

**EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR**  
**7 Septembre 2017**

**ÉPREUVE D'EXERCICES**

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

**EXERCICE N° 1 (40 points)**

Un principe actif est administré chez un patient sous forme d'un comprimé de 500 mg. La biodisponibilité par voie orale du comprimé est de 85%.

L'équation des concentrations plasmatiques en fonction du temps est la suivante :

$C(t) = -3 e^{-0,8t} + 3 e^{-0,12t}$  avec C en mg/L et t en heures

La fraction libre plasmatique est de 75 %. Au bout de 48 heures, 350 mg du principe actif est retrouvé sous forme inchangée dans les urines.

Chez ce patient, la clairance de la créatinine est estimée à 120 mL/min et le débit sanguin hépatique est de 90 L/h.

**QUESTION 1** : Déterminez l'aire sous la courbe à l'infini :  $AUC_{0-\infty}$

**QUESTION 2** : Déterminez la clairance totale d'élimination

**QUESTION 3** : Déterminez le volume de distribution

**QUESTION 4** : Déterminez la clairance rénale et la clairance non rénale de ce principe actif

**QUESTION 5** : Quel (s) est (sont) le(s) mécanisme(s) subi(s) par le principe actif au niveau rénal ?

**QUESTION 6** : Quelle sera la concentration plasmatique moyenne si ce principe actif est administré en doses répétées toutes les 12 h ?

## EXERCICE N° 2 (40 points)

On dispose de l'isotope radioactif  ${}_{11}^{24}\text{Na}$ , c'est un radioélément  $\beta^-$  qui a une période radioactive d'environ 15 heures, dont la masse nucléaire est de 23.991 u et la masse molaire voisine de 24 g.mol<sup>-1</sup>.

Au cours de sa désintégration radioactive, il forme un noyau fils X de masse 23.985 u.

**QUESTION 1 :** Donner la composition du noyau de sodium  ${}_{11}^{24}\text{Na}$

**QUESTION 2 :** Ecrire son équation de désintégration et identifier le noyau X. (donner son nom, son numéro atomique et son nombre de masse).

**QUESTION 3 :** Déterminer l'énergie libérée au cours de cette désintégration en Mev et en J.

**QUESTION 4 :** Déterminer la constante radioactive,  $\lambda$ , de cet élément.

**QUESTION 5 :** L'échantillon dont on disposait avait une masse de 2.6 g. Au bout de combien de temps ne reste-t-il plus que 0.2 g de  ${}_{11}^{24}\text{Na}$

**QUESTION 6 :** Calculer, en Joule, l'énergie totale qui a été libérée pendant cette durée

**QUESTION 7 :** Cet échantillon est conservé dans un pilulier de plexiglas, lui-même enfermé dans une armoire en aluminium. Les laborantins travaillant dans cette pièce sont-ils susceptibles de recevoir des émissions dues à ce radioélément, ou sont-ils hors de tout danger ? Justifier votre réponse

## DONNEES :

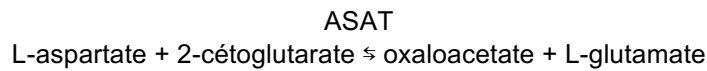
$h = 6,63 \cdot 10^{-34}$  J.s.  $c = 3 \cdot 10^8$  m.s<sup>-1</sup> ; 1 MeV = 1,6 · 10<sup>-13</sup> J. ; 1 u = 1,66 · 10<sup>-27</sup> kg ; 1 u = 931.5 Mev.c<sup>-2</sup> ;  $m_e = 5.5 \cdot 10^{-4}$  u (masse de l'électron).

## Extrait du Tableau périodique

Numéro atomique: 6 C Symbole de l'élément																												
Principaux nombres d'oxydation: (Le plus fréquent est en gras)																												
Nom: Carbone																												
Masse atomique																												
Électronégativité																												
(2c): deux électrons célibataires																												
(3p): trois paires d'électrons																												
1 1 H Hydrogène	2 4 Li Lithium	3 9 Be Béryllium	4 11 Na Sodium	5 12 Mg Magnésium	6 13 Al Aluminium	7 14 Si Silicium	8 15 P Phosphore	9 16 S Soufre	10 17 Cl Chlore	11 18 Ar Argon	12 19 K Potassium	13 20 Ca Calcium	14 21 Sc Scandium	15 22 Ti Titane	16 23 V Vanadium	17 24 Cr Chrome	18 25 Mn Manganèse	19 26 Fe Fer	20 27 Co Cobalt	21 28 Ni Nickel	22 29 Cu Cuivre	23 30 Zn Zinc	24 31 Ga Gallium	25 32 Ge Germanium	26 33 As Arsenic	27 34 Se Sélénium	28 35 Br Brome	29 36 Kr Krypton

### EXERCICE N° 3 (40 points)

L'activité enzymatique de l'aspartate aminotransferase dans le sérum est dosée selon le principe réactionnel suivant :



L'absorbance du  $\text{NADH,H}^+$  est mesurée à 340 nm (coefficient d'absorbance molaire du  $\text{NADH,H}^+$  =  $6300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ).

Protocole opératoire : Température  $37^\circ\text{C}$ , pH 7,65.

Dans une cuve en quartz (trajet optique de 0,5 cm):

Etape 1 introduire le réactif R1 (1,2 mL contenant entre autres du phosphate de pyridoxal) et le sérum (0,1 mL)

Etape 2 homogénéiser puis attendre 2 min

Etape 3 ajouter le réactif R2 (0,2 mL)

Etape 4 après un temps de latence (30 secondes), l'absorbance est lue en continu à 340 nm pendant 2 minutes. La variation d'absorbance lue est, pendant ces deux minutes, en valeur absolue, de 0,16.

- QUESTION 1 :**
- a- que contient R1 (justifier) ?
  - b- comment s'appelle et à quoi sert l'étape 2 ?
  - c- que contient R2 (justifier) ?
  - d- justifier le choix de la longueur d'onde et indiquer le sens de la variation de l'absorbance

**QUESTION 2 :** Quelle expérience préalable l'opérateur doit avoir réalisée afin que la mesure effectuée soit valide ?

**QUESTION 3 :** Donner la formule générale permettant de calculer l'activité enzymatique dans la cuve réactionnelle et calculer la vitesse initiale en mol/L/min dans la cuve.

**QUESTION 4 :** En déduire la concentration catalytique (en U/L et en nkat/L) de l'ASAT dans le sérum.

La méthode est adaptée sur un automate dans un laboratoire de biologie médicale. Les sérums de deux patients sont analysés. La cuve fait 0,6 cm de large, les volumes de R1 et R2 sont respectivement de 140  $\mu\text{L}$  et 40  $\mu\text{L}$  et la prise d'essai de sérum est de 20  $\mu\text{L}$ .

Les variations d'absorbance lues, pendant la durée d'incubation de 1 minute, sont de 0.26 et 0 pour les sérums S1 et S2. A noter que l'automate ne rend pas de résultat pour S2 mais un message d'alarme.

**QUESTION 5 :** Donner la concentration catalytique en nkat/L des sérums S1 et S2 et commenter le message d'alarme de l'automate. Comment faire pour obtenir un résultat pour S2 ?

## EXERCICE N° 4 (40 points)

L'Exacyl (acide tranexamique) est un médicament antifibrinolytique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

Formule brute :  $C_8H_{15}NO_2$

Formule développée :  $NH_2-CH_2-C_6H_{10}-COOH$  (en abrégé :  $NH_2-R-COOH$ )

$pK_{a1}$  ( $COOH/COO^-$ ) = 4,6

$pK_{a2}$  ( $NH_3^+/NH_2$ ) = 10,2

**QUESTION 1 :** Construisez le diagramme de prédominance des espèces de l'acide tranexamique. Vous indiquerez quelle espèce prédomine à  $pH = 7,0$  (vous utiliserez l'écriture abrégée)

**QUESTION 2 :** L'Exacyl se présente sous forme d'ampoules injectables de 0,5g d'acide tranexamique pour une ampoule de 5mL. Calculer le pH d'une solution injectable d'Exacyl.

En prévision d'un contrôle qualité des ampoules chez l'industriel par une technique titrimétrique, un dosage est réalisé à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 0,5 M + hélianthine. L'hélianthine est un indicateur coloré qui présente une zone de virage vers  $pH = 4$ .

**QUESTION 3 :** Ecrire la réaction de titrage en précisant la fonction chimique qui est titrée.

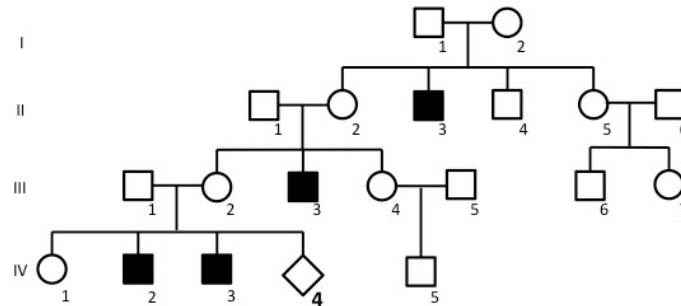
**QUESTION 4 :** Pour préparer 500mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5M, on utilise un litre du réactif acide chlorhydrique concentré. Sur l'étiquette de la bouteille, on lit « Acide chlorhydrique ;  $MM = 36,5g.mol^{-1}$  ;  $d = 1,19$  ; 37% (m/v) »

- i. Calculer la concentration molaire de l'acide chlorhydrique concentré
- ii. Indiquer comment préparer 500mL de réactif titrant à la concentration de 0,5M ? Vous préciserez l'ordre d'ajout des réactifs.

**QUESTION 5 :** En vue du dosage, on introduit dans un Bécher le contenu de 5 ampoules d'Exacyl et on prélève exactement 5mL (teneur théorique de 500mg d'acide tranexamique par ampoule) que l'on dilue dans un autre Bécher avec 15mL d'eau. Lors du dosage par l'HCl 0,5M, la chute de burette du réactif titrant est de 6,2mL pour observer le titrage de l'indicateur coloré. Le lot d'ampoule est-il conforme à +/- 5% ?

**EXERCICE N° 5 (40 points)**

Ci-dessous est représenté le pédigrée d'une famille présentant une malformation bénigne mais douloureuse de l'articulation de la hanche

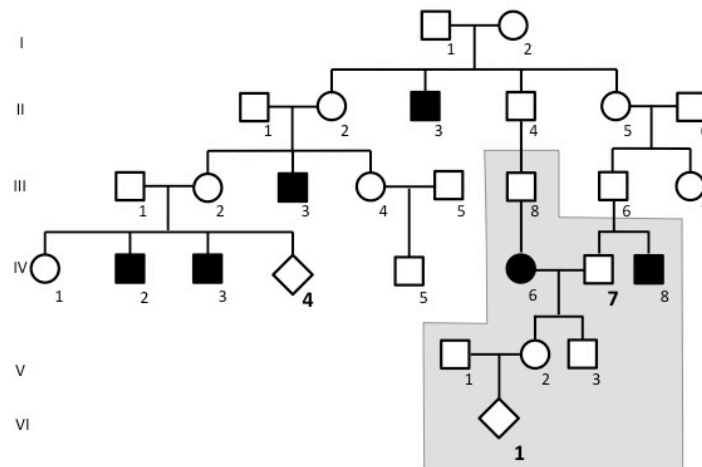


**QUESTION 1 :** A l'aide d'une analyse détaillée de cet organigramme définissez si l'allèle responsable de ce phénotype est d'hérédité récessive ou dominante et s'il est porté par un autosome ou non. Si plusieurs hypothèses sont possibles indiquez la plus probable.

**QUESTION 2 :** En réfléchissant par rapport à l'hypothèse la plus probable déterminez la probabilité pour que l'individu IV-4 soit atteint de cette malformation

- 2a-** si c'est un garçon
- 2b-** si c'est une fille.

Une étude plus poussée menée par une enquête familiale conduit à découvrir une autre branche, ajoutée dans l'organigramme ci-dessous.



**QUESTION 3 :** A la vue de ces nouvelles informations vos déductions précédentes sont-elles modifiées ? Si oui que proposez-vous comme nouvelle possibilité la plus probable ?

**QUESTION 4 :** Quelles sont dans ce cas les probabilités d'être atteint si IV-4 est

- 5a-** une fille
- 5b-** un garçon

**QUESTION 5 :** Quelle probabilité à l'individu IV-7 d'être hétérozygote ?

**QUESTION 6 :** Quelle probabilité à l'individu VI-1 d'être hétérozygote ?