

Un adulte de 60 kg a ingéré une dose létale de méthanol (50 mL). Le méthanol est métabolisé en formaldéhyde, composé responsable de la toxicité, par l'ADH. De l'éthanol est alors administré comme antidote permettant l'élimination du méthanol.

- 1) Expliquer le mécanisme d'action le plus probable de l'éthanol en justifiant votre réponse.
- 2) Calculer la concentration molaire en méthanol dans le secteur liquidien de l'organisme (eau corporelle totale) en considérant que le secteur liquidien représente 60% du poids chez l'adulte. (densité du méthanol = 0.791g/mol et poids moléculaire du méthanol = 32 g/mol)

Exprimez cette concentration en unité Km (Km de l'ADH pour le méthanol = 10 mM)

- 3) Calculer la concentration en éthanol (éthanol absolu, 100%) exprimée en unité Ki permettant de réduire l'activité enzymatique de l'ADH pour le méthanol à 3% de l'activité obtenue sans éthanol. On considérera que les conditions dans l'organisme sont assimilables à des conditions de vitesse initiales.
- 4) Le Ki pour de l'ADH pour le méthanol étant de 1mM, calculer le volume d'éthanol en mL a administrer. (densité de l'éthanol = 0.789 g/ml, poids moléculaire éthanol = 46 g/mol)

Aide probablement non fournie le jour du concours: utiliser l'équation de HMM avec et sans éthanol

Proposition de réponse note sur 20 points

- 1) Du fait de l'homologie de structure entre le méthanol (CH_3OH) et l'éthanol ($\text{CH}_2\text{-CH}_3\text{OH}$) qui est son homologue supérieur il est pratiquement certain que ces deux composés se comportent comme des **inhibiteurs compétitifs l'un vis-à-vis de l'autre** pour l'Alcool Deshydrogénase (ADH). En se fixant sur le même site, la liaison de l'un exclue l'autre. Plus il aura d'éthanol moins il se fixera de méthanol. Ainsi l'éthanol empêchera la transformation du méthanol en formaldéhyde toxique. (2 points)
- 2) 50 mL de méthanol font $50 \times 0.791 = 39.55$ g de méthanol dans un volume de distribution de 60 kg soit $60 \times 0.6 = 36$ L.
Conc massique méthanol = $39.55/36 = 1.099$ g/L soit conc molaire = $1.099/32 = 34.33$ mM
Pour un K_m de 10 mM **[Méthanol] = 3,43.. K_m** (3 points)

3) (12 points)

OPTION 1 En appliquant l'équation de HMM

$$V_o = V_m \frac{S}{K_m + S} \text{ en présence de méthanol seul } V_o = V_m \cdot \frac{3,43 \cdot K_m}{K_m + 3,43 \cdot K_m} \text{ (a) (1 point)}$$

En présence d'éthanol qui agit comme un inhibiteur compétitif seul le K_m est affecté, diminution de l'affinité de l'ADH pour le méthanol $K_m \text{ app} = K_m(1+I/K_i)$. La V_{max} n'est pas affectée. D'où l'équation suivante (3 points)

$V_o = V_m \cdot \frac{S}{K_m \text{ app} + S}$ la concentration en méthanol est alors exprimée en nombre de K_m et $K_m \text{ app}$ remplacé par $K_m(1+I/K_i)$

$$V_o = V_m \cdot \frac{3,43 \cdot K_m}{K_m(1+I/K_i) + 3,43 \cdot K_m} \text{ (b) (1 point) avec } V_o = 0.03 \cdot V_o$$

On fait le rapport des équations a et b : (2 points)

$$\frac{V_o}{V_{oi}} = \frac{V_m \cdot \frac{3,43 \cdot K_m}{K_m + 3,43 \cdot K_m}}{V_m \cdot \frac{3,43 \cdot K_m}{K_m(1 + I/K_i) + 3,43 \cdot K_m}}$$

On simplifie par V_m , factorise par K_m pour obtenir :

$$\frac{V_o}{V_{oi}} = \frac{1 + \frac{I}{K_i} + 3,43}{1 + 3,43}$$

(2 points)

On remplace V_{oi} par $0.03V_o$ et on obtient $I/K_i = 142$ soit **[I] = 143.Ki** (3 points)

OPTION 2 vous connaissez la formule du % d'inhibition pour un inhibiteur compétitif

$$\frac{V_o - V_i}{V_o} = \frac{[I]}{[I] + K_i(1 + \frac{[S]}{K_m})} \text{ mais attention dans cas le \% d'inhibition est de 0.97 !!}$$

S est la concentration en méthanol et K_m celui du méthanol

$$0.97 = \frac{I}{I + K_i \left(1 + \frac{34.33}{10}\right)}$$

On obtient ainsi $0.03 I = 4.3 \cdot K_i$ et de la même façon **soit $[I] = 143 \cdot K_i$**

- 4) Pour $K_i = 1 \text{ mM}$ on obtient $[I] = 143 \text{ mM}$

Nombre de mole d'éthanol dans les 36 litres de volumes de distribution :

$36 \times 143 \cdot 10^{-3} = 5.148$ mole connaissant le PM de l'éthanol à 46 g/mol cela fait 236.8 gr

d'éthanol à administrer et compte tenu de la densité de 0.789 **cela fait 300.1 mL d'éthanol pure à administrer. (3 points)**