $v_o = k(S)^1$ correspond à $S < 0,1 \text{ Km}$ et la zone la plus confortable pour doser une concentration catalytique correspond à $S > 10 \text{ Km}$ (mais ce n'est pas obligatoire, car v_o est toujours d'ordre 1 par rapport à (Et) quelle que soit la valeur de S, la condition nécessaire étant de toujours mesurer une véritable v_o).

4 - $(\alpha\text{-cétoglutarate}) > 4,5 \text{ mM}$; $(\text{NADPH}) > 0,12 \text{ mM}$; $(\text{NH}_4^+) > 80 \text{ mM}$

5 – $V_{\text{max}} = k_{\text{cat}}(\text{Et})$ donc : $0,206 \cdot 10^{-3} = 10100 \cdot (\text{Et})$ et $(\text{Et}) \# 2 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ soit $\# 3,05 \mu\text{g}$ de GLDH pour $0,5 \text{ mL}$; k_{cat} est aussi dénommée turnover number et activité moléculaire spécifique.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Question 1 :

$$\bar{x}_1 = 347,2$$

$$s_1 = 103,4$$

$$n_1 = 40$$

$$\bar{x}_2 = 440,0$$

$$s_2 = 180,2$$

$$n_2 = 115 - 40 \\ = 75$$

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$H_2 : \mu_1 < \mu_2$$

$$z = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 3,51 > 1,645 \Rightarrow \text{les patients R présentent une concentration initiale moyenne plus élevée que les N.R.}$$

Question 2 :

$$\text{NR} \quad 410 \pm 26 \Rightarrow 1,96 \times \frac{s_1}{\sqrt{n}} = 26$$

$$s_1 = \frac{26 \times \sqrt{40}}{1,96} = 83,9$$

$$\text{R} \quad 445 \pm 20 \rightarrow s_2 = \frac{20 \times \sqrt{75}}{1,96} = 88,4$$

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

$$z = \frac{445 - 410}{\sqrt{\frac{83,9^2}{40} + \frac{88,4^2}{75}}} = 2,09 > 1,96 \Rightarrow \text{Les concentrations moyennes initiales sont significativement différentes au risque } \alpha = 5 \%.$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Question 3 :

$$H_0 : \rho = 0$$

$$H_1 : \rho \neq 0$$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = \frac{0,25}{\sqrt{1-0,25^2}} \sqrt{113} = 2,74 > 1,96 \Rightarrow \text{la corrélation est significative}$$

Question 4 :

Test du Chi 2 4 ddl

H_0 : réponse indépendante du traitement

Pas de réponse	Réponse partielle	Réponse complète	
9/6,26	8/5,32	1/6,41	18
11/15,30	15/13	18/15,69	44
20/18,43	11/15,67	22/18,90	53
40	34	41	115

$$\chi^2 = 11 > \chi_{5\%}^2 \text{ 4 ddl (9,49)}$$

\Rightarrow La réponse est différente chez ces 3 groupes de patients caractérisés par des prises en charge médicale différentes.

Question 5 :

Répondeurs :

$$\bar{x}_1 = 25,7$$

$$s_1 = 3,64$$

$$n_1 = 75$$

Non-répondeurs :

$$\bar{x}_2 = 25,25$$

$$s_2 = 4,38$$

$$n_2 = 40$$

$$H_0 : \mu \text{ rep} = \mu \text{ non-rep}$$

$$H_1 : \mu \text{ rep} \neq \mu \text{ non-rep}$$

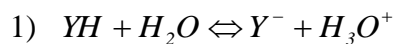
$$z = \frac{|25,7 - 25,25|}{\sqrt{3,64^2/75 + 4,38^2/40}} = 0,555 < 1,96$$

\Rightarrow La différence d'IMC entre les deux groupes 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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES



$$Y^- = 30\%$$

$$YH = 70\%$$

$$pH = pK_a + \log \frac{Y^-}{YH} = 5,30 + \log \frac{0,3}{0,7} = 4,93$$

2)

$$(CH_3COOH) = 0,20 M ; CH_3COONa, 3H_2O, \text{ Masse molaire} = 136 \text{ g.mol}^{-1}.$$

On veut obtenir une solution de pH = 4,93.

pKa = 4,75, le mélange $CH_3COOH/CH_3COO^-Na^+$ est un tampon pour lequel le recul d'équilibre est total.

$$[CH_3COO^-] = [Na^+]$$

- quantité de $CH_3COONa, 3H_2O = x \text{ mmol}$

- quantité de $CH_3COOH = 100 \times 0,2 = 20 \text{ mmol}$

$$4.93 = 4.75 + \log \frac{(CH_3COO^-)}{(CH_3COOH)}$$

$$4.93 = 4.75 + \log \frac{x}{20}$$

$$\log \frac{x}{20} = 0,18$$

$$\frac{x}{20} = 1,51$$

$$x = 30,27 \text{ mmol.}$$

soit 4,117 g de $CH_3COONa, 3H_2O$

$$3) \quad (CH_3COOH) = 0,20 M, (CH_3COO^-) = 0,303 M$$

ou bien

* quantité totale acétique = $20 + 30,3 = 50,3 \text{ mmol.}$

* volume = 100 mL

Molarité du tampon A :

$$(CH_3COOH) + (CH_3COO^-) = 0,503 M$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

$$4) \quad (CH_3COOH) = 0,20 \text{ M}$$

$$(CH_3COO^-) = (Na^+) = 0,303 \text{ M}$$

$$\text{Osmolarité du tampon A} = (CH_3COOH) + (CH_3COO^-) + (Na^+) = 0,806 \text{ osmole.L}^{-1}$$

5) Pour ioniser YH à 50 %, il faut que $pH = pK_a = 5,30$

Il faut ajouter des ions OH^- au tampon A

Soit x mmoles la quantité de OH^- à ajouter à 5 mL de solution tampon A.

5 mL de tampon apportent 1 mmole de CH_3COOH et 1,5 mmole de CH_3COO^-

$$5,30 = 4,75 + \log \frac{1,5 + x}{1 - x}$$

$$\frac{1,5 + x}{1 - x} = 3,55$$

$$x = 0,44 \text{ mmole de } OH^-$$

6) La solution B est 0,2 M en acide acétique, on utilisera :

x mL de solution B soit $0,2 \times x$ mmol. $ACOH$ et y mmol. de ACO^-Na^+ , $3H_2O$

a) on veut un tampon 0,2 M c'est-à-dire :

$$0,2x + y = 0,2 \times 250 = 50 \text{ mmol.}$$

$$b) \quad pH = 5,30 = 4,75 + \log \frac{y}{0,2x}$$

$$y = 0,7096x \rightarrow 0,9096x = 50$$

$$x = 54,97 \approx 55 \text{ mL}$$

$$y = 39 \text{ mmol.}$$

Pour préparer 250 mL de tampon 0,2 M de $pH = 5,30$, on mélange :

- 55 mL de solution B

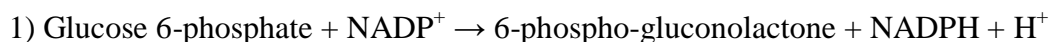
- $y = 0,7096 \times 55 = 39 \text{ mmol. de } ACO^-Na^+, 3H_2O$ soit 5,308 g

- eau qsp 250 mL.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES



L'activité de l'enzyme est déterminée par la mesure en conditions optimales, de la cinétique d'apparition à 340 nm du NADPH produit.

2)

a) vitesse initiale =
$$\frac{\Delta(\text{NADPH})}{\Delta t} = \frac{0,300}{5 \times 2} \times \frac{10^6}{6300} = 4,76 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1} \text{ soit une concentration catalytique de } 4,76 \text{ U/L.}$$

b) cette activité correspond à un ajout de 0,1 mg de protéines totales pour 2 mL ou 50 mg pour 1 L

Donc activité spécifique de A =
$$\frac{4,76}{0,05} = 95 \text{ U/g}$$

3)

- concentration catalytique de B =
$$\frac{0,358}{2} \times \frac{10^6}{6300} = 28,4 \text{ U/L}$$

- cette activité correspond à un ajout de 1 µg de protéines totales pour 2 mL ou 500 µg pour 1 L

Donc activité spécifique de B =
$$\frac{28,4}{500 \cdot 10^{-6}} = 56800 \text{ U/g}$$

- degré de purification =
$$\frac{56800}{95} = 598$$

4)

a) - SDS : détergent anionique confère approximativement à toutes les holoprotéines une charge négative et un même rapport charge/masse (il permet aussi de linéariser les protéines).

- le mercaptoéthanol coupe les ponts disulfures inter et intra chaînes. En cela il dissocie les sous-unités reliées par des ponts S-S et complète la linéarisation (amorcée par le SDS) des sous unités possédant des ponts S-S intra chaînes.

b) En conséquence la protéine native de masse moléculaire 320 kDa (chromato d'exclusion en conditions non dénaturantes) est probablement un tétramère constitué de 4 sous-unités identiques de 80 kDa (électrophorèse en conditions dénaturantes : SDS, mercaptoéthanol) sans que l'on puisse préciser leur mode d'association.

Il est conseillé de porter à ébullition le mélange protéine-SDS-mercaptoéthanol avant dépôt sur le gel d'électrophorèse pour l'efficacité du SDS et du mercaptoéthanol et donc une meilleure séparation des protéines.

c) L'éluat **B** est apparemment pur. Son activité spécifique exprime donc V_{\max} rapportée à 1 g/L d'enzyme. On en déduit :

activité moléculaire spécifique =
$$\frac{56800 \cdot 10^{-6}}{\frac{1}{320000}} = 18176 \text{ min}^{-1}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1) Dans la transformation isobarique ($A = 99 = \text{cste}$), $^{99}_{42}\text{Mo}$ devient $^{99\text{m}}_{43}\text{Tc}$ par transformation d'un neutron en proton dans le noyau de Mo. Il y a donc émission d'un électron $^0_{-1}\text{e}$ (émission β^-), accompagnée d'un antineutrino $\bar{\nu}$ (pour des raisons de conservation d'énergie de la transformation).

La réaction s'écrit : $^{99}_{42}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}_{43}\text{Tc} + ^0_{-1}\text{e} + \bar{\nu}$. En résumé, Mo 99 est un émetteur β^- .

Le noyau formé $^{99\text{m}}_{43}\text{Tc}$ est excité ; son état métastable est stabilisé par perte d'énergie par rayonnement γ .

La réaction s'écrit : $^{99\text{m}}_{43}\text{Tc} \rightarrow ^{99}_{43}\text{Tc} + \gamma(\text{h}\nu)$. Tc 99m émet un rayonnement gamma.

2) On a $T_1 = 66 \text{ h}$ et $T_2 = 6 \text{ h}$ d'où :

$$\lambda_1 = \frac{\ln 2}{T_1} = 1,050.10^{-2} \text{ h}^{-1} = 2,917.10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

$$\lambda_2 = \frac{\ln 2}{T_2} = 1,155.10^{-1} \text{ h}^{-1} = 3,209.10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

3)

a) Par définition $a_0 = \lambda_1 * N_0$ avec $a_0 = 4,00.10^9 \text{ Bq}$, d'où $N_0 = a_0/\lambda_1 = 1,371.10^{15}$ atomes de Mo 99

b) Au bout de 72 h comptés à partir de t_0 ($t = 72 \text{ h}$), l'activité du molybdène 99 s'écrit :

$$a_{72} = a_0 e^{-\lambda_1 t} = 1,878.10^9 \text{ Bq}$$

c) La désintégration du molybdène est indépendante de celle du technétium... L'activité du molybdène est donc la même, qu'il y ait ou non élution de technétium ; la réponse est donc $1,878.10^9 \text{ Bq}$.

4) Le nombre de noyaux de technétium au temps $t = 24 \text{ heures}$ ($8,64.10^4 \text{ s}$) est obtenu par application de la loi de variation des nuclides fils résultant de l'équilibre entre leur production par les nuclides pères et leur désintégration radioactive, équation donnée dans l'énoncé. $N_2(24\text{h}) = 9,798.10^{13}$ atomes de Tc. C'est ce nombre de noyaux qu'on retrouve dans l'éluat. L'activité du technétium dans l'éluat s'en déduit : $a_2(24\text{h}) = \lambda_2 N_2(24\text{h}) = 3,144.10^9 \text{ Bq}$.

5) Prenons maintenant comme origine des temps, l'instant juste après élution (24 heures) ; dans l'équation donnant N_2 (question 4), seul change le nombre N_0 d'atomes de molybdène qui est à 24 heures égal à $1,0655.10^{15}$.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

- a) La dérivée $\frac{dN_2}{dt}$ s'annule pour $t = t_{\max}$ vérifiant $\lambda_1 e^{-\lambda_1 t_{\max}} = \lambda_2 e^{-\lambda_2 t_{\max}}$, d'où l'expression de

$$t_{\max} = \frac{\ln(\lambda_2 / \lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} = 82199 \text{ s} = 22,8 \text{ heures}$$

- b) Le nombre d'atomes de technétium 22,8 heures après est $N_2 = 7,621 \cdot 10^{13}$, ce qui correspond à une activité $a_2 = \lambda_2 N_2 = 2,445 \cdot 10^9 \text{ Bq}$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1- $CL = \text{Dose} / AUC$ soit $CL = 100/1,06 = 94,3 \text{ mL/min}$ et $CL' = 100/1,79 = 55,9 \text{ mL/min}$
 $V_d = T_{1/2} \times CL / \ln 2$ soit $V_d = 6,5 \times 60 \text{ min} \times 94,3 / 0,7 = 52560 \text{ mL} = 52,6 \text{ L}$ et
 $V_d' = 33,4 \times 60 \times 55,9 / 0,7 \text{ mL} = 160 \text{ L}$

2- Clairance rénale (CL_r) est très proche de CL puisque près de 100 % de la dose est retrouvée éliminée inchangée dans les urines : $CL_r = CL \times Q_e / \text{Dose} = 91,5 \text{ mL/min}$ et
 $CL_r' = CL' \times Q_e' / \text{Dose}' = 53,1 \text{ mL/min}$
 Clairance de filtration glomérulaire (CL_{fg}) = $f_u \times DFG$ où DFG est le débit de filtration glomérulaire soit $CL_{fg} = 0,11 \times 120 = 13,2 \text{ mL/min}$ et $CL_{fg}' = f_u' \times DFG' = 37,2 \text{ mL/min}$

3- En l'absence de I, CL_r est supérieure à CL_{fg} . X subit donc un phénomène de sécrétion tubulaire (une réabsorption tubulaire existe peut être aussi mais d'ampleur moindre et donc masquée). En présence de I, CL_r' reste supérieure à CL_{fg}' donc présence là encore d'un phénomène de sécrétion tubulaire. (Une réabsorption tubulaire peut également exister mais là aussi d'ampleur moindre que la sécrétion).

4- I augmente la fraction libre de X (f_u triple) probablement par compétition au niveau des sites de fixation sur les protéines plasmatiques ; de ce fait, CL_{fg} augmente en présence de I. La différence entre CL_r et CL_{fg} diminue en présence de I : $91,5 - 13,2 = 78,3 \text{ mL/min}$ seul contre $53,1 - 37,2 = 15,9 \text{ mL/min}$, indiquant une diminution de la sécrétion tubulaire dans l'hypothèse où la réabsorption tubulaire demeure inchangée. (Il est possible d'émettre l'hypothèse que l'analogie structurale entre I et X est si importante que le phénomène de compétition ne touche pas seulement la fixation aux protéines plasmatiques mais aussi celle au niveau des transporteurs exprimés au niveau rénal).

5- Le volume de distribution a à peu près triplé ; cette observation est la conséquence de la modification de f_u qui est du même ordre (il est donc possible de conclure que I ne modifie pas l'affinité de X au niveau de ses sites de fixation tissulaire).

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSE

1 – Comparaison des moyennes : échantillons indépendants (n grand) :

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

$$\alpha = 0,01, k_\alpha = 2,326 \text{ (unilatéral)}$$

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 6,37 > k_\alpha \Rightarrow \text{La glycémie est plus élevée chez les patients ayant eu des complications graves.}$$

2 – Comparaison de plusieurs pourcentages : test du KHI2 d'indépendance.

Calcul des effectifs théoriques ci :

	> 30		20 – 30		< 20		total
	obs(ni)	théo(ci)	ni	ci	ni	ci	
> 8	46	37	18	22,2	10	14,8	74
6,7 – 8	32	36	28	21,6	12	14,4	72
< 6,7	22	27	14	16,2	18	10,8	54
Total	100		60		40		200

$$\alpha = 0,05, \text{ d.d.l.} = 4, K_\alpha = 9,488$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 13,3 > K_\alpha \Rightarrow \text{La glycémie dépend de l'indice de masse corporelle}$$

3 – Calcul du coefficient de corrélation entre les deux variables $x = \text{Pa}$ et $y = \text{GL}$:

$$r = \frac{\text{cov}(x, y)}{s_x s_y} = \frac{28155/30 - 8,9 \times 105}{0,8 \times 10} = 0,5$$

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

$$\alpha = 0,01, \text{ d.d.l.} = 28, t_\alpha = 2,763$$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n - 2} = 3,06 > t_\alpha \Rightarrow \text{La glycémie et la pression artérielle diastolique sont linéairement corrélées}$$

4 – Calcul de la moyenne et de l'écart-type des différences $d = \text{avant} - \text{après}$: $\bar{d} = 0,1, s_d = 0,25$

$$\alpha = 0,05, \text{ d.d.l.} = 7, t_\alpha = 2,365$$

L'intervalle de confiance de la moyenne des différences est donné par :

$$I_\alpha = \left[\bar{d} - t_\alpha \frac{s_d}{\sqrt{n}} ; \bar{d} + t_\alpha \frac{s_d}{\sqrt{n}} \right] = [-0,11 ; 0,31]$$

L'intervalle de confiance contient la valeur zéro. On peut conclure que les glycémies moyennes ne diffèrent pas significativement.

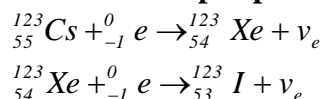
***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Question N° 1 :

Dans les 2 réactions de filiation, le nombre de protons diminue de 1 unité dans les noyaux successifs ; puisqu'il ne s'agit pas d'une émission β^+ , les transformations ne peuvent s'expliquer que par le **mécanisme de capture d'un électron périphérique** ; les réactions s'écrivent :



Le réarrangement électronique périphérique donne des **émissions de photons X**.

Question N° 2 :

Soit $t = 0$ l'instant de la préparation et a_0 l'activité de la préparation à prévoir ; au moment de l'injection, $t = 2$ heures l'activité doit être $a_i = 3,7$ MBq. La période de l'iode 123 est $T = 13$ heures

L'équation de décroissance $a_i = a_0 e^{-\ln 2 \frac{t}{T}}$ conduit à : **$a_0 = a_i e^{\ln 2 \frac{t}{T}} = 4,116$ MBq**

Question N° 3 :

a) – la masse m d'iode 123 se calcule par la relation : $m = \frac{M_A a T}{N_A \ln 2}$ dans laquelle $M_A = 123$ g.mmol⁻¹,

$a = 3,7.10^6$ Bq, $T = 13 \times 3600$ s. et $N = 6,02 \cdot 10^{23}$

On obtient **$m = 5,10 \cdot 10^{-11}$ g = 51pg**

b) – au temps $t = 5$ h, l'activité de la totalité de la dose injectée correspond à :

a (MBq) = $3,7 e^{-\ln 2 \frac{t}{T}} = 2,83$ MBq

Comme il n'est mesuré que 283 kBq, on en déduit que **le taux de captation de la thyroïde est 10 %**

Question N° 4 :

Si tout l'iode 123 (100%) avait été organifié donc immobilisé, 2 heures après la scintigraphie on

devrait avoir une activité égale à $283.10^3 e^{-\ln 2 \frac{2}{13}} = 254.10^3$ Bq.

Comme 60 % de l'iode 123 a été déplacé, on en déduit que 40% seulement est organifié, ce qui représente une activité, en kBq, de $254 \times 0,4 = 102$ kBq.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 1

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1) Comparaison de 2 moyennes appariées :

$$H_0 : \mu_{\text{diff}} = 0$$

$$H_0 : \mu_{\text{diff}} \neq 0$$

$$\bar{x}_{\text{diff}} = 1,78$$

$$s_d = 4,035$$

$$\text{ddl} = 11$$

$$t = 1,53 < 2,201$$

Les concentrations obtenues par les 2 méthodes ne diffèrent pas significativement.

2.1. Cas des ech. de patients

Comparaison de 2 moyennes appariées :

$$H_0 : \mu_{\text{diff}} = 0$$

$$H_1 : \text{surestimation moyenne du kit} > 0$$

$$\bar{x}_{\text{diff}} = 19,45$$

$$s_d = 12,05$$

$$\text{ddl} = 11$$

$$t = 5,592$$

$$t_{\text{seuil}} (\text{lu à } 10 \%) = 1,796$$

La surestimation du kit est significative

2.2. pente = - 0,0337

ordonnée à l'origine = 20,53

$$y = 20,53 - 0,0337 x$$

$$r = - 0,0327$$

$$\text{ddl} = 10$$

$$t = \frac{|r|\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$
$$= 0,103$$
$$t_{\text{seuil}} = 2,228$$

On ne met pas en évidence de relation entre la surestimation du kit et la concentration de référence.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 1

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

$$1) A_{\text{mol}} = \frac{\ln 2}{T} N_A = \frac{\ln 2}{12,3 \times 365,25 \times 24 \times 3600} \times 6,022.10^{23} = 1,08.10^{15} \text{ Bq.mol}^{-1}$$

2)

$$A_{\text{mol}} = \frac{\ln 2}{T} N_A = \frac{\ln 2}{60 \times 24 \times 3600} \times 6,022.10^{23} = 8,05.10^{16} \text{ Bq.mol}^{-1}$$

$$3) {}^3_1\text{H} \quad A_{\text{mol}} (\text{max}) = 6 A_{\text{mol}} = 6,45.10^{15} \text{ Bq.mol}^{-1}$$

$${}^{125}_{53}\text{I} \quad A_{\text{mol}} (\text{max}) = A_{\text{mol}} = 8,05.10^{16} \text{ Bq.mol}^{-1}$$

$$4) {}^3_1\text{H} \quad C_{\text{mol}} = \frac{37.10^9}{6,45.10^{15}} = 5,74.10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$$

$${}^{125}_{53}\text{I} \quad C_{\text{mol}} = \frac{37.10^9}{8,05.10^{16}} = 4,60.10^{-7} \text{ mol.L}^{-1}$$

$$5) {}^3_1\text{H} \quad m = \frac{18000 \times (284)}{60 \times 0,6 \times 6,45.10^{15}} = 2,20.10^{-11} \text{ g} = 22 \text{ pg}$$

$${}^{125}_{53}\text{I} \quad m = \frac{18000 \times (396)}{60 \times 0,6 \times 8,05.10^{16}} = 2,46.10^{-12} \text{ g} = 2,5 \text{ pg}$$

6) Il est préférable d'utiliser le produit marqué à ${}^{125}_{53}\text{I}$ car une même masse d'estradiol non marqué (étalon ou à doser) déplace plus facilement la molécule marquée des sites anticorps et entraîne une variation de signal plus importante.

On peut aussi considérer comme correcte une réponse telle que :

Il est préférable d'utiliser le produit marqué à ${}^{125}_{53}\text{I}$ car pour une même masse (nombre de molécules) d'estradiol, le signal est plus important avec ${}^{125}_{53}\text{I}$ qu'avec ${}^3_1\text{H}$.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 2

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

$$1) CL = \frac{\text{Dose}}{SSC_{0 \rightarrow \infty}}$$

Patient A :

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{0,45}{0,285} + \frac{0,62}{0,018} = 1,5789 + 34,44 = 36 \text{ mg.h/L}$$

$$CL = \frac{150}{36} = 4,16 \text{ L/h} \quad t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{0,018} = 38,5 \text{ h}$$

Patient B :

$$SSC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} = \frac{0,42}{0,26} + \frac{0,58}{0,0085} = 1,615 + 68,23 = 69,85 \text{ mg.h/L}$$

$$CL = \frac{150}{69,85} = 2,147 \text{ L/h} \quad t_{1/2\beta} = \frac{0,693}{0,0085} = 81,5 \text{ h}$$

Patient A : Volume du compartiment central :

$$V_1 = \frac{\text{Dose}}{A+B} = \frac{150}{0,45+0,62} = \frac{150}{1,07} = 140 \text{ L}$$

Constante d'élimination :

$$kel = \frac{CL}{V_1} = \frac{4,16}{140} = 0,0297 \text{ h}^{-1}$$

2) Le patient B présente une demi-vie de l'ordre de 2 fois plus longue que celle du patient A ce qui est lié à sa clairance 2 fois plus faible.

Or ce médicament (essentiellement éliminé par métabolisme hépatique) présente un coefficient d'extraction (E_H) faible ($CL \ll$ débit sanguin hépatique $\approx 1,2 \text{ L/min}$). Donc CL dépend surtout de la fraction libre plasmatique (f_u) et la clairance intrinsèque (CL_{int} , correspondant à l'affinité du médicament pour les systèmes enzymatiques impliqués et à l'activité de ces enzymes) :

$$CL \approx f_u \times CL_{int}$$

Il est peu probable que f_u du patient B soit inférieur à f_u du patient A (au contraire une augmentation de sa f_u est attendue compte tenu des perturbations biologiques (albumine diminuée). En revanche, ces perturbations biologiques peuvent témoigner d'une insuffisance hépatique chez le patient B responsable d'une diminution du CL_{int} et donc de CL, insuffisance hépatique d'autant plus probable chez ce patient B qu'il a un taux de complexe prothrombinique diminué.

3) Diminution de dose chez le patient B (clairance d'élimination plus faible) et ce d'autant plus que la fraction libre plasmatique du médicament doit être supérieure chez le patient B.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 3

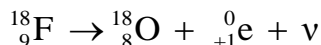
EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Question N° 1 :

Dans le processus β^+ , un proton du noyau de fluor est transformé en neutron : il y a donc transformation de ${}^{18}_9\text{F}$ en ${}^{18}_8\text{O}$ avec émission d'un positon ${}^0_{+1}e$ (émission β^+) et d'une particule ν appelée neutrino, neutre de masse nulle et n'interagissant pratiquement pas avec la matière.

On écrit :



Lors d'une désintégration β^+ , le positon émis dans le milieu perd de son énergie cinétique lors des collisions multiples et peut ensuite s'annihiler sur un électron : la dématérialisation produit 2 photons γ d'énergie 511 Kev ; cette émission électromagnétique est utilisée dans les gamma caméra à positons (mesure du temps de vol).

Question N° 2 :

La loi de décroissance de l'activité $a = a_0 e^{-\lambda t}$ est exponentielle : $\ln a$ varie donc linéairement en

fonction du temps t , avec comme coefficient directeur $-\lambda$: $-\lambda = \frac{\ln a_1 / a_2}{t_1 - t_2}$ □

$$\lambda = 0,00631 \text{ min}^{-1}$$

La période du fluor 18 est $T = \ln 2 / \lambda$, soit **$T = 110 \text{ min}$** .

Question N° 3 :

a) Désignons par $t = 0$ l'instant de la préparation et a_0 l'activité à prévoir, sachant qu'au moment de l'utilisation $t = 2,5 \text{ h} = 150 \text{ min}$, l'activité du ${}^{18}\text{FDG}$ doit être $a_t = 185 \text{ MBq}$. On a

$$a_t = a_0 e^{-\ln 2 \frac{t}{T}} \text{ d'où l'activité à prévoir : } a_0 = 185 e^{\ln 2 \frac{150}{110}} = \mathbf{476 \text{ MBq}}$$

b) La masse de ${}^{18}\text{FDG}$ injectée se calcule par la relation : $m = \frac{M_A}{N_A} \frac{aT}{\ln 2}$ dans laquelle $M_A = 181$

g, $a = 185 \cdot 10^6 \text{ Bq}$, $T = 6600 \text{ s}$ et $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

On obtient **$m = 5,3 \cdot 10^{-10} \text{ g}$**

Question N° 4 :

La loi d'atténuation du flux Φ du rayonnement en fonction de x l'épaisseur d'écran traversée s'écrit :

$$\Phi = \Phi_0 e^{-\mu x}$$

dans laquelle μ est le coefficient d'atténuation linéaire du plomb.

a) Si pour $x = 1 \text{ cm}$, on a $\Phi / \Phi_0 = 0,24$, on déduit la valeur de μ :

$$\mu = \frac{-\ln \Phi / \Phi_0}{x} = \mathbf{1,427 \text{ cm}^{-1}}$$

b) Il ne doit passer qu'une fraction de rayonnement $\Phi / \Phi_0 = 0,05$. L'épaisseur de plomb traversée doit être :

$$x = \frac{\ln \Phi_0 / \Phi}{\mu} = \mathbf{2,10 \text{ cm}}$$

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 3

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1)

$1/S \text{ } 10^6 \text{M}^{-1}$	$1/v_oA \text{ } 10^6 \text{mol}^{-1} \cdot \text{min} \cdot \text{mg}$	$1/v_oB \text{ } 10^6 \text{mol}^{-1} \cdot \text{min} \cdot \text{mg}$
0,5	0,175	0,25
0,4	0,15	0,20
0,3	0,125	0,16
0,2	0,1	0,12
0,1	0,075	0,08

Pour A : $V_{\max} = 20 \cdot 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$

$$K_m = 5 \times 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

Pour B : $V_{\max} = 25 \cdot 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$

$$K_m = 10 \cdot 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

2) A étant un inhibiteur non compétitif, seule la V_{\max} est modifiée et le K_m est celui obtenu en l'absence d'inhibiteur.

B étant un inhibiteur compétitif, seul le K_m est modifié et la V_{\max} est celle obtenue en l'absence de l'inhibiteur.

Donc, en absence d'inhibiteur, les valeurs de K_m et de V_{\max} sont les suivantes :

$$V_{\max} = 25 \cdot 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$$

$$K_m = 5 \cdot 10^{-6} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

3) Pour l'inhibiteur compétitif :

$$K_{ma} = K_m (1 + I/K_i)$$

$$1 + \frac{I}{K_i} = \frac{K_{ma}}{K_m} \rightarrow K_i = I = 10^{-6} \text{M}$$

- Pour l'inhibiteur non compétitif :

$$\frac{V_{\max}}{V_{\max a}} = \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) = \frac{25}{20} = 1,25 \rightarrow \frac{I}{K_i} = 0,25 \rightarrow K_i = 4 \cdot 10^{-6} \text{M}$$

$$4)a) k_{cat} = \frac{25 \cdot 10^{-6}}{(1 \cdot 10^{-3} / 25000)} = 625 \text{ min}^{-1}$$

b) k_{cat} ne change pas puisque $V_{\max} = k_{cat} (Et)$ ne change pas. Dans une inhibition compétitive pure seule la fixation du substrat est inhibée mais pas la catalyse.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 4

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1 - Les AS en U/mg sont de 0,02 pour l'homogénat; 0,5 pour le précipité redissous; et 8,5 pour l'éluat. Rendement de la purification = $(1020/1800) = 56,7 \%$. Facteur d'enrichissement = $8,5/0,02 = 425$.

2 - $V_o/V_{max} = 0,9 = a / (a + 1)$ avec a = concentration en substrat exprimée en unités Km ; soit $a = 9$ donc $S = 9Km = 2,7 \text{ mM}$

3 –

a) $V_o = 0,150 \text{ } \mu\text{mol/mL/min}$ soit $0,150 \text{ mmol/L/min}$ soit $0,5 \text{ Km/min}$ et $V_{max} = \frac{0,150}{0,9} = 0,166 \text{ mM/min}$

b) $(S) = 2,7 - 0,15 = 2,55 \text{ mM}$ ou $9 - 0,5 = 8,5 \text{ Km}$

c) $\frac{v}{v_o} = \frac{(8,5/9,5)}{(9/10)} = 0,9942$ soit v à 1 min = $99,42 \%$ de $v_o = 0,150 \times 0,9942 = 0,149 \text{ mM/min}$.

Commentaires : v_o n'est pratiquement pas modifiée donc la cinétique est linéaire et la mesure est correcte.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 4

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1)

- Sels de fer ou de zinc (voie orale) : diminution de la biodisponibilité des fluoroquinolones par chélation et un effet non spécifique sur la capacité d'absorption du tube digestif,
- Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium, de calcium), sels de zinc (voie orale) : diminution de l'absorption digestive,
- Forme comprimé de Didanosine : diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de VIDEX®).

2)

a) $CL = k \cdot V_D$ où $k = \ln 2 / T_{1/2}$ (temps de demi - vie) = $0,693/12 = 0,05775 \text{ h}^{-1}$

$CL = 0,0578 \times 1,7 \text{ L/kg} = 0,098 \text{ L} \times \text{h}^{-1} / \text{kg}$ soit # $6,9 \text{ L/h}$ pour un patient de 70 kg .

b) C_t , concentrations en cours de perfusion iv : $C_t = (R_0 / CL) \times (1 - e^{-kt})$ avec R_0 correspondant à la vitesse de perfusion (ici, 400 mg/h) et t le temps écoulé depuis le début de la perfusion.

A la fin de perfusion : $t = 1 \text{ h}$

$C_t = (400 / 6,9) \times (1 - e^{-0,0578})$ # $3,3 \text{ mg/L}$

3) Après la 9^{ème} administration, l'état d'équilibre des concentrations est atteint. En effet, le nombre d'administration (n) pour atteindre cet équilibre dépend du $T_{1/2}$ (12 h pour la péfloxacin) et de τ , l'intervalle entre les administrations (ici de 12 h).

Si l'on souhaite obtenir un état d'équilibre correspondant à 90% de la concentration maximale $n = 3,3 \times T_{1/2} / \tau$, soit 4 administrations dans le cas de la péfloxacin perfusée toutes les 12 heures .

Si l'on souhaite obtenir un état d'équilibre correspondant à 97% de la concentration maximale $n = 5 \times T_{1/2} / \tau$, soit 5 administrations.

Les concentrations maximales à l'état d'équilibre sont égales à la concentration maximale après la 1^{ère} perfusion multipliée par le facteur d'accumulation = $1 / (1 - e^{-k\tau})$

$= 1 / (1 - e^{-0,058 \times 12}) = 2$

soit $C_{\max, 9^{\text{ème}} \text{ perfusion}} = 2 \times 3,3 = 6,6 \text{ mg/L}$

4) Si $T_{1/2} \text{ cirrhotique} = 4 \times T_{1/2} \text{ moyenne} (\Leftrightarrow k_{\text{cirr}} = k_{\text{moy}}/4 = 0,0583/4 = 0,0144 \text{ h}^{-1})$ avec $V_{D \text{ cirr}} = V_{D \text{ moy}} \Rightarrow CL_{\text{cirr}} = CL_{\text{moy}}/4$ # $6,9/4$ # $1,7 \text{ L}$ pour un patient de 70 kg

$C_t = (400 / 1,7) \times (1 - e^{-0,0144 \times 1})$ # $3,4 \text{ mg/L}$ (Remarque : la concentration est très peu différente de celle d'un patient non cirrhotique car la durée de perfusion est si courte – par rapport à la demi-vie de la molécule – que les concentrations en fin de perfusion sont plus dépendantes du volume de distribution que de la clairance).

5) Oui, la péfloxacin déméthylée (ou norfloxacin) est un composé possédant une activité antibiotique ; c'est d'ailleurs le principe actif de Noroxine®.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 5**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD****PROPOSITIONS DE REPONSES****Question 1 :**Calcul de v_1 :

10 mL de solution M apporte 10 mmol.

 V_1 mL de solution M apporte V_1 mmol.

Volume total = 100 mL.

$$|NH_3| = \frac{10}{100}$$

$$|NH_4^+| = \frac{v_1}{100}, \text{ le recul d'équilibre est total.}$$

$$[NH_3]_{eq} = [NH_3]_{total} \quad [NH_4^+]_{eq} = [NH_4^+]_{total}$$

$$pH = pKa + \log \frac{|NH_3|}{|NH_4^+|}$$

$$pH = pKa + \log \frac{|NH_3|}{|NH_4^+|}$$

$$pH = pKa + \log \frac{10}{v_1}, \quad \log \frac{10}{v_1} = -0,25, \quad \frac{10}{v_1} = 0,562$$

$$\underline{v_1 = 17,78 \text{ mL}}$$

Calcul de v_2 N_2 mL de solution M apporte N_2 mmol.

Volume total 100 mL

$$|NH_3| = \frac{10 - v_2}{100}$$

$$|NH_4^+| = \frac{v_2}{100}$$

$$pH = pKa + \log \frac{10 - v_2}{v_2}, \quad \log \frac{10 - v_2}{v_2} = -0,25, \quad \frac{10 - v_2}{v_2} = 0,562$$

$$\underline{v_2 = 6,4 \text{ mL}}$$

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 5 (suite)

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Question 2 :

- Pour le tampon T₁

Les formes ammoniacales apportées sont 10 mmol de NH₃ et 17,78 mmol de NH₄⁺Cl⁻. Le volume est de 100 mL.

$$\text{Molarité du tampon T}_1 = |\text{NH}_3| + |\text{NH}_4^+| = \frac{10}{100} + \frac{17,8}{100} = 0,278 \text{ M}$$

- Pour le tampon T₂ :

Tout ce qui est ammoniacal est apporté par les 10 mmol de NH₃

$$\text{Molarité du tampon T}_1 = \frac{10}{100} = 0,10 \text{ M}$$

Question 3 :

- Tampon T₁ :

Formes en solution NH₃, NH₄⁺ et Cl⁻

$$[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+] + [\text{Cl}^-] = 0,10 + 2 \times 0,178 \\ = 0,456 \text{ Osmol.L}^{-1}$$

$$= 456 \text{ mOsmol.L}^{-1}$$

- Tampon T₂ :

$$[\text{Cl}^-] = \frac{6,4}{100} = 0,064 \text{ M}$$

$$[\text{NH}_3] + [\text{NH}_4^+] + [\text{Cl}^-] = 0,10 + 0,064 = 0,164 \text{ Osmol.L}^{-1} \\ = 164 \text{ mOsmol.L}^{-1}$$

$$\text{ou } |\text{NH}_3| + |\text{NH}_4^+| = 0,359 + 2(0,0641) = 0,164 \text{ Osmol.L}^{-1}$$

Question 4 :

Ces tampons T₁ et T₂ de pH = 9,00 sont inutilisables à pH = 6,00.

Le domaine tampon d'un tampon ammoniacal est compris entre 8,25 et 10,25.

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 5 (suite)

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

Question 5 :

Le tampon T_1 contient :

0,1 mmol de NH_3 par mL

et 0,178 mmol de NH_4^+ par mL.

La solution chlorhydrique de $\text{pH} = 2,00$ contient 0,1 mmol de H_3O^+ dans les 10 mL.

On veut $\text{pH} = 8,75$ soit x mL le volume de T_1 utilisé

$$\text{pH} = 8,75 = 9,25 + \log \frac{0,1x - 0,1}{0,178x + 0,1}$$

$$x = 3,0 \text{ mL}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

PARTIE A

1. La surface d'un pic chromatographique est proportionnelle à la quantité de soluté injectée. Pour que la surface du pic A soit proportionnelle à la concentration de la solution étalon, cela implique que :

- a) les volumes de phase organique dans chaque tube soient identiques (10 mL).
- b) les volumes de phase organique injectés soient rigoureusement les mêmes.

2. La surface observée correspond à 15 mg.L^{-1} dans l'extractum, dans l'hypothèse où le volume injecté est toujours le même. Le volume de solvant organique utilisé ici étant de 5 mL, la quantité de A correspondante est de $7,5 \mu\text{g}$. Ces $7,5 \mu\text{g}$ étaient contenus dans 0,5 mL de soluté buvable.

Concentration en A du soluté buvable :

$$C = 15 \text{ mg.L}^{-1}$$

Les hypothèses qui doivent être faites sont :

- L'excipient du soluté buvable n'induit pas d'effet de matrice et
- le rendement de l'extraction est le même pour la solution aqueuse étalon et le soluté buvable.

PARTIE B

1) Pour que les deux solutés soient correctement séparés, la Résolution R doit être $\geq 1,5$
Hypothèses : les deux pics sont gaussiens et d'égale importance.

Il y a 3 propositions de réponse :

* proposition 1 :

$$R = \frac{t_{R_B} - t_{R_A}}{\frac{\omega_A}{2} + \frac{\omega_B}{2}} \quad \frac{\omega_A}{2} = 2\sigma_A \quad \sqrt{N} = \frac{t_{R_A}}{\sigma_A}$$

$$\Rightarrow R = \frac{\sqrt{N}(t_{R_B} - t_{R_A})}{2(t_{R_A} + t_{R_B})}$$

$$1,5 = \frac{\sqrt{N}}{2} \quad \frac{4,1 - 3,5}{4,1 + 3,5}$$

$$3 \times \frac{7,6}{0,6} = \sqrt{N} = 38$$

$$N = 1444$$

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 5 (suite)

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

* proposition 2 :

$$R = \frac{\frac{d_{R_B} - d_{R_A}}{2}}{\frac{\omega_A}{2} + \frac{\omega_B}{2}} \text{ avec } N = 16 \frac{d_{R_A}^2}{\omega_A^2} = 16 \frac{d_{R_B}^2}{\omega_B^2}, \quad \frac{\omega_A}{2} = \frac{2d_{R_A}}{\sqrt{N}}$$

$$\frac{\omega_B}{2} = \frac{2d_{R_B}}{\sqrt{N}} \quad ; \quad \text{ou bien} \quad \sqrt{N} = \frac{d_R}{\sigma} \text{ avec } \omega = 4\sigma$$

$$R = \frac{(d_{R_B} - d_{R_A})\sqrt{N}}{2(d_{R_B} + d_{R_A})}$$

$$\text{L'efficacité minimale doit donc être } R = \frac{0,6}{15,2} \sqrt{N} \geq 1,5$$

$$\sqrt{N} \geq 38 \quad N \geq 1444$$

* proposition 3 :

$$R = \frac{\sqrt{N}}{2} \quad \frac{\alpha - 1}{\alpha + 1} \quad \frac{\bar{k}}{1 + \bar{k}}$$

$$\alpha = \frac{d_{R_B} - d_0}{d_{R_A} - d_0} = \frac{3,1}{2,5} = 1,24$$

$$\bar{k} = \frac{k_A + k_B}{2} = \frac{\frac{d_{R_A} - d_0}{d_0} + \frac{d_{R_B} - d_0}{d_0}}{2}$$

$$= \frac{2,5 + 3,1}{2} = 2,8$$

$$2R \frac{(\alpha + 1)}{(\alpha - 1)} \frac{(1 + \bar{k})}{\bar{k}} = \sqrt{N}$$

$$\sqrt{N} \geq 3 \left(\frac{2,24}{0,24} \right) \left(\frac{3,8}{2,8} \right) = 38$$

$$N \geq 1443$$

***Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent.

Exercice 5 (suite)

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2008-2009 ZONE SUD

PROPOSITIONS DE REPONSES

2) Un soluté n'ayant aucune affinité pour la phase stationnaire a pour temps de rétention t_0 tel que $d_m = v_{\text{papier}} \cdot t_0$

$$t_0 = \frac{1,0}{0,25} = 4,0 \text{ min}$$

Vitesse linéaire de la phase mobile : $L = \mu t_0$, L = longueur de la colonne.

$$\mu = \frac{L}{t_0} = \frac{10}{4} = 2,5 \text{ cm.min}^{-1}$$

3) $d_R = d_m (1 + k)$ k = facteur de rétention

$$d_{R_A} = 3,5 = 1(1 + k_A) \Leftrightarrow k_A = 2,5$$

$$d_{R_B} = 4,1 = 1(1 + k_B) \Leftrightarrow k_B = 3,1$$

$$\text{sélectivité } \alpha = \frac{k_B}{k_A} = 1,24$$

On peut aussi éventuellement utiliser la relation :

$$\text{sélectivité } \alpha = \frac{d_{R_B} - d_m}{d_{R_A} - d_m} = 1,24$$

***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.