**EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR**

#### 21 Septembre 2016

**ÉPREUVE D’EXERCICES**

## Cotation 200 points - Durée 2 h- 5 exercices

# **EXERCICE N° 1 (40 points)**

4 substances pharmacologiques ont été testées afin de déterminer leur affinité pour des récepteurs noradrénergiques. Les résultats de l’étude de compétition/déplacement avec ces 4 substances sont présentés dans le tableau ci-dessous.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | A | B | C | D |
| Ki (nM) | R. Alpha 1 | 300 | >106 | >106 | >5000 |
| R. Alpha 2 | 150 | >106 | 1 | 2 |

**QUESTION 1 :** Expliquez succinctement le principe d’une expérience de compétition/déplacement ?

**QUESTION 2 :** Analysez et comparez les propriétés des molécules A, B, C et D

L’effet des 4 substances pharmacologiques est ensuite évalué chez le rat sur leur capacité à moduler l’activité électrique des neurones noradrénergiques situés dans le locus coeruleus. La noradrénaline, ligand endogène des récepteurs adrénergiques, est utilisée ici comme contrôle positif.



**QUESTION 3 :** A partir des courbes ci-dessus, donnez les paramètres pharmacologiques caractérisant chaque molécule. Comparez les molécules A et D.

**QUESTION 4 :** Quelle(s) hypothèse(s) pouvez-vous formuler quant à la nature des molécules B et C ?

Afin de préciser la nature de la molécule C, des expériences sont réalisées comparant les effets de la noradrénaline seule ou en présence de C sur l’inhibition de la décharge des neurones noradrénergiques. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **CE50** |
| **Noradrénaline** | 7. 10-5 M |
| **Noradrénaline + molécule C (10-7 M)** | 9. 10-5 M |
| **Noradrénaline + molécule C (10-6 M)** | 3. 10-4 M |
| **Noradrénaline + molécule C (10-5 M)** | 7. 10-4 M |

**QUESTION 5 :** Qu’en concluez vous ? Justifiez votre réponse

**QUESTION 6 :** Quel paramètre pouvez-vous déterminer à l’aide des données fournies dans le tableau. Pouvez-vous donnez un ordre de grandeur de ce paramètre ?

# **EXERCICE N° 2 (40 points)**

La surveillance du VIH et du sida en France font partie des missions de l’Institut nationale de veille sanitaire (INVS). La surveillance du VIH permet de décrire les personnes chez qui une sérologie du VIH s’avère positive, quel que soit leur stade clinique, tandis que la surveillance du sida permet de décrire la population des personnes au stade le plus avancé de la maladie, qui, soit sont en échec thérapeutique, soit n'ont pas bénéficié d'un dépistage du VIH ou d'un traitement antirétroviral avant de développer un sida.

Tous les tests seront effectués au risque α de 5%.

|  | *2003* | *2004* | *2005* | *2006* | *2007* | *2008* | *2009* | *2010*  | *2011*  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Féminin* | 1876 | 2071 | 1995 | 1803 | 1723 | 1709 | 1570 | 1603 | 1180 |
| *Masculin* | 2546 | 2937 | 3176 | 3154 | 3195 | 3268 | 3160 | 3197 | 2438 |
| *Total* | 4422 | 5008 | 5171 | 4957 | 4918 | 4977 | 4730 | 4800 | 3618 |

Tableau 1. Nombre de personnes porteuses du VIH par année et par sexe (source INVS)

**Question 1** : Le sexe a-t-il une influence sur le nombre de cas de VIH diagnostiqués par année ?

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *2003* | *2004* | *2005* | *2006* | *2007* | *2008* | *2009* | *2010* | *2011* |
| 1 509 | 1 405 | 1 363 | 1 173 | 1 004 | 1 038 | 931 | 951 | 524 |

Tableau 2. Nombre de cas de sida diagnostiqués par année (source INVS)

**Question 2** :

Le nombre de cas de sida diagnostiqués par année est en diminution depuis 2003. Cette diminution est-elle linéaire en fonction des années ?











# **EXERCICE N° 3 (40 points)**

Une étude[[1]](#footnote-1) a inclus 1249 femmes à haut risque de cancer du sein (présence d’antécédents familiaux), suivies régulièrement par IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique). Le but était de voir l’intérêt d’un examen mammographique chez ces patientes.

Au total, les auteurs disposaient de données de 1977 examens mammographiques et 1957 IRM, réalisés au sein d’un service clinique.

Un total de 45 cancers ont été diagnostiqués, dont 43 ont été détectés par IRM et 14 à la fois par IRM et mammographie.

Un diagramme de flux présente la répartition des effectifs :

**Question 1** : Donner les tableaux de contingences pour les croisements entre :

 - détection par mammographie et présence d’un cancer

 - détection par IRM et présence d’un cancer

**Question 2** : Calculer la sensibilité et la spécificité des deux examens

**Question 3** : Calculer les valeurs prédictives positives des deux examens. A quelle population ces résultats sont-ils généralisables

**Question 4** : Dresser le tableau de contingence pour le croisement des deux examens chez les femmes ayant eu un cancer diagnostiqué

**Question 5** : Conclure

- sur l’intérêt de la mammographie

 - en soulignant une limite de l’étude

# **EXERCICE N° 4 (40 points)**

Lors de la mise au point d’un dosage de la sérotonine (S) par HPLC à polarité de phases inversée, on étudie sa séparation avec un étalon interne : la n-méthyl-sérotonine (NMS). On choisit pour cela une phase mobile binaire : eau/acétonitrile. Des essais préliminaires ont montré l’existence de relations linéaires entre le log du facteur de rétention k de chaque composé et le % d’acétonitrile (X) de la phase mobile :

Pour S : log kS = (-6,075.10-3) X + 1,3283

Pour NMS : log kNMS = (-0,0107) X + 1,5235

**Question 1** : Calculer les facteurs de rétention de S et NMS respectivement pour X égal à 30 et 70% d’acétonitrile. Quel est l’ordre d’élution des composés dans les 2 conditions ?

**Question 2** :

Calculer, toujours pour les 2 phases mobiles étudiées, les sélectivités α.

On suppose que l‘efficacité de la colonne chromatographique reste inchangée en fonction du % d’acétonitrile de la phase mobile.

**Question 3** : Calculer alors, le rapport des résolutions (R = Rs70%/Rs30%) entre les deux composés pour ces deux phases mobiles. En déduire la phase mobile optimum pour la meilleure séparation entre S et NMS.

**Question 4** :

Calculer quel % d’acétonitrile conduirait, *a contrario*, à une co-élution de S et NMS.

 **Question 5** : Dans le cas d’une co-élution entre le produit à doser et son étalon interne comme indiqué en question 4, en imaginant qu’on ne puisse changer ce % d’acétonitrile ainsi que de colonne, quelle stratégie très simple doit-on envisager pour réaliser le dosage de S ?

# **EXERCICE N° 5 (40 points)**

**ATTENTION BESOIN de PAPIER MILLIMETRE**

L’étude cinétique de l’activité dans les conditions conventionnelle de vitesse initiale d’une enzyme michaellienne en fonction de la concentration en substrat [S], en présence de concentrations fixées (I) = 3,0 10-3 M d’un inhibiteur compétitif (A) et d’un inhibiteur non compétitif (B) est réalisée. Chaque expérience est réalisée avec 1 mg d’enzyme pure. La masse moléculaire de l’enzyme est de 60 kDa.

Les résultats de cette étude sont donnés dans le tableau suivant :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| [S] mM | Vo (A) µmol/L/min | Vo (B) µmol/L/min |
| 10 | 23,81 | 20 |
| 8 | 22,22 | 19,05 |
| 5 | 18,52 | 16,67 |
| 4 | 16,67 | 15,38 |
| 2 | 11,11 | 11,11 |
| 1 | 6,67 | 7,14 |

**Question 1** :

Déterminer graphiquement par une représentation de lineweaver burk KMapp et Vmaxapp du système enzyme-substrat en présence de chacun des inhibiteurs A et B.

**Question 2** :

Déterminer les Km et Vmax en l’absence de tout effecteur.

**Question 3** :

Calculer les constantes de dissociation des complexes EI pour chacun des 2 inhibiteurs.

Calculer la constante catalytique (kcat) de l’enzyme en absence d’inhibiteur.

Sans la calculer commenter et justifier ce que devient cette valeur en présence de l’inhibiteur A et de l’inhibiteur B.

1. Lo, G., Scaranelo, A. M., Aboras, H., Ghai, S., Kulkarni, S., Fleming, R., ... & Crystal, P. (2017). Evaluation of the Utility of Screening Mammography for High-Risk Women Undergoing Screening Breast MR Imaging. Radiology. [↑](#footnote-ref-1)