

ÉPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR

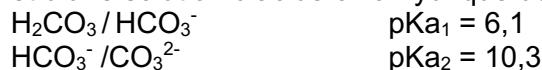
3 SEPTEMBRE 2020

ÉPREUVE D'EXERCICES

Cotation 200 points - Durée 2 h- 5 exercices

EXERCICE N° 1 (40 points)

On dispose d'une solution de carbonate acide de sodium (NaHCO_3) de concentration 0,5 M et d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration 0,2 M.



QUESTION N°1 :

Quel est le pH de la solution de carbonate acide de sodium de concentration 0,5M ?

On souhaite préparer 100 mL une solution tampon de pH = 6,8.

Dans une fiole jaugée de 100 mL, on introduit à l'aide d'une burette 20 mL de la solution de carbonate acide de sodium de concentration 0,5 M.

QUESTION N°2 :

Quels sont les volumes de solution d'acide chlorhydrique de concentration 0,2 M et d'eau à ajouter pour préparer 100 mL une solution tampon de pH = 6,8 ?

QUESTION N°3 :

Quelle est la molarité de la solution tampon ?

QUESTION N°4 :

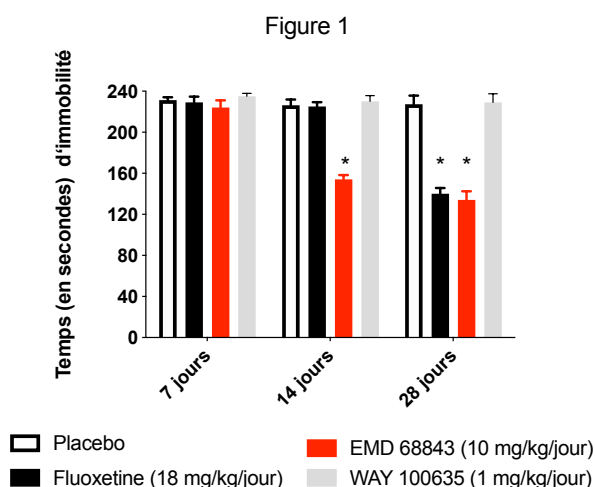
Calculez la concentration de l'ensemble des espèces présentes dans la solution tampon. Vérifier l'électroneutralité de la solution et en déduire la force ionique de la solution tampon.

QUESTION N°5 :

On ajoute ensuite dans 100 mL de la solution tampon 5 mL d'une solution d'acide fort. Quelle est la concentration maximale de cet acide fort pour que le tampon ne soit pas débordé ?

EXERCICE N° 2 (40 points)

Si les antidépresseurs tels que la fluoxétine (Prozac®), un inhibiteur sélectif de recapture du transporteur sérotoninergique, a montré son efficacité, plusieurs problèmes subsistent comme un long délai d'action. Deux nouvelles molécules, l'EMD 68843 et le WAY 100635 sont donc évaluées pour leurs propriétés antidépressives dans un test prédictif d'une activité antidépressive, le test de la nage forcée. Le principe de ce test dérive de sa relation supposée avec un comportement de résignation qui est une composante de l'humeur dépressive. Après une phase d'agitation d'environ deux minutes (temps d'adaptation), l'animal « contrôle » cesse de nager et se fige adoptant un comportement de désespoir alors que l'animal ayant reçu un antidépresseur voit son temps d'immobilité diminué. Les résultats de cette expérience sont présentés dans la Figure 1. Les signes « * » représentent le niveau de significativité comparé au groupe placebo pour un même temps de traitement.



QUESTION N°1 :

Commentez les résultats de la Figure 1.

Afin de préciser la cible et le mécanisme d'action de l'EMD 68843 et du WAY 100635, de nouvelles études ont été menées. Une première étude a permis de déterminer leurs valeurs de K_i (Tableau 1) vis à vis de différentes cibles.

Tableau 1

Cibles pharmacologiques	Ki EMD 68843	Ki WAY 100635
Récepteurs sérotoninergiques :		
• 5-HT1A	$1,0 \cdot 10^{-9} \text{ M}$	$5,0 \cdot 10^{-10} \text{ M}$
• 5-HT1B	$1,7 \cdot 10^{-6} \text{ M}$	$9,4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$
• 5-HT2C	$4,0 \cdot 10^{-6} \text{ M}$	$8,1 \cdot 10^{-6} \text{ M}$
• 5-HT3	$1,0 \cdot 10^{-5} \text{ M}$	$5,3 \cdot 10^{-5} \text{ M}$
Transporteurs monoaminergiques :		
• Transporteur sérotoninergique	$2,0 \cdot 10^{-10} \text{ M}$	$4,0 \cdot 10^{-3} \text{ M}$
• Transporteur dopaminergique	$4,7 \cdot 10^{-5} \text{ M}$	$1,9 \cdot 10^{-2} \text{ M}$
• Transporteur noradrénergique	$3,0 \cdot 10^{-7} \text{ M}$	$5,1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$

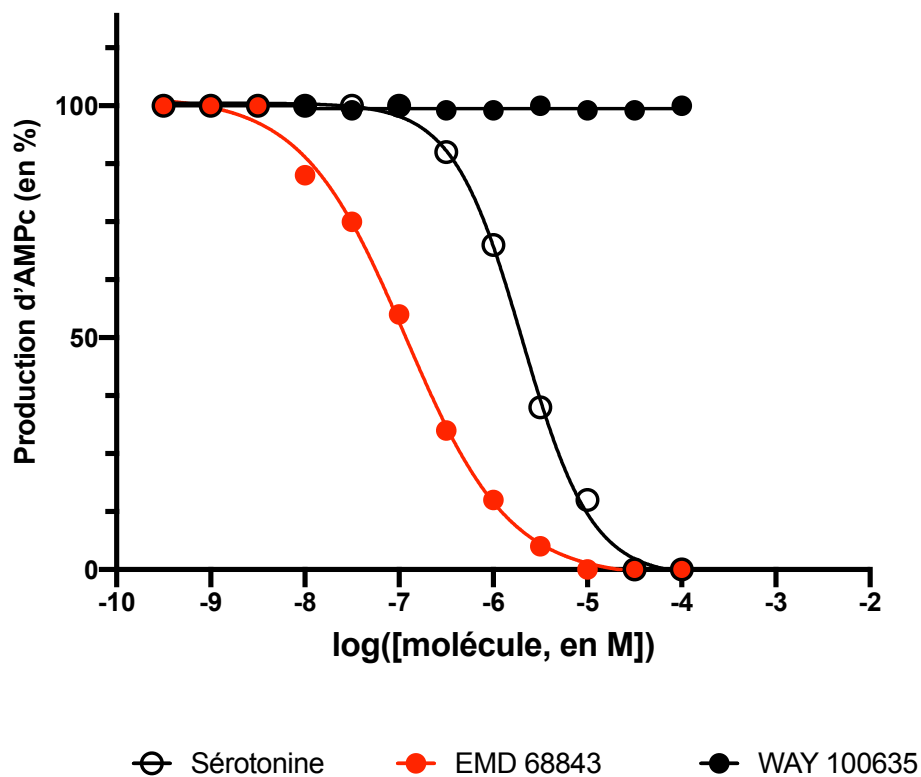
QUESTION N°2 :

Définissez le terme de K_i et le type d'expérience qui permet de mesurer ce paramètre. A partir de quel paramètre le détermine-t-on et comment ?

Quelles conclusions tirez-vous de ces résultats ?

Afin de préciser le mécanisme d'action issu de l'activation de l'EMD 68843 avec son récepteur, une expérience visant à étudier les conséquences d'une administration croissante de cette molécule sur la production d'AMPC a été réalisée sur des cellules HEK293T. Les résultats sont comparés à ceux obtenus avec de la sérotonine, le neurotransmetteur endogène et avec une autre molécule, le WAY 100635.

Figure 2

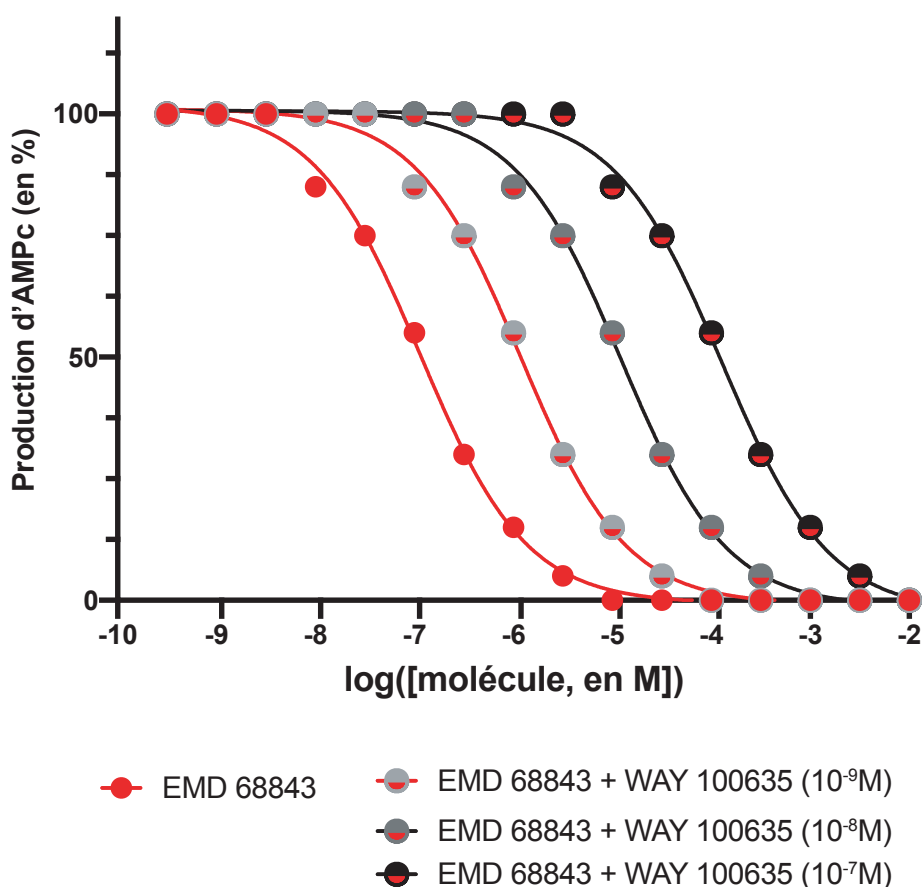


QUESTION N°3 :

A partir de la figure 2 et du tableau 1, préciser la nature de chaque ligand. Donner les valeurs des paramètres pharmacologiques de chacune des molécules pouvant être extraits de cette représentation.

Dans une nouvelle série d'expérience, les effets de concentrations croissantes d'EMD 68843 sur la production d'AMPC sont mesurés en présence de 3 concentrations fixes de WAY-100635 (Figure 3).

Figure 3



QUESTION N°4 :

A partir de la figure 3 préciser la nature du WAY 100635. Justifier.
 Quel paramètre peut en être déduit ? Définissez-le.

A partir de la figure 3, le tableau 2 a été généré.

Tableau 2

	Rapport des concentrations (Dose Ratio)
EMD 68843 +WAY 100635 (10^{-9} M)	10
EMD 68843 +WAY 100635 (10^{-8} M)	100
EMD 68843 +WAY 100635 (10^{-7} M)	1000

QUESTION N°5 :

Préciser si la valeur du paramètre défini dans la question 4 pour le WAY 100635 est supérieure ou inférieure à la valeur 9. Justifier.
 Quelle représentation permettrait de donner une valeur exacte de ce paramètre ?

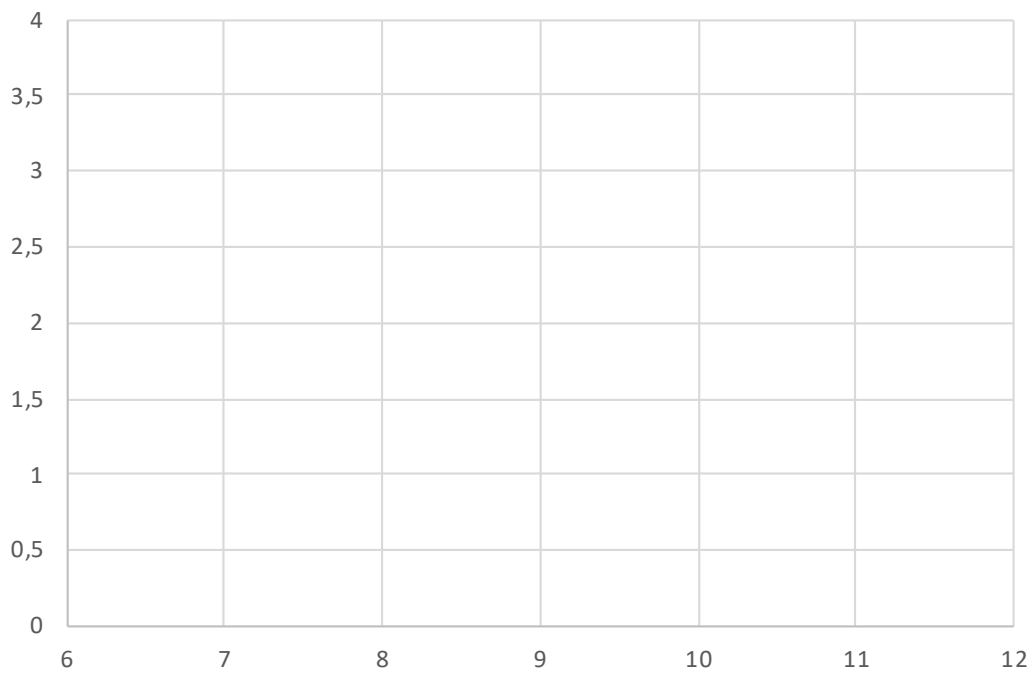
QUESTION N°6 :

Après avoir complété le tableau 3, tracez sur la figure 4 la représentation permettant de déterminer avec précision le paramètre recherché pour caractériser le WAY 100635 (n'oubliez pas de légender les axes de la figure 4).

Tableau 3

	Rapport des concentrations (Dose Ratio)		
EMD 68843 +WAY 100635 (10^{-9} M)	10		
EMD 68843 +WAY 100635 (10^{-8} M)	100		
EMD 68843 +WAY 100635 (10^{-7} M)	1000		

Figure 4



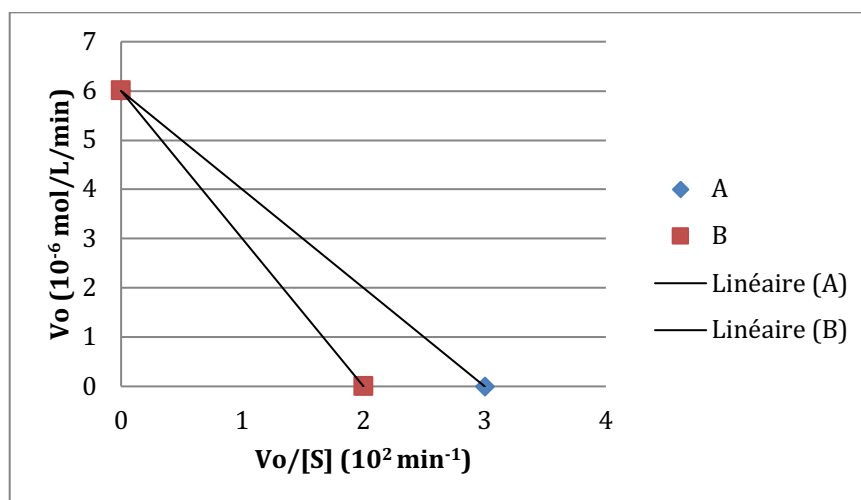
EXERCICE N° 3 (40 points)

Une enzyme est purifiée à partir d'un homogénat de 500 mL placenta contenant 15 g de protéines totales. La quantité catalytique mesurée dans les conditions conventionnelles dans cet homogénat est de 45000 U. Après une première étape de purification par chromatographie d'exclusion on recueille 2 litres de solution contenant 0.06 g de protéines et une concentration catalytique 1500 U/L.

QUESTION N°1 :

Calculer le rendement et le degré de purification de l'enzyme lors de cette première étape.

Après plusieurs autres étapes de purification la solution obtenue est analysée dans de nouvelles conditions permettant la mesure d'une vitesse initiale. Plusieurs séries de mesures sont réalisées en absence (A) ou en présence (B) d'un inhibiteur à la concentration finale de $3 \cdot 10^{-5}$ M. A partir de ces séries de mesures, la représentation suivante des variations des vitesses initiales mesurées est obtenue :



QUESTION N°2 :

A partir de l'équation de Michaelis Menton, retrouver l'équation générale de la droite A. En déduire les expressions de la pente et des intersections avec les axes des ordonnées et des abscisses.

Calculer la constante de Michaelis de l'enzyme pour le substrat testé.

QUESTION N°3 :

Quel est le type d'inhibition exercé par l'inhibiteur (hypothèse de l'équilibre rapide) ? Calculer la constante de dissociation de l'inhibiteur pour le complexe enzyme-inhibiteur.

QUESTION N°4 :

Donner le principe de la démonstration de (ne pas faire toutes les étapes de la démonstration vous n'aurez pas le temps) l'expression donnant le degré d'inhibition pour ce type d'inhibiteur.

Expliquer le sens de sa variation lorsque l'on double la quantité de substrat.

EXERCICE N° 4 (40 points)

Après administration d'un médicament A à la dose de 40 mg par voie orale :

- la quantité recueillie dans les urines sous forme inchangée en 7 jours est de 20 mg.
- l'équation des concentrations (ng/mL) en fonction du temps (h) est la suivante :

$$C(t) = 616 \exp(-0,4 t) + 28 \exp(-0,04 t) - 510 \exp(-1,2 t)$$

Par voie intraveineuse, à la dose de 32 mg, l'AUC du médicament A est de 1936 ng.h/mL.

Ce médicament est fixé à 12% aux protéines plasmatiques.

Le débit de filtration glomérulaire est estimé à 110 mL/min.

QUESTION N°1 :

Identifiez les différentes phases dans l'équation des concentrations en fonction du temps. Précisez le nombre de compartiments.

QUESTION N°2 :

Déterminez la demi-vie d'absorption et la demi-vie terminale d'élimination.

QUESTION N°3 :

Déterminez l'aire sous la courbe, la biodisponibilité par voie orale et la clairance totale d'élimination.

QUESTION N°4 :

Déterminez la clairance rénale de A.

QUESTION N°5 :

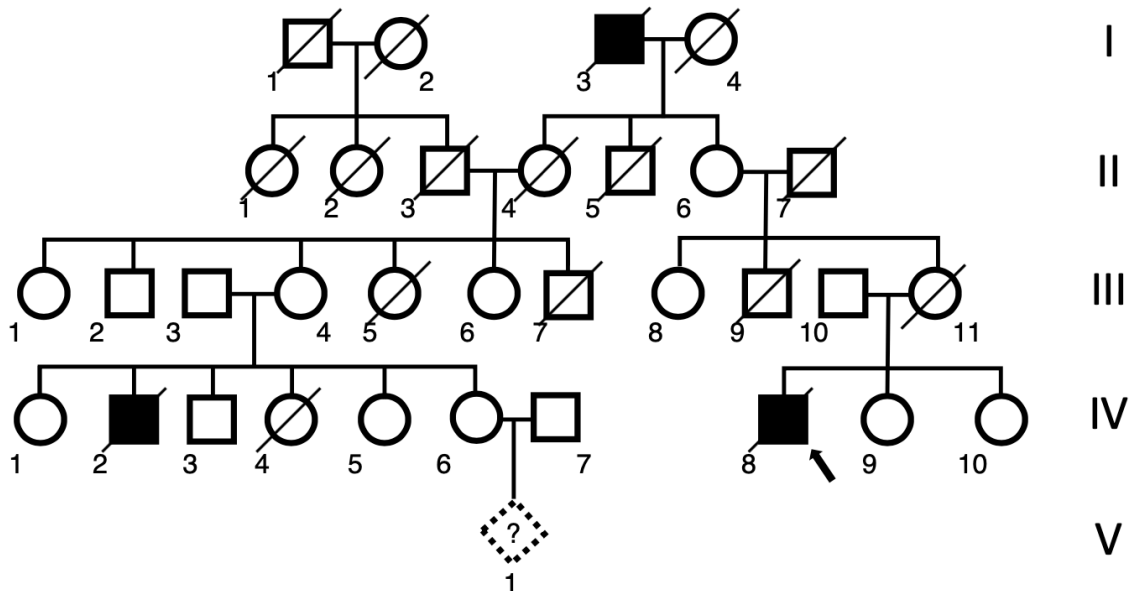
Quel est le mécanisme subi par le médicament A au niveau du rein ?

QUESTION N°6 :

Déterminez l'intervalle de prise en administrations orales répétées permettant d'obtenir une concentration moyenne à l'équilibre de 225 ng/mL.

EXERCICE N° 5 (40 points)

Soit l'arbre généalogique suivant établi à partir d'un patient diagnostiqué pour une anomalie du métabolisme des nucléotides puriques. Ce pédigrée fait l'objet d'une analyse pour un couple en attente d'un premier enfant.



QUESTION N°1 :

S'agit-il d'une pathologie d'hérédité récessive ou dominante ? Justifiez.

QUESTION N°2 :

S'agit-il d'un caractère autosomal ou lié à l'X ? Justifiez.

QUESTION N°3 :

Quelle est la probabilité que l'individu IV-6 soit conductrice ?

Cette pathologie est diagnostiquée chez le patient jeune et se manifeste par une surproduction en acide urique, des lithiases urinaires, des troubles hématologiques, des troubles neurologiques et comportementaux sévères conduisant souvent à des comportements compulsifs avec automutilation.

QUESTION N°4 :

Quel est le nom de ce syndrome ?

QUESTION N°5 :

Quelle enzyme est déficiente dans cette pathologie ? L'écriture en toute lettre sera récompensée.

QUESTION N°6 :

Dans quelle voie métabolique est impliquée cette enzyme ?
Quels sont ses substrats et ses produits ?

QUESTION N°7 :

Quel inhibiteur pourra être utilisé pour diminuer la production de cristaux d'acide urique et de xanthine chez ces patients ?
Quelle est l'enzyme cible de cet inhibiteur ?