



ANNALES DE PHARMACIE

Le présent recueil peut comporter des lacunes : la bibliothèque ne met à disposition de ses usagers que les sujets d'examens qui lui sont communiqués.



Sujets d'examens de pharmacie

UELC
2016-2017

Annales de l'Université Lyon 1

Faculté de pharmacie

**Année universitaire
2016-2017**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

UELC

Session 1

**Semestre
Automne**

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UE Ingénieur 3**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Ingénieur 3

DFGSP3

Année 2016/ 2017

Semestre automne

1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

➤ Travail à envoyer à la fin de l'examen à carbonelli.pro@gmail.com

Note

Calculatrice : autorisée

Tous les documents sont autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

UE Ingénieur 3

Responsable de la matière : Alexandre Carbonelli

Responsable de l'UE : Cyril Pailler-Mattei

IMPORTANT :

Pour chaque fonction demandée, un fichier .m sera créé et envoyé dans un mail à carbonelli.pro@gmail.com.

Partie 1 : Applications du cours (7 pts)

La partie 1 sera rendue sous forme d'un script 'partie1.m' contenant les lignes de commandes demandées pour parvenir à répondre aux 4 exercices ci-dessous.

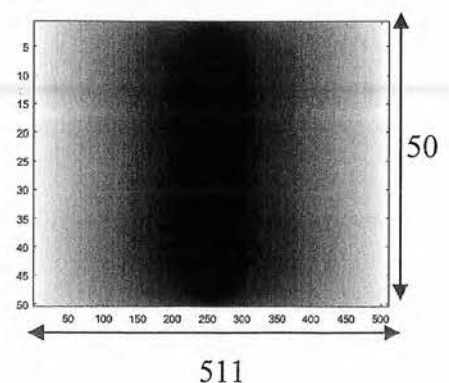
- a) Proposez deux manières différentes pour créer la matrice suivante : $M = \begin{bmatrix} 1 & 4 & 4 & 1 \\ 2 & 5 & 5 & 2 \\ 2 & 5 & 5 & 2 \\ 1 & 4 & 4 & 1 \end{bmatrix}$
- (1.5 points)

- b) Que faut-il écrire pour créer la matrice de caractères suivante :
(Les chiffres sont là pour vous aider et ne sont pas attendus dans la matrice de caractères)
- (2 points)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1			F												
2			E	N	S	E	I	G	N	E	M	E	N	T	
3			L												
4			I												
5			C												
6			I		T										
7			T		R										
8			V	A	C	A	N	C	E	S					
9			T		V										
10			I		A										
11			O		I										
12			N		L										

- c) Proposez une de compter le nombre de caractères contenus dans un fichier texte supposé dans le répertoire de travail nommé « fichier.txt ». (1.5 points)

- d) Que faut-il écrire pour créer et afficher l'image ci-contre ? (2 points)
- NB : (l'image va du blanc au blanc en passant par le noir au milieu, d'où $2 \times 256 - 1 = 511$ colonnes)



Partie 2 : Programmation

Exercice 1 : Zoom (4 pts)

Ecrire une fonction qui prend en entrée une image (sous la forme d'une matrice correcte) et si l'utilisateur le souhaite un coefficient de zoom Z et qui renvoie en sortie l'image (soit la matrice) agrandie. Par défaut, si l'utilisateur ne précise rien $Z = 2$

NB : Un pixel agrandi d'un coefficient 2 donne 2x2 pixels, un pixel agrandi d'un coefficient 3 donne 3x3 pixels, etc.

Exercice 2 : Criblage (4 pts)

Créer une fonction qui prendra en entrée une matrice M et un entier N . La fonction renverra en sortie une matrice S qui contiendra les mêmes éléments que la matrice M à l'exception de N éléments qui auront été remplacés par un *Not a Number* ('NaN') et un vecteur V qui contiendra les éléments qui ont été enlevés de M . Le programme sera nommé 'ex2'.

Exemple : soit $M = \begin{bmatrix} 12 & 19 & 5 \\ 6 & 4 & 2 \\ 7 & 9 & 77 \end{bmatrix}$ et $N=3$ en entrée, une sortie possible serait

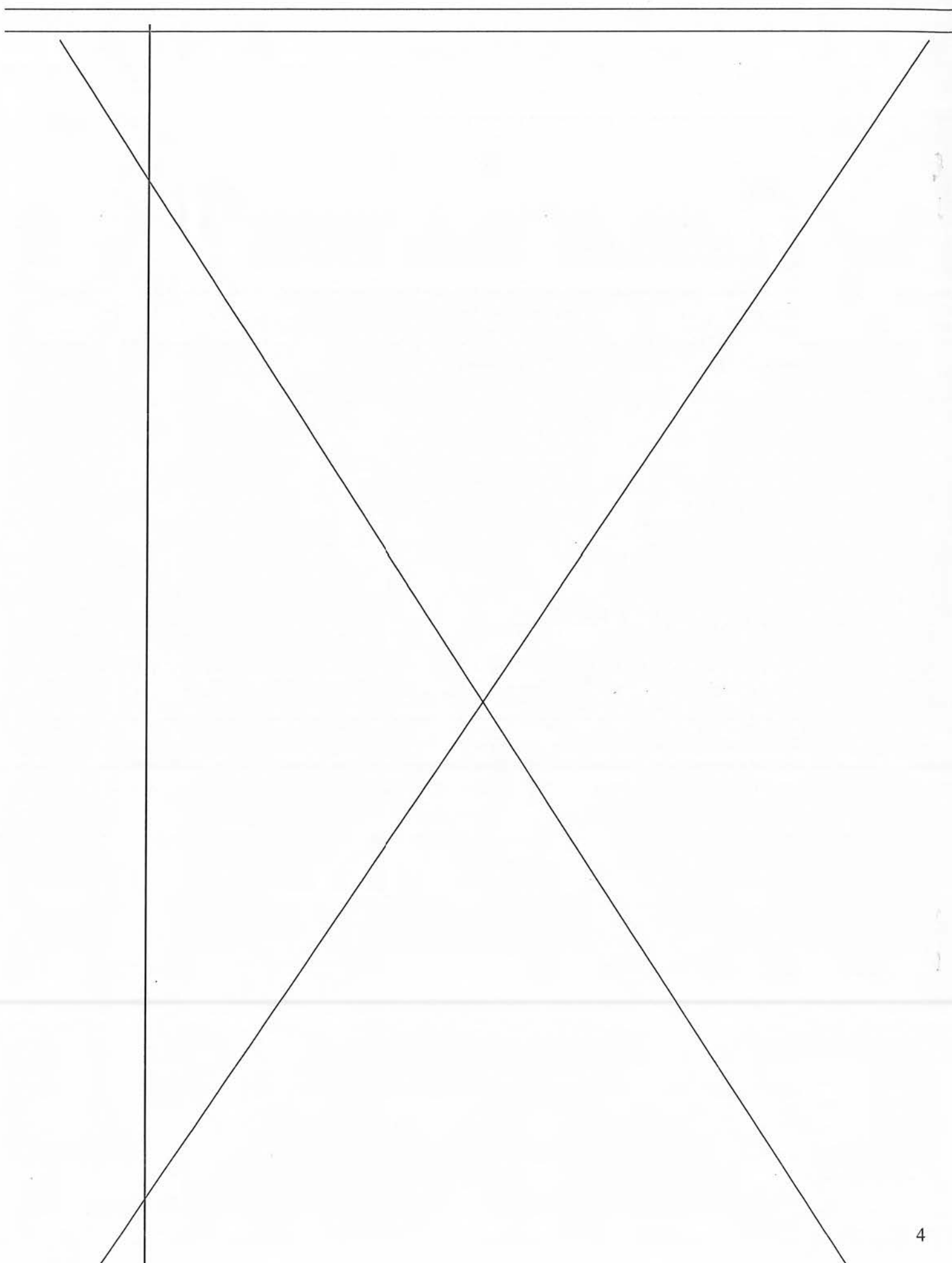
$$S = \begin{bmatrix} 12 & 19 & NaN \\ 6 & NaN & 2 \\ 7 & NaN & 77 \end{bmatrix} \quad \text{et} \quad V = [4 \ 9 \ 5]$$

Exercice 3 : Voyelles (5 pts)

Créer une fonction qui prendra en entrée un nom de fichier texte représentée par **TEXTE** (une chaîne de caractère avec le nom du fichier, que l'on supposera dans le répertoire de travail), et renverra en sortie un vecteur \mathbf{V} avec 6 colonnes contenant respectivement le nombre de « a », de « e », de « i », de « o », de « u » et de « y » contenues dans le fichier lu.

Attention à compter à la fois les majuscules et les minuscules ainsi que les caractères avec accents.

Ne rien écrire dans ce cadre



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives** PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Activités physiques et sportives

DFGSP2 DFGSP3 DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

➤ 3 QROC

Note

Calculatrice : autorisée
Stabilos autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

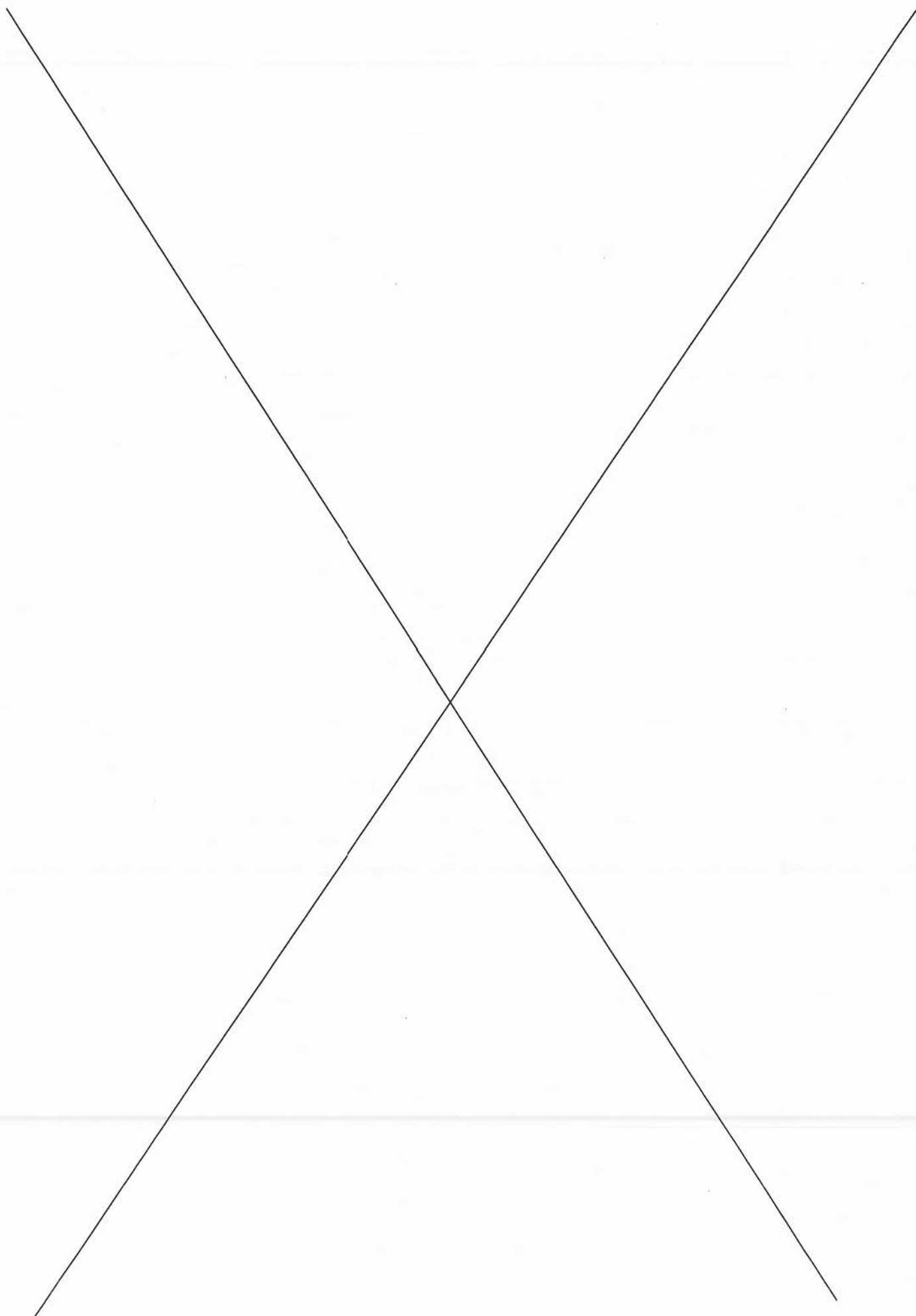
*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 2*

UELC Activités physiques et sportives
CHEMELLE Julie-Anne

Question 1 (1,5 points) : Les lésions musculaires : prise en charge thérapeutique et contre-indication médicamenteuse

Question 2 (1,5 points): Les lésions tendineuses : prise en charge thérapeutique et contre-indication médicamenteuse

Question 3 (2 points) : Les bienfaits de la pratique d'activités physiques sur les facteurs de risque cardio-vasculaires et sur les pathologies cardio-vasculaires associées



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives** PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Activités physiques et sportives*

DFGSP2 DFGSP3 DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

➤ 7 QROC

Note

Calculatrice : autorisée
Stabilos autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 2*

UELC Activités physiques et sportives
CHEMELLE Julie-Anne

1- Le dopage

a) Quelle définition du dopage donneriez-vous ?

b) Dans quel but un sportif se dope-t-il ?

2- Le code mondial antidopage : sa définition et ses standards internationaux

3- La liste des interdictions

- a) Par qui est-elle fixée ?
- b) A quelle fréquence ?
- c) Quel est son rôle
- d) Comment est-elle relayée au niveau national

4- En 2014, à la demande de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage, une analyse réalisée sur le sang et les urines de sportifs a montré les classes de molécules les plus utilisés et les sports dans lesquels le dopage est le plus fréquent.

- a) Quelles sont ces 3 premières classes ?
- b) Les sports dans lesquels le dopage est le plus fréquent ?

5- Complétez le tableau ci-dessous à propos du furosémide

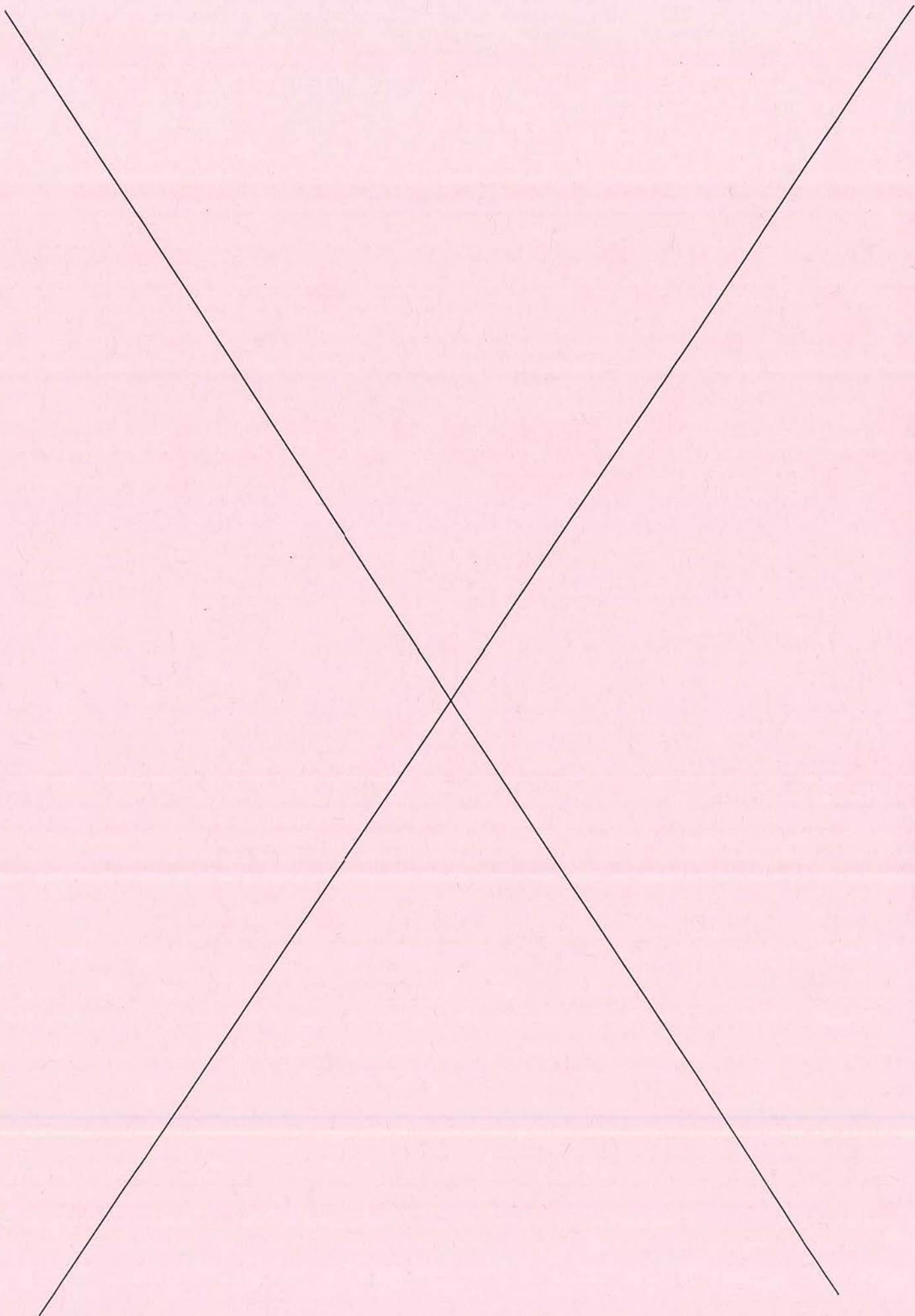
Propriété pharmacologique
Mécanisme d'action moléculaire
Conséquences physiologiques de ce mécanisme
Effets(s) pharmacologique(s)
Raison de son utilisation dans le dopage

6- Complétez le tableau ci-dessous à propos du clenbutérol

Mécanisme d'action moléculaire
Conséquences physiologiques de ce mécanisme au niveau périphérique
<ul style="list-style-type: none"> ➤ CELLULE CARDIAQUE : ➤ CELLULE DU MUSCLE LISSE : ➤ CELLULES ADIPEUSES : ➤ CELLULES HEPATHIQUE : ➤ CELLULE DU MUSCLE SQUELETTIQUE:
Effets(s) pharmacologique(s) recherché(s) par le sportif

7- Complétez le tableau ci-dessous à propos de l'érythropoïétine

Effet physiologique
Effet recherché chez le sportif
3 effets secondaires et leurs conséquences



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Analyse**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE D'ANALYSE

UELC « ingénieur 1 »
Année 2016 / 2017

Semestre automne
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

- Sujet : 2 pages (recto-verso)
- Copies : 12 pages vierges

Note

Documents autorisés : polycopié de cours, calculatrice

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 14 pages numérotées de 1 à 14 et que le sujet comportait 2 pages numérotées de 1 à 2

Analyse, UELC « ingénieur 1 »
M-A Dronne

Examen d'analyse, UELC "ingénieur 1"

M-A Dronne

Mardi 3 janvier 2017

Documents autorisés : polycopié de cours, calculatrice

Exercice 1

Soit f la fonction de \mathbb{R}^2 dans \mathbb{R} définie de la façon suivante : $f(x, y) = 2y^2x^3 + 3yx + 4$

On pose $z = f(x, y)$.

Calculer $\frac{dz}{dt}$ en $t = 0$ pour $x = \sin t$ et $y = e^{2t}$

Exercice 2

Soit les vecteurs \vec{u} et \vec{v} dont les composantes dans \mathbb{R}^3 sont les suivantes : $\vec{u} = (1 \ 0 \ 2)$ et $\vec{v} = (0 \ 1 \ 2)$

1. Calculer $\vec{u} \cdot \vec{v}$
2. Calculer $\vec{u} \wedge \vec{v}$
3. Donner la norme de \vec{u}

Exercice 3

Soit U la fonction de \mathbb{R}^3 dans \mathbb{R} définie de la façon suivante : $U(x, y, z) = x \sin y + y \ln z$

Calculer $\operatorname{div}(\overrightarrow{\operatorname{grad}}(U))$

Exercice 4

Soit f la fonction de \mathbb{R}^2 dans \mathbb{R} définie de la façon suivante : $f(x, y) = y^3 + x^3 - 3xy - 6$

Indiquer si cette fonction comporte un (ou des) extremum(s) local(aux) et si elle comporte un (ou des) point(s) selle(s).

Exercice 5

Soit f la fonction de \mathbb{R}^3 dans \mathbb{R} définie de la façon suivante :

$$f(x, y, z) = 3y^2 \cos(2z) + 2z \cos x$$

Soit $D = \{(x, y, z) / 0 \leq x \leq \pi, 0 \leq y \leq 1 \text{ et } 0 \leq z \leq \frac{\pi}{4}\}$.

Calculer $\iiint_D f(x, y, z) dx dy dz$

Exercice 6

Soit f la fonction de \mathbb{R} dans \mathbb{R} définie de la façon suivante :

$$f(x) = \frac{\sin(x-1) \times e^{(2x-2)}}{x \ln x}$$

Calculer $\lim_{x \rightarrow 1} f(x)$

Exercice 7

Soit f la fonction de \mathbb{R}^3 dans \mathbb{R} définie de la façon suivante : $f(x, y, z) = 10xy^2 + 4zy^2$

Soit V le volume représenté par le cylindre de base $x^2 + y^2 = 1$ et délimité par les plans $z = 0$ et $z = 1$.

En utilisant les coordonnées cylindriques, calculer $\iiint_V f(x, y, z) dx dy dz$

Exercice 8

Soit f la fonction de \mathbb{R}^2 dans \mathbb{R} définie de la façon suivante : $f(x, y) = 6y$

Soit C la courbe constituée par les deux parties de courbes C_1 et C_2 définies de la façon suivante : C_1 est la portion de courbe d'équation $x = \frac{y^2}{2}$ entre les points $(0, 0)$ et $(\frac{1}{2}, 1)$ et C_2 est la portion de droite horizontale entre les points $(\frac{1}{2}, 1)$ et $(1, 1)$.

Calculer $\int_C f(x, y) ds$ (s étant l'abscisse curviligne)

Exercice 9

Soit y une fonction de t dérivable sur \mathbb{R} .

Soit l'équation différentielle suivante : $y' + \sin t \times y = 2 \sin t$

- Donner les caractéristiques de cette équation différentielle
- Déterminer la solution générale de cette équation différentielle

UELC complémentaire de M1-3

Semestre d'automne 2016

Examen

(Question avec réponse courte)

Attention : la précision et la concision de votre réponse sont des éléments importants d'appréciation.

1. Quel(s) est (sont) l'(les) objectif(s) de l'étude ?
2. Dans cette étude, quelles sont les démarches scientifiques mise en œuvre pour vérifier l'(les) hypothèse(s) de travail ?
3. Pourquoi cette étude s'intéresse-t-elle à l'apnée obstructive du sommeil (obstructive sleep apnea) ?
4. Pourquoi cette étude s'intéresse-t-elle à la relation entre l'apnée obstructive du sommeil et le système rénine-angiotensine ?
5. Que signifie "la dysfonction endothéliale vasculaire" ?
6. Le losartan est ajouté dans l'eau de boisson, sa dose calculée est de 25-30 mg/kg/jour. Après un traitement de 28 jours, ce traitement est-il efficace ? Justifier votre réponse.
7. Le tableau 1 montre que les diamètres des artères étudiées sont significativement plus grands dans les groupes traités par le losartan que dans les groupes contrôles. Expliquer ces résultats.
8. L'acétylcholine stimule la production du monoxyde d'azote (NO) par l'endothélium vasculaire, le nitroprussiate de sodium (sodium nitroprusside) quant à lui induit une vasodilatation en agissant directement sur les muscles lisses vasculaires. Décrire les résultats présentés dans la Figure 3.
9. Quelle est votre conclusion à partir des résultats de la Figure 3 ?

1. Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a relatively common condition in which patients suffer periodic collapse of the upper airway during sleep, resulting in transient periods of hypoxemia, hypercapnia and arousal. OSA is associated with cardiovascular (Bradley and Floras, 2009) and metabolic morbidities including stroke, ischemic heart disease, hypertension, and increased insulin resistance (Punjabi et al., 2004). Vascular endothelial dysfunction is common to all of these clinical conditions (Cersosimo and DeFronzo, 2006; Cosentino et al., 2001; Heitzer et al., 2001; Versari et al., 2009) and is observed in OSA as well (Kato et al., 2000). Studies employing CPAP treatment suggest that OSA causes endothelial dysfunction (Kato et al., 2000; Cross et al., 2008; Imadojemu et al., 2002; Ip et al., 2004; Lattimore et al., 2006).

Chronic intermittent hypoxia (CIH) in rats is an experimental model that mimics the episodic hypoxemia associated with OSA. We have previously shown that exposure to CIH impairs endothelium-dependent vasodilation in the skeletal muscle and cerebral circulations (Phillips et al., 2004; Tahawi et al., 2001). The mechanisms underlying this impairment are not known; however, there is evidence that vascular nitric oxide (NO) bioavailability is decreased (Phillips et al., 2004; Tahawi et al., 2001) and that superoxide levels are increased (Phillips et al., 2006; Troncoso Brindeiro et al., 2007).

Increased scavenging of NO by superoxide would be expected to decrease NO bioavailability, thereby impairing endothelium-dependent dilation. The mechanisms leading to CIH-induced stimulation of superoxide production in vascular tissue are unknown; however, available evidence points to a role for the renin-angiotensin system (RAS). Chronic infusion of angiotensin II (Ang II) elicits hypertension and endothelial dysfunction by increasing superoxide production from NADPH oxidase (Rajagopalan et al., 1996). Ang II-induced stimulation of superoxide production from NADPH oxidase requires activation of the Ang II type-1 receptor (AT₁R) (Paravicini and Touyz, 2006). Circulating Ang II is increased in patients with OSA (Moller et al., 2003) and experimental animals exposed to CIH (Yuan et al., 2004). CIH-induced

* Corresponding author at: University of Nebraska Medical Center, Department of Cellular and Integrative Physiology, 985850 Nebraska Medical Center, DRC Room 5008, Omaha, NE 68198-5850, United States. Tel.: +1 402 559 3078; fax: +1 402 559 4438.

E-mail address: nmarcus@unmc.edu (N.J. Marcus).

blood pressure elevation in experimental animals is dependent on the RAS (Fletcher et al., 1999); however, to our knowledge, no studies have addressed the role played by the RAS in CIH-induced vascular dysfunction.

The goal of the present study was to investigate, *in vitro*, the role of the RAS in mediating CIH-induced impairment in endothelium-dependent vasodilation. We hypothesized that this impairment would be prevented or attenuated by AT₁R blockade. To explore potential mechanisms by which CIH might impair vascular function we compared superoxide production and the expression of AT₁R and AT₂R in conduit arteries from CIH and normoxia-exposed animals.

2. Methods

2.1. Animals

Adult male Sprague-Dawley rats (Harlan, Madison, WI) were used for all experiments. They had access to water and standard chow (Purina) *ad libitum* during exposure to either CIH or normoxia (NORM). Room temperature and relative humidity were maintained at $24 \pm 1^\circ\text{C}$ and 20–70%. Rats were housed in accordance with recommendations set forth in the National Institutes of Health Guide for the Care of Laboratory Animals (NIH Pub. No. 85-23, Revised 1985). All protocols were approved by the University of Wisconsin-Madison School of Medicine and Public Health's Institutional Animal Care and Use Committee. In addition to CIH and NORM rats ($n=8$ per group) two additional groups of rats were treated with the AT₁R blocker losartan in the drinking water (25–30 mg/kg/day) for 7 days prior to and during a 28-day exposure to CIH or normoxia (CIH-Los $n=6$, NORM-Los $n=7$).

2.2. Chronic intermittent hypoxia (CIH) and normoxia (NORM) exposures

Rats, in their home cages, were placed into a Plexiglas chamber and exposed to intermittent hypoxia 12 h per day for 28 days. The exposure coincided with the rat's active period (18:00–06:00 h; dark cycle). Oxygen concentration in the chamber was monitored using a heated zirconium sensor (Fujikura America, Pittsburgh, PA). A microprocessor-controlled timer was used to operate solenoid valves that controlled the flow of oxygen and nitrogen into the chamber to provide hypoxic exposures at 4-min intervals. The animals were shielded from air jets by baffles located on the inflow port of the hypoxia chamber. During the first minute of each cycle, nitrogen was introduced at a rate sufficient to achieve a fraction of inspired oxygen ($F_{\text{I}}\text{O}_2$) of 0.10 within 45 s and to maintain this level of $F_{\text{I}}\text{O}_2$ for an additional 60 s. Then, oxygen was introduced at a rate sufficient to achieve an $F_{\text{I}}\text{O}_2$ of 0.21 within 30 s and to maintain this level of $F_{\text{I}}\text{O}_2$ for the remainder of the 4-min cycle. Control rats were housed under normoxic conditions adjacent to the hypoxia chamber for 28 days. There they were subjected to light, noise, and temperature stimuli similar to those experienced by the CIH rats.

2.3. Measurement of arterial pressure

Prior to initiation of the CIH or normoxic exposures, radio telemetry transmitters (DSI, St. Paul, MN) were surgically implanted as described previously (Marcus et al., 2009). Blood pressure data was collected at a sampling rate of 500 Hz using Dataquest A.R.T. software (DSI, St. Paul, MN). Data were collected continuously for 4.5 min out of every 10 min. All of the recorded blood pressure signals were lowpass filtered at 20 Hz and binned in 10 s intervals. For individual rats, all blood pressure data collected during the 12-h light and 12-h dark cycles each day were averaged. Then, the 12-h

mean values for the two experimental groups were computed, with each rat contributing one data point to these averages.

2.4. Vessel harvesting for vascular reactivity studies

After 28 days of CIH or normoxia exposure, rats were anesthetized (50 mg/kg pentobarbital sodium, given intraperitoneally) and the gracilis artery was dissected free from surrounding tissue. The artery was covered with warm physiological saline solution (PSS) composed of (in mmol/L): 119.0 NaCl, 4.7 KCl, 1.6 CaCl₂, 1.18 NaH₂PO₄, 1.17 MgSO₄, 24.0 NaHCO₃, 0.03 EDTA, and 5.5 dextrose, and allowed to equilibrate *in situ* for 30 min. After equilibration, the artery was excised, placed immediately in warmed PSS, and transferred to a superfusion-perfusion chamber (Living Systems Instrumentation, Burlington, VT).

2.5. Vessel reactivity studies

Isolated arteries were immersed in warmed PSS bubbled with oxygen (O₂), nitrogen (N₂) and carbon dioxide (CO₂) blended to achieve a gas composition of 145 mmHg O₂, 40 mmHg CO₂ in the tissue bath. The proximal and distal ends of the artery were cannulated with glass micropipettes (120 μm , Living Systems Instrumentation, Burlington, VT) and secured to the pipettes using 10-0 nylon sutures. The vessels were stretched to the *in situ* length, and side branches were singly ligated with small strands teased from a 6-0 silk suture (Ethicon; Somerville, NJ) to ensure optimal pressurization. The inflow pipette was connected to a reservoir perfusion system that controlled the intraluminal pressure and luminal gas concentration. Vessel diameter was measured using television microscopy and a video micrometer (Living Systems Instrumentation, Burlington, VT). Baseline diameter was measured following a 1-h equilibration period after vessel mounting. The level of baseline tone in the vessel was calculated as follows: $T = [(\Delta D \times D_{\text{max}}^{-1}) \times 100]$ where T is tone (in %), 251658240 ΔD is the diameter increase from baseline to maximal relaxation, and D_{max} represents the maximum diameter of the vessel at baseline pressure (80 mmHg) under Ca⁺⁺-free conditions. Arteries with a calculated T of less than 20% were excluded from the analysis.

The responses to acetylcholine (ACh) (10^{-6} M, Sigma, St. Louis, MO) and sodium nitroprusside (SNP) (10^{-4} M, Sigma, St. Louis, MO) were assessed in gracilis arteries from each group of rats. Prior to addition of a drug, the vessel was pressurized to 80 mmHg by clamping the outflow pipette. The appropriate amount of drug was added to the superfusate, and vessel diameter was measured and recorded at the point of its maximum value within the 2-min period after the addition of the dilator agent.

After the response of the arteries to the vasodilator stimuli had been determined, maximum vessel diameter was measured in a calcium-free relaxing solution of the following constitution (in mmol/L): 92.0 NaCl, 4.7 KCl, 1.17 MgSO₄·7H₂O, 20.0 MgCl₂·6H₂O, 1.18 NaH₂PO₄, 24.0 NaHCO₃, 0.026 EDTA, 2.0 EGTA, and 5.5 dextrose. All vessel responses were measured by an individual blinded to group assignment (NRP).

2.6. Measurement of pressor response to Ang II

To test the efficacy of AT₁R blockade, we measured the pressor response to injection of Ang II (25 ng/kg) via the jugular or femoral vein. After removal of the gracilis artery, the carotid artery was cannulated for measurement of arterial pressure. Three separate bolus injections of Ang II were administered per experiment, and the mean of these responses was used to determine group means for pressor responses to Ang II.

2.7. Measurement of superoxide levels

To determine the effects of CIH on vascular superoxide levels, two additional cohorts of rats (each $n=6$) were exposed to CIH or normoxia (as described above) for 2 weeks. At the end of 2 weeks, the rats were euthanized with pentobarbital sodium and systemically perfused with saline. We chose to quantify superoxide levels in saphenous rather than gracilis artery as gracilis arteries did not yield sufficient tissue to provide a reliable signal for our assay. The right saphenous artery was excised, flash frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C until analyzed. Superoxide anion levels were measured using lucigenin chemiluminescence. Samples were homogenized and centrifuged (3000 rpm) at 4°C for 5 min. The supernatant was placed in 0.5 ml microfuge containing dark-adapted lucigenin ($5\text{ }\mu\text{M}$), then read in a TD-20/20 luminometer (Turner Designs, Sunnyvale, CA). Light emission was recorded for 5 min and expressed as mean light units (MLU)/min/100 μg protein.

2.8. Western blot analysis for saphenous artery AT_1R and AT_2R content

In anesthetized rats ($n=6$ from each of the 4 experimental groups), right and left saphenous arteries were harvested, as described above, after excision of the gracilis artery for vascular reactivity studies. We chose to quantify Ang II receptors in saphenous rather than gracilis artery in order to obtain sufficient protein for our analysis. Saphenous artery protein was solubilized by homogenization in lysis buffer ([Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail; Roche Applied Science, Indianapolis, IN] dissolved in 10 mM Tris, 1% SDS, 1 mM EDTA, and 0.1% Triton X, pH 7.4) and quantified using BCA protein assay (ThermoScientific, Rockford, IL). Proteins (20 μg /lane) were then separated by size on a 7.5% polyacrylamide gel along with molecular weight standards (100 V, 0.75 h; Bio-Rad Mini Protean System, Hercules, CA) before transfer to an Immobilon P membrane (100 V, 2–4 h). The membrane was then probed for angiotensin type 1 receptor (AT_1R) and angiotensin type 2 receptor (AT_2R) using the enhanced chemiluminescence reagent detection system (GE Healthcare, Piscataway, NJ) and exposure to Hyperfilm. The AT_1R -specific primary antibody (sc-579, c306; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) was used at a dilution of 1:1000. The secondary antibody (goat anti-rabbit horseradish peroxidase conjugate #7074; Cell Signaling Technology, Boston MA) was used at a dilution of 1:2000. For AT_2R determinations, the membrane was probed using antisera IB6/2 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) at a dilution of 1:5000 and secondary antibody (rabbit anti-mouse horseradish peroxidase conjugate #AQ160P, Millipore, Billerica, MA) at a dilution of 1:2000. Protein loading was controlled by probing all Western blots with mouse anti-Akt antibody (1:1250, #9272; goat anti-rabbit horseradish peroxidase conjugated secondary at 1:2000, #7074; Cell Signaling Technology) and normalizing AT_1R and AT_2R protein intensity to that of Akt. Intensity of bands was quantified by densitometry (Bio-Rad 670 Scanning Densitometer). Based on a previous report (Sullivan et al., 2005), we used the 65 kDa band for quantification of AT_2R protein.

2.9. Data analysis

All data are presented as means \pm SEM. Data were analyzed using two-way exposure [CIH and NORM] by treatment [losartan and no-losartan] analysis of variance, with Bonferroni–Holm multiple comparison tests to determine differences between group means. Because we saw a biphasic blood pressure response to CIH in the losartan group (initial increase followed by subsequent

decline), we chose to compare 12 h-mean blood pressures at 2 time periods (days 1–10 and 11–28) that corresponded with these phases. Group comparisons (CIH vs. CIH-Los) were made using unpaired *t*-tests. Animal weight and age at the beginning of the experimental protocol were compared by 1-way ANOVA with comparison of group means made with Bonferroni–Holm multiple comparison tests. Because the groups of animals used for losartan treatment were slightly younger and weighed less, vessel responses to acetylcholine, sodium nitroprusside, and calcium free solution were corrected for animal weight. Statistical significance was accepted when $p < 0.05$. All analyses were performed using GraphPad Prism software (GraphPad Software, La Jolla, CA).

3. Results

3.1. General characteristics of experimental animals

Values for weight at arrival, age and weight on day of study, and baseline diameter in isolated gracilis arteries are shown in Table 1. The group of animals assigned to the NORM-Los and CIH-Los groups were younger and weighed less than the animals assigned to the CIH and NORM groups. Baseline diameter was greater in isolated vessels from losartan treated animals compared to non-losartan treated animals. Weight gain over the 5-week duration of the experiment was reduced in CIH vs. NORM. In contrast, CIH had no effect on weight gain in rats treated with losartan.

3.2. Effects of CIH and losartan on arterial pressure

Prior to CIH or normoxia exposure, losartan treatment decreased mean arterial pressure (MAP) during the dark cycle (-7 ± 1 mmHg dark cycle, $p = 0.00003$ vs. baseline) and light cycle (-9 ± 1 mmHg light cycle, $p = 0.00001$ vs. baseline), whereas MAP did not decrease during this period in untreated animals ($+1 \pm 1$ mmHg dark cycle, $p = 0.43$, $+3 \pm 1$ mmHg in the light cycle, $p = 0.04$). In the first 10 days of CIH exposure, light cycle MAP was elevated in both losartan-treated ($+6 \pm 0.4$, $p < 0.00001$ vs. baseline) and untreated animals ($+9 \pm 0.4$, $p < 0.00001$ vs. baseline); however, this increase was slightly, but significantly smaller in losartan-treated animals ($p = 0.0002$ CIH vs. CIH-Los). During days 11–28 of CIH exposure, light cycle MAP remained elevated in CIH animals but decreased below baseline in losartan treated animals ($p < 0.00001$ CIH vs. CIH-Los) (Fig. 1, Parts A and B). We observed similar patterns during the dark cycle.

3.3. Baseline vascular tone and maximal relaxation under calcium-free conditions

Baseline vascular tone was not significantly altered by CIH or by losartan (Fig. 2A). CIH significantly attenuated the increase in diameter under calcium-free conditions ($p < 0.05$). This alteration was prevented by losartan (Fig. 2B).

3.4. Vasodilator responses

We observed that vasodilator responses to ACh were blunted in gracilis arteries from CIH animals (Fig. 3A). In contrast, losartan treatment prevented the diminished vasodilatory response to ACh (Fig. 3A). Responses to SNP were not significantly different between groups (Fig. 3B).

3.5. Pressor responses to Ang II

We measured changes in MAP caused by angiotensin II infusion (25 ng/kg, i.v.) (Fig. 4). Pressor responses were not different

Table 1
Characteristics of experimental animals.

	NORM (n = 8)	CIH (n = 8)	NORM-Los (n = 7)	CIH-Los (n = 6)
Age on day of experiment (days)	121 ± 9 ^{*,†}	124 ± 9 ^{*,†}	100 ± 1 ^{*,††}	99 ± 3 ^{*,††}
Body wt. on day of arrival (g)	311 ± 10 ^{*,†}	336 ± 6 ^{*,†}	266 ± 7 ^{*,††}	260 ± 10 ^{*,††}
Body wt. on day of experiment (g)	434 ± 20 ^{*,†}	420 ± 7 ^{*,†}	379 ± 8 ^{*,††}	383 ± 11 ^{*,††}
Baseline diameter (μm)	115 ± 15 ^{*,†}	130 ± 13 ^{*,†}	166 ± 11 ^{*,††}	160 ± 11 ^{*,††}

* $p < 0.05$ compared to NORM.

** $p < 0.05$ compared to CIH-Los.

† $p < 0.05$ compared to NORM-Los.

†† $p < 0.05$ compared to CIH.

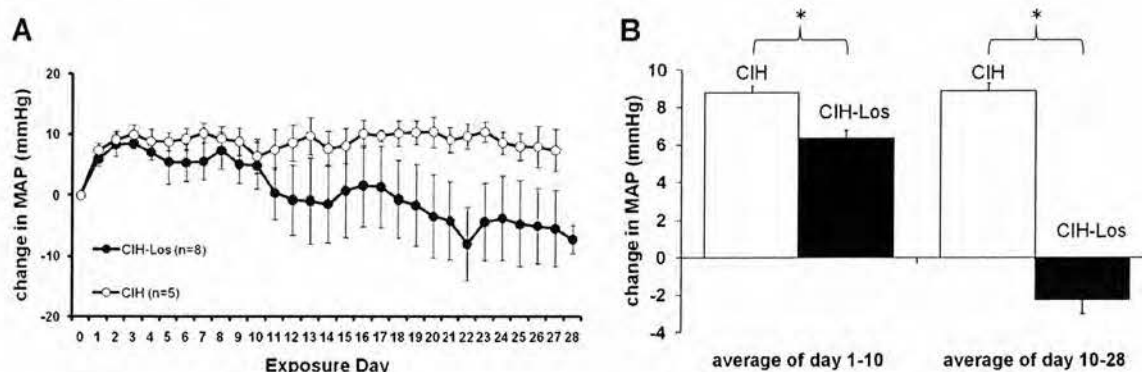


Fig. 1. Effect of CIH exposure on light cycle mean arterial pressure (MAP). Group mean values for change in MAP from the pre-exposure baseline for the entire exposure period (panel A) and for days 1–10 and days 10–28 (panel B). During the period from day 1 to day 10, MAP increased in both groups, but the increase was smaller in animals treated with losartan. From day 10 to the end of the exposure period, MAP remained elevated in CIH animals, but decreased below baseline in CIH animals treated with losartan. Mean \pm SE; * $p < 0.05$ vs. control condition.

between CIH and NORM groups ($+20 \pm 2$ vs. $+17 \pm 1$ mmHg, respectively), however as expected losartan treatment virtually abolished the pressor response to Ang II ($+2 \pm 1$ and $+3 \pm 1$ mmHg in CIH-Los and NORM-Los, respectively; $p < 0.05$ vs. non-treated).

3.6. Superoxide levels

Superoxide levels were measured by lucigenin chemiluminescence in saphenous arteries, conduit arteries of the hindlimb. Superoxide levels were not different in CIH and NORM groups (3.9 ± 0.5 vs. 3.9 ± 0.4 , $p = 0.48$ relative light units/min/100 μ g protein). Based on our finding that superoxide levels were not different between CIH and NORM, we did not test the effect of losartan.

3.7. Vascular expression of Ang II type 1 and 2 receptors

Levels of AT₁R expression were increased in saphenous arteries from CIH vs. NORM rats ($p < 0.05$), while AT₂R levels were slightly but not significantly decreased (Fig. 5A). Losartan treatment attenuated the increase in AT₁R in CIH ($p < 0.05$), but the effect on AT₂R expression did not reach significance (Fig. 5A). The ratio of AT₁R to AT₂R expression was increased in saphenous arteries from animals exposed to CIH vs. NORM, and losartan treatment prevented this effect ($p < 0.05$, Fig. 5B).

4. Discussion

We investigated the role of the RAS in mediating the cardiovascular effects of chronic exposure to intermittent hypoxia.

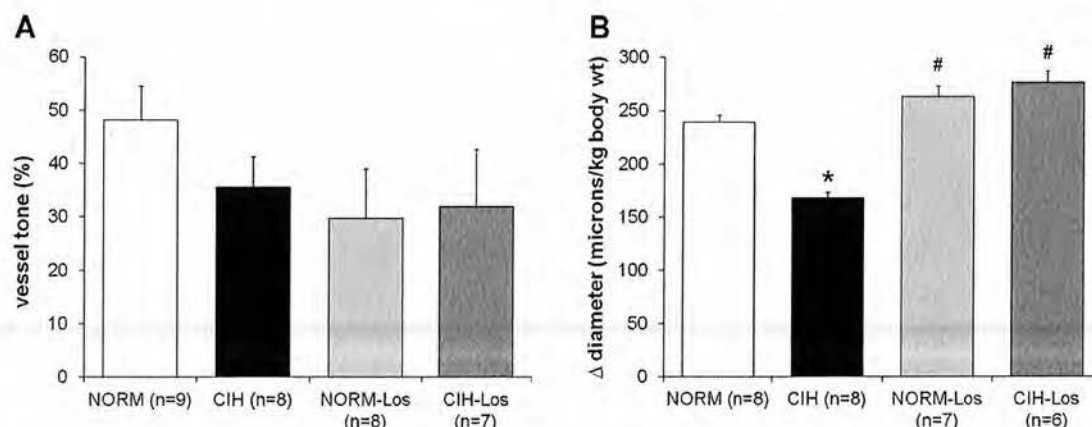


Fig. 2. Baseline vascular tone and maximal change in diameter under calcium free conditions in isolated, perfused gracilis arteries. (A) Baseline tone was not affected by CIH or by losartan. (B) CIH reduced the maximal change in vessel diameter under calcium free conditions, and this effect was abolished by Los treatment. Mean \pm SE; * $p < 0.05$ vs. NORM, # $p < 0.05$ vs. CIH.

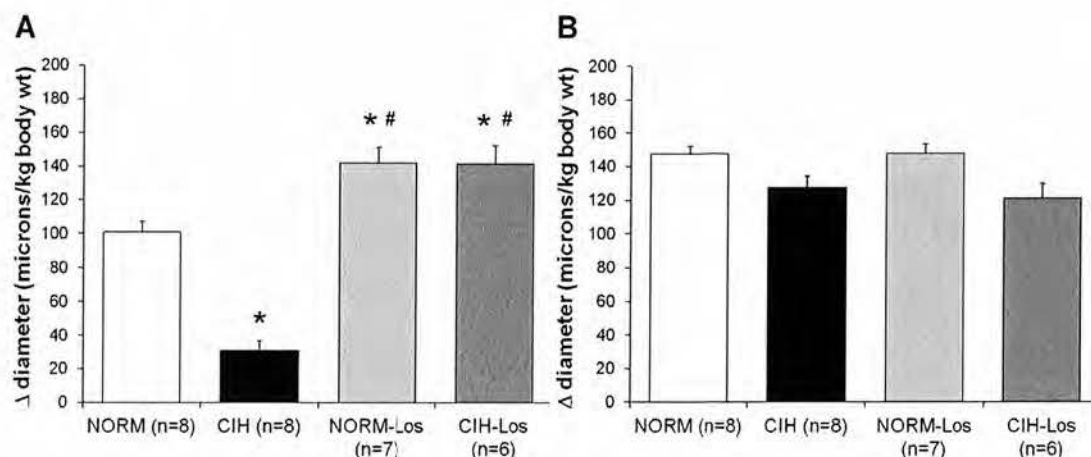


Fig. 3. Vasodilator responses to acetylcholine (10^{-6} M) and sodium nitroprusside (10^{-4} M) in isolated, perfused gracilis arteries. (A) The vasodilator response to acetylcholine was greatly attenuated by CIH, and this effect was prevented by losartan treatment. (B) The response to sodium nitroprusside was not affected by CIH or by losartan treatment. Mean \pm SE; * $p < 0.05$ vs. NORM, # $p < 0.05$ vs. CIH.

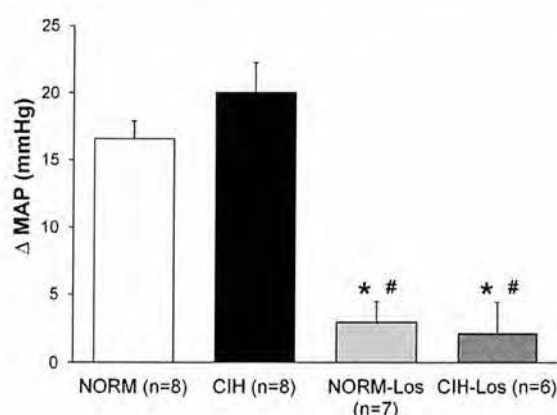


Fig. 4. Pressor responses to intravenous injections of Ang II. As expected, losartan nearly abolished the pressor responses to Ang II. Mean \pm SE; * $p < 0.05$ vs. NORM, # $p < 0.05$ vs. CIH.

The present study confirms our previous finding that CIH impairs endothelium-dependent vasodilation in resistance arteries of the skeletal muscle circulation (Phillips et al., 2004; Philippi et al., 2010) and extends it by demonstrating that this impairment is dependent on signaling through the AT_1R . In addition, we have demonstrated, in vascular tissue, an increase in the ratio of AT_1R to AT_2R . These findings could explain, at least in part, the importance of AT_1R

signaling to the blood pressure raising effect of CIH that we and previous investigators have reported (Fletcher et al., 1999; Marcus et al., 2010a,b).

Our evidence for the important role played by the RAS in CIH-induced endothelial dysfunction is that *in vivo* treatment with the AT_1R blocker losartan prevented impairment of the vasodilator response to ACh, whereas losartan did not affect the vasodilator response to exogenous NO. Taken together, these findings indicate that losartan prevented CIH-induced vasodilatory impairment by preserving endothelial, not vascular smooth muscle, function. We are confident that our dose of losartan (25–30 mg/kg/day) provided effective AT_1R blockade because it greatly attenuated the pressor response to infused Ang II.

There are several mechanisms by which CIH could impair vascular function, including decreased NO bioavailability, structural alterations, and increased blood pressure and sympathetic nervous system activity. These potential mechanisms and their vulnerability to AT_1R blockade are discussed below.

4.1. CIH-induced reduction in NO bioavailability

The present findings and previous research point to decreased bioavailability of NO as a cause of CIH-induced impairment in endothelial function (Phillips et al., 2004; Tahawi et al., 2001). Our data indicate that the RAS plays an important role in causing this impairment; however, the specific mechanisms are unknown. Because CIH increases circulating Ang II (Yuan et al., 2004) and Ang

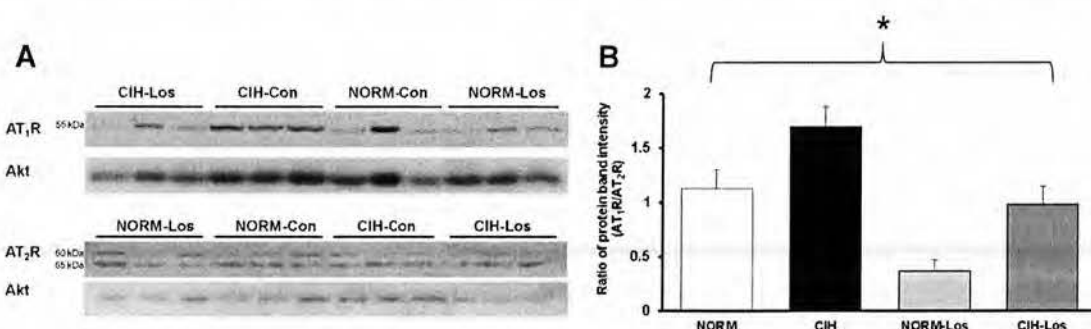


Fig. 5. Ang II receptor subtype expression in saphenous arteries. (A) Representative western blots of Ang II type I (AT_1R) and II (AT_2R) receptor and Akt protein expression in saphenous arteries. (B) AT_1R and AT_2R expression were normalized to Akt expression and expressed as a ratio (AT_1R/AT_2R) to compare differences in expression between experimental groups. CIH significantly increased the AT_1R/AT_2R ratio in saphenous arteries. Losartan treatment significantly attenuated this increase. Mean \pm SE; *all groups different from each other ($p < 0.05$).

II attenuates vasodilator function via an AT₁R/superoxide dependent pathway (Rajagopalan et al., 1996; Laursen et al., 1997), one possibility is that CIH reduces NO availability via scavenging by reactive oxygen species. Support for this idea comes from studies showing that intermittent hypoxia exposure in healthy humans causes a decrease in NO metabolites and an increase in markers of oxidative stress (Pialoux et al., 2009). Several other studies have demonstrated that CIH increases superoxide levels in neural tissue (Peng et al., 2003, 2006a,b, 2009; Marcus et al., 2010a,b) and in the splanchnic circulation (Troncoso Brindeiro et al., 2007); however, in the present study CIH failed to alter superoxide levels in saphenous artery, a conduit artery of the hindlimb. This finding is consistent with our previous demonstration that CIH-induced impairment in ACh vasodilation in isolated gracilis artery is not ameliorated by addition of a superoxide dismutase mimetic to the tissue bath (Philippi et al., 2010). It is possible that we did not detect elevated superoxide levels in saphenous artery because superoxide that may have been produced reacted quickly with NO to form peroxynitrite; nevertheless, in a previous study we found that endothelial nitrotyrosine levels (a marker of peroxynitrate production) were not elevated in gracilis arteries from animals exposed to CIH (Philippi et al., 2010). These negative findings indicate that CIH-induced endothelial dysfunction in the hindlimb can occur in the absence of increased superoxide in conduit arteries, and suggest that previous findings of CIH-induced increases in superoxide levels are not generalizable to all tissues and vascular beds. An alternate explanation for how CIH produces an AT₁R-dependent decrease in NO availability is that increased circulating Ang II decreases NO production via hydrogen peroxide-dependent phosphorylation of endothelial NO synthase (eNOS) (Loot et al., 2009).

We previously reported that CIH does not decrease eNOS expression in gracilis artery (Philippi et al., 2010); nevertheless, alterations in activity of the enzyme and/or reductions in substrate availability or quality could negatively affect the bioavailability of NO. Chronic *continuous* hypoxia increases lung tissue levels of asymmetric dimethyl arginine (ADMA), a methylated analog of L-arginine that inhibits NO synthesis (Boger and Ron, 2005). In addition, cultured endothelial cells incubated with Ang II demonstrate increased expression of ADMA and reduced levels of NO metabolites, both of which are attenuated by pretreatment with losartan (Chen et al., 2007). The sensitivity of ADMA production to hypoxia and Ang II prompts the speculation that this pathway could explain, at least in part, the observed vasodilator impairment associated with CIH and its prevention by AT₁R blockade.

4.2. Vascular dysfunction secondary to structural changes

We also considered the possibility that exposure to CIH could negatively affect vascular function by inducing structural changes in resistance arteries. We previously reported evidence of increased stiffness and reduced maximal dilation in gracilis arteries isolated from animals exposed to CIH (Phillips et al., 2006). The CIH-induced decrease in maximal diameter was associated with increases in both type I (thicker, established) and type III (thinner, newly laid-down) collagen fibers in the medial layer of the gracilis artery (Philippi et al., 2010). In the present experiments, CIH again caused a small but statistically significant decrease in maximal dilation under calcium-free conditions. Although this reduction is an indirect measure of vascular structure; it may reflect inward remodeling, a phenomenon commonly associated with Ang II-related hypertension (Schiffrin, 2004). In support of this notion, CIH did not affect maximal dilation in rats treated with losartan (Fig. 2B).

Interestingly, diameters of the isolated gracilis arteries under baseline conditions (following the equilibration period in the tissue bath and prior to acetylcholine administration) were larger in

both groups of losartan-treated rats. Investigation of the reasons for the losartan-induced increase in diameter was not a focus of this study; however, we speculate that this increase was secondary to antagonism of the trophic effects of Ang II, which are mediated by AT₁R. In addition, blockade of AT₁R would leave the anti-trophic effects of Ang II (acting through AT₂R) unopposed (Schulman et al., 2007).

4.3. Vascular dysfunction caused by increased sympathetic outflow and/or blood pressure

We previously demonstrated that CIH exposure increases arterial pressure and sympathetic outflow to the hindlimb, both of which are greatly attenuated by AT₁R blockade (Marcus et al., 2010a,b). Thus, it would be reasonable to question whether our observations of vascular dysfunction could be attributed to increased arterial pressure or increased sympathetic outflow, and the improvements in vascular function to the abolishment of those increases. Previous investigators have shown that hypertension produced by Ang II infusion impairs endothelium-dependent vasodilation, whereas a comparable increase in arterial pressure produced by norepinephrine does not (Laursen et al., 1997). Thus, we consider it unlikely that CIH-induced endothelial dysfunction is caused by increases in blood pressure or sympathetically mediated adrenoceptor stimulation *per se*. If so, the prevention of CIH-induced endothelial dysfunction by losartan is most likely due to its effect on vascular AT₁Rs rather than to its blood pressure- or sympathetic nerve activity-lowering effects (Marcus et al., 2010a,b).

4.4. Is endothelial dysfunction responsible for the CIH-induced rise in arterial pressure?

In humans, endothelial dysfunction is clearly associated with hypertension; however, whether it is the cause or the effect of the blood pressure elevation is difficult to discern (Luscher, 1994; Vanhoutte, 1996). This is also true in our series of studies of the vascular effects of CIH (Phillips et al., 2004; Philippi et al., 2010). While we speculate that endothelial dysfunction may contribute to the blood pressure-raising effects of CIH in rats, we believe that other mechanisms, *i.e.* increased sympathetic vasoconstrictor outflow (Marcus et al., 2010a,b; Sica et al., 2000) and increased circulating Ang II (Yuan et al., 2004) and endothelin-1 (Kanagy et al., 2001) are likely to play more important roles. These factors would be expected to increase blood pressure acutely by augmenting vasoconstriction and over time, by virtue of their trophic effects. Augmented vasoconstrictor responses to endothelin-1 have been observed in animals exposed to CIH (Allahdadi et al., 2005). Although vasoconstrictor responsiveness to norepinephrine is diminished in humans with OSA (Grote et al., 2000) and rats exposed to CIH (Phillips et al., 2006), responsiveness to Ang II is preserved, or even augmented (Phillips et al., 2006; Kraiczi et al., 2000). In the present study, we found that CIH decreases the expression of AT₂R (responsible for the vasodilator and anti-trophic properties of Ang II) and increases the AT₁R:AT₂R ratio, an effect that would be expected to alter the balance of vasoconstrictor and vasodilator influences at the arteriolar level and enhance Ang II-induced remodeling (Porrello et al., 2009). It is apparent that distinct mechanisms are responsible for the initiation and the maintenance of the CIH-induced blood pressure elevation because the early phase (days 1–10) was unaffected by AT₁R blockade whereas in days 11–28, blood pressure returned to baseline in the rats treated with losartan. Based on the current study, and our previous findings that increases in arterial pressure precede CIH-induced endothelial dysfunction (Philippi et al., 2010) we speculate that changes in

vascular reactivity contribute to the maintenance of CIH-induced blood pressure elevation rather than the onset.

4.5. Effect of CIH on body weight

In this study we observed that growth was somewhat suppressed in rats exposed to CIH. Although body weights of the CIH rats did not deviate significantly from the growth curve for Sprague-Dawley rats, they gained less weight over the course of the experiment than their NORM counterparts. An interesting, but unexpected, outcome of this study was that losartan treatment prevented this effect of CIH on body weight. The mechanisms underlying this observation and the reasons for discrepancy with a previous study in which losartan did not restore weight gain in CIH-exposed rats (Fletcher et al., 1999) are unknown.

4.6. Methodological considerations

The CIH protocol we employed does not mimic all of the insults associated with OSA in humans—i.e., it does not produce hypercapnia, intrathoracic pressure fluctuations, or sleep disruption, because the intermittent hypoxia cycles occurred during the animals' active periods. We do not believe the importance of our findings is diminished by these differences for several reasons. First, the blood pressure raising effect of CIH in rats is comparable regardless of whether arterial CO_2 is increased, kept at baseline levels, or allowed to fall (Fletcher et al., 1995). Sleep disruption *per se* does not have lasting effects on blood pressure (Bao et al., 1999; Brooks et al., 1997). Furthermore, previous investigators have demonstrated that CIH administered during the light cycle (the rodent's inactive period) is not as effective at mimicking sleep disruption or sleep limitation as might be presumed (Polotsky et al., 2006). On the other hand, our paradigm produces a phenotype that is similar in many important ways to that caused by OSA in humans—sympathetic nervous system activation, increased arterial pressure, endothelial dysfunction, increased vascular stiffness (Phillips et al., 2004, 2006; Philippi et al., 2010; Marcus et al., 2010a,b) in a relatively short period of time, thereby allowing us to investigate the cardiovascular effects of CIH in the absence of potentially confounding co-morbidities such as advancing age, obesity, and increased insulin resistance.

Control animals (NORM and NORM-Los) in our study were exposed to similar stimuli with respect to light, noise, and temperature as their CIH-exposed counterparts, however we elected not to employ an air-cycling sham exposure in these rats. In a previous study we did use an air-air sham and found that ACh response in vessels from these animals did not differ from the group of NORM controls not exposed to air-air cycling, and that vasodilator responses in both groups were significantly greater than the responses in vessels taken from CIH exposed animals (Phillips et al., 2004). Previous investigators have also observed no effect of air-air cycling on blood pressure or vascular function (Troncoso Brindeiro et al., 2007; Fletcher et al., 1992a,b,c).

A strength of our *in vitro* model is that it allows assessment of the vascular consequences of CIH in the absence of potentially confounding neural influences (e.g. increased sympathetic nerve activity (Marcus et al., 2010a,b; Somers et al., 1995)) which complicate the interpretation of *in vivo* vasodilator responses. By the same token, the absence of neural input, blood, and blood borne stimuli limits the degree of inference that can be made to the *in vivo* condition.

5. Conclusions

Our study demonstrates that signaling through the AT_1R plays an important role in the impairment of vascular endothelial

function caused by CIH. We also report that CIH elicits down-regulation of AT_2R and an increase in the ratio of AT_1R to AT_2R in saphenous artery. Deranged endothelial function and augmented angiotensin II vasoconstriction are likely to contribute to the cardiovascular consequences of CIH in this experimental model.

6. Clinical implications of the present findings

Effective treatment of OSA with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) normalizes endothelial function (Kato et al., 2000; Cross et al., 2008; Imadojemu et al., 2002; Ip et al., 2004; Lattimore et al., 2006). While CPAP is the therapy of choice, compliance is sub-optimal in many patients with OSA (Weaver and Grunstein, 2008). Considering the potential for significant cardiovascular morbidity associated with untreated OSA, pharmacological treatment with angiotensin receptor blockers may be a useful adjunct in therapy for this population. A recent study of the blood pressure effects of CPAP used alone and in conjunction with valsartan provides experimental support for this speculation (Pepin et al., 2010), as do findings that losartan treatment prevents increases in arterial pressure in healthy humans exposed to intermittent hypoxia (Foster et al., 2010).

Funding

This work was supported by grants from the National Heart Lung and Blood Institute [grant numbers HL074072 to BJM, T32 HL07654 to NJM].

Disclosures

None.

Acknowledgements

We are indebted to Drs. E. Burt Olson, Jr. and Steven Polishinski for their assistance with design and operation of the hypoxia chamber and to Dr. Mary Grummer for assistance with the Western blot analysis.

References

- Allahdadi, K.J., Walker, B.R., Kanagy, N.L., 2005. Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 45, 705–709.
- Bao, G., Metreveli, N., Fletcher, E.C., 1999. Acute and chronic blood pressure response to recurrent acoustic arousal in rats. *American Journal of Hypertension* 12, 504–510.
- Boger, R.H., Ron, E.S., 2005. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Alternative Medicine Review* 10, 14–23.
- Bradley, T.D., Floras, J.S., 2009. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373, 82–93.
- Brooks, D., Horner, R.L., Kozar, L.F., Rander-Teixeira, C.L., Phillipson, E.A., 1997. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *Journal of Clinical Investigation* 99, 106–109.
- Cersosimo, E., DeFronzo, R.A., 2006. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 22, 423–436.
- Chen, M.F., Xie, X.M., Yang, T.L., Wang, Y.J., Zhang, X.H., Luo, B.L., Li, Y.J., 2007. Role of asymmetric dimethylarginine in inflammatory reactions by angiotensin II. *Journal of Vascular Research* 44, 391–402.
- Cosentino, F., Rubattu, S., Savoia, C., Venturelli, V., Pagannone, E., Volpe, M., 2001. Endothelial dysfunction and stroke. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 38 (Suppl. 2), S75–S78.
- Cross, M.D., Mills, N.L., Al-Abri, M., Riha, R., Vennelle, M., Mackay, T.W., Newby, D.E., Douglas, N.J., 2008. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax* 63, 578–583.
- Fletcher, E.C., Bao, G., Li, R., 1999. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 34, 309–314.
- Fletcher, E.C., Bao, G., Miller III, C.C., 1995. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic, and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure. *Journal of Applied Physiology* 78, 1516–1521.

- Fletcher, E.C., Lesske, J., Behm, R., Miller III, C.C., Stauss, H., Unger, T., 1992a. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *Journal of Applied Physiology* 72, 1978–1984.
- Fletcher, E.C., Lesske, J., Culman, J., Miller, C.C., Unger, T., 1992b. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 20, 612–619.
- Fletcher, E.C., Lesske, J., Qian, W., Miller III, C.C., Unger, T., 1992c. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 19, 555–561.
- Foster, G.E., Hanly, P.J., Ahmed, S.B., Beaudin, A.E., Pialoux, V., Poulin, M.J., 2010. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension* 56 (3), 369–377.
- Grote, L., Kraiczi, H., Hedner, J., 2000. Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162, 1480–1487.
- Heitzer, T., Schlinzig, T., Krohn, K., Meinertz, T., Munzel, T., 2001. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104, 2673–2678.
- Imadojemu, V.A., Gleeson, K., Quraishi, S.A., Kunselman, A.R., Sinoway, L.I., Leuenberger, U.A., 2002. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165, 950–953.
- Ip, M.S., Tse, H.F., Lam, B., Tsang, K.W., Lam, W.K., 2004. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 169, 348–353.
- Kanagy, N.L., Walker, B.R., Nelin, L.D., 2001. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 37, 511–515.
- Kato, M., Roberts-Thomson, P., Phillips, B.G., Haynes, W.G., Winnicki, M., Accurso, V., Somers, V.K., 2000. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 102, 2607–2610.
- Kraiczi, H., Hedner, J., Peker, Y., Carlson, J., 2000. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology* 89, 493–498.
- Lattimore, J.L., Wilcox, I., Skilton, M., Langenfeld, M., Celermajer, D.S., 2006. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 61, 491–495.
- Laursen, J.B., Rajagopalan, S., Galis, Z., Tarpey, M., Freeman, B.A., Harrison, D.G., 1997. Role of superoxide in angiotensin II-induced but not catecholamine-induced hypertension. *Circulation* 95, 588–593.
- Loot, A.E., Schreiber, J.G., Fisslthaler, B., Fleming, I., 2009. Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase. *Journal of Experimental Medicine* 206, 2889–2896.
- Luscher, T.F., 1994. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *Journal of Hypertension Supplement* 12, S105–S116.
- Marcus, N.J., Li, Y.L., Bird, C.E., Schultz, H.D., Morgan, B.J., 2010a. Chronic intermittent hypoxia augments chemoreflex control of sympathetic activity: role of the angiotensin II type 1 receptor. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 171, 36–45.
- Marcus, N.J., Olson Jr., E.B., Bird, C.E., Philippi, N.R., Morgan, B.J., 2009. Time-dependent adaptation in the hemodynamic response to hypoxia. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 165, 90–96.
- Marcus, N.J., Philippi, N.R., Bird, C.E., Schultz, H.D., Li, Y., Morgan, B.J., 2010b. Effect of AT1 receptor blockade on intermittent hypoxia-induced endothelial dysfunction. *FASEB Journal* 24, 1022.7.
- Moller, D.S., Lind, P., Strunge, B., Pedersen, E.B., 2003. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *American Journal of Hypertension* 16, 274–280.
- Paravicini, T.M., Touyz, R.M., 2006. Redox signaling in hypertension. *Cardiovascular Research* 71, 247–258.
- Peng, Y.J., Nanduri, J., Yuan, G., Wang, N., Deneris, E., Pendyala, S., Natarajan, V., Kumar, G.K., Prabhakar, N.R., 2009. NADPH oxidase is required for the sensory plasticity of the carotid body by chronic intermittent hypoxia. *Journal of Neuroscience* 29, 4903–4910.
- Peng, Y.J., Overholt, J.L., Kline, D., Kumar, G.K., Prabhakar, N.R., 2003. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 10073–10078.
- Peng, Y.J., Yuan, G., Jacono, F.J., Kumar, G.K., Prabhakar, N.R., 2006a. 5-HT evokes sensory long-term facilitation of rodent carotid body via activation of NADPH oxidase. *Journal of Physiology* 576, 289–295.
- Peng, Y.J., Yuan, G., Ramakrishnan, D., Sharma, S.D., Bosch-Marce, M., Kumar, G.K., Semenza, G.L., Prabhakar, N.R., 2006b. Heterozygous HIF-1alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *Journal of Physiology* 577, 705–716.
- Pepin, J.L., Tamisier, R., Barone-Rochette, G., Launois, S.H., Levy, P., Baquet, J.P., 2010. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (7), 954–960.
- Philippi, N.R., Bird, C.E., Marcus, N.J., Olson, E.B., Chesler, N.C., Morgan, B.J., 2010. Time course of intermittent hypoxia-induced impairments in resistance artery structure and function. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 170, 157–163.
- Phillips, S.A., Olson, E.B., Lombard, J.H., Morgan, B.J., 2006. Chronic intermittent hypoxia alters NE reactivity and mechanics of skeletal muscle resistance arteries. *Journal of Applied Physiology* 100, 1117–1123.
- Phillips, S.A., Olson, E.B., Morgan, B.J., Lombard, J.H., 2004. Chronic intermittent hypoxia impairs endothelium-dependent dilation in rat cerebral and skeletal muscle resistance arteries. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 286, H388–H393.
- Pialoux, V., Hanly, P.J., Foster, G.E., Brugniaux, J.V., Beaudin, A.E., Hartmann, S.E., Pun, M., Duggan, C.T., Poulin, M.J., 2009. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (10), 1002–1009.
- Polotsky, V.Y., Rubin, A.E., Balbir, A., Dean, T., Smith, P.L., Schwartz, A.R., O'Donnell, C.P., 2006. Intermittent hypoxia causes REM sleep deficits and decreases EEG delta power in NREM sleep in the C57BL/6j mouse. *Sleep Medicine* 7, 7–16.
- Porrello, E.R., Delbridge, L.M., Thomas, W.G., 2009. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor: an enigmatic seven transmembrane receptor. *Frontiers in Bioscience* 14, 958–972.
- Punjabi, N.M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D.J., Givelber, R., Resnick, H.E., Sleep Heart Health Study Investigators, 2004. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Epidemiology* 160, 521–530.
- Rajagopalan, S., Kurz, S., Munzel, T., Tarpey, M., Freeman, B.A., Griendling, K.K., Harrison, D.G., 1996. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *Journal of Clinical Investigation* 97, 1916–1923.
- Schiffman, E.L., 2004. Remodeling of resistance arteries in essential hypertension and effects of antihypertensive treatment. *American Journal of Hypertension* 17, 1192–1200.
- Schulman, I.H., Zhou, M-S., Raji, L., 2007. Cross-talk between angiotensin II receptor types 1 and 2, potential role in vascular remodeling in humans. *Hypertension* 49, 270–271.
- Sica, A.L., Greenberg, H.E., Ruggiero, D.A., Scharf, S.M., 2000. Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat. *Respiration Physiology* 121, 173–184.
- Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P., Abboud, F.M., 1995. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation* 96, 1897–1904.
- Sullivan, J.A., Rupnow, H.L., Cale, J.M., Magness, R.R., Bird, I.M., 2005. Pregnancy and ovarian steroid regulation of angiotensin II type 1 and type 2 receptor expression in ovine uterine artery endothelium and vascular smooth muscle. *Endothelium* 12, 41–56.
- Tahawi, Z., Orolinova, N., Joshua, I.G., Bader, M., Fletcher, E.C., 2001. Altered vascular reactivity in arterioles of chronic intermittent hypoxic rats. *Journal of Applied Physiology* 90, 2007–2013, discussion 2000.
- Troncoso Brindeiro, C.M., da Silva, A.Q., Allahdadi, K.J., Youngblood, V., Kanagy, N.L., 2007. Reactive oxygen species contribute to sleep apnea-induced hypertension in rats. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 293, H2971–H2976.
- Vanhoutte, P.M., 1996. Endothelial dysfunction in hypertension. *Journal of Hypertension Supplement* 14, S83–S93.
- Versari, D., Daghini, E., Virdis, A., Ghiadoni, L., Taddei, S., 2009. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *British Journal of Pharmacology* 157, 527–536.
- Weaver, T.E., Grunstein, R.R., 2008. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society* 5, 173–178.
- Yuan, Z.M., Chen, B.Y., Wang, P.X., Li, S.Y., Chen, Y.L., Dong, L.X., 2004. Changes of angiotensin II and its receptor during the development of chronic intermittent hypoxia-induced hypertension in rats. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 27, 577–580.

Rifampin is a potent inducer of multiple metabolic enzymes, and clinically important drug interactions with rifampin are numerous (8, 26). Rifabutin is also a rifamycin antibiotic used for the prophylaxis of infection caused by *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* (14). The potential of rifabutin for enzyme induction compared with that of rifampin has not been thoroughly investigated (2, 5, 22). Some animal studies (7, 15, 24) and clinical trials (2, 16, 24, 27) suggest that rifabutin may induce the metabolism of certain drugs to a lesser degree than rifampin. However, these clinical trials either have not directly compared rifampin and rifabutin in a parallel study or have used different dosages for the two drugs. In addition, it is now clear that there is no single substrate that is suitable for assessing hepatic drug metabolism, as individual enzymes differ in their potential for induction. To further clarify these issues, we evaluated the effects of equivalent doses of rifampin and rifabutin on theophylline metabolism in healthy, nonsmoking males. Theophylline was chosen because of its therapeutic utility and because its metabolic clearance reflects primarily the activity of one hepatic microsomal enzyme, CYP1A2 (10).

MATERIALS AND METHODS

Subjects. Twelve nonsmoking males, ages 22 to 35 years, with a mean weight of 84 kg (range, 67 to 102 kg) volunteered for this study, which was approved by the Committee on the Conduct of Human Research at the Medical College of

Virginia. Each subject gave written informed consent. A complete medical history, physical examination, and routine laboratory tests that included a 20-test chemistry screen, complete blood count with differential, urinalysis, urine drug screen, and electrocardiogram were completed for each subject. All subjects were negative for antibody to human immunodeficiency virus and hepatitis B surface antigen. Subjects abstained from alcohol for 1 week prior to and throughout the study duration and received no other medications (prescription or non-prescription) for 1 month prior to and during the study. Subjects were instructed to abstain from caffeine for 3 days prior to and throughout the study.

Experimental design and protocol. This study was a randomized, two-period crossover trial. The two treatment periods were each 17 days in duration and were separated by a 2-week washout period. Treatments consisted of single doses of an oral solution of theophylline, 5 mg/kg of body weight (theophylline, 80 mg/15 ml; lot 930956; Roxane Laboratories Inc., Columbus, Ohio), on days 1 and 15 and 300 mg of either rifabutin (Mycobutin, 150 mg; lot R1F008; Adria Laboratories, Columbus, Ohio) or rifampin (Rifadin, 300 mg; lot 3056CG; Marion Merrell Dow) once daily on days 3 to 16. After the washout period, subjects received the alternative treatment.

During both treatments, theophylline was administered at 9:00 a.m. with 240 ml of tap water after an overnight fast (from 12:00 midnight) on days 1 and 15. Breakfast was served 2 h after dosing. Blood was obtained for theophylline concentration determinations at the following times after administration: 0 (baseline), 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 36.0, and 46.0 h. Following the first theophylline dose, subjects received either rifampin or rifabutin daily at 9:00 a.m., starting on day 3 just after the 46-h theophylline blood sample was drawn and continuing through day 16. After the second dose of theophylline on day 15, blood for theophylline concentration determinations was obtained as described above. Serum was separated from blood and stored at -20°C until the assay. Subjects were given a diary in which to record self-administration times and adverse drug reactions.

Analytical methods. Serum theophylline concentrations were measured by fluorescence polarization immunoassay with the TDX analyzer (Abbott Laboratories, Diagnostics Division). The sensitivity of the assay is defined as the lowest concentration distinguishable from 0 mg/liter with 95% confidence and was found to be 0.82 mg/liter. The assay was linear to 40.0 mg/liter. The interassay between-day coefficients of variation for high (26-mg/liter), medium (12-mg/liter), and low (7-mg/liter) controls were 2.5, 2.3, and 2.8%, respectively. Percent bias values for high, medium, and low controls were 0.48, 0.86, and 1.2%,

* Corresponding author. Mailing address: Box 980533 MCV, Richmond, VA 23298-0533. Phone: (804) 828-8317. Fax: (804) 828-8359.

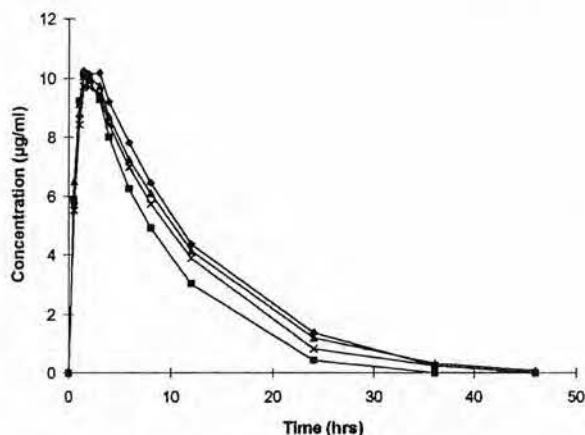


FIG. 1. Mean serum theophylline concentrations before rifampin treatment (◆), following rifampin treatment (■), before rifabutin treatment (▲), and following rifabutin treatment (×).

respectively. Rifabutin and rifampin concentrations were not determined. Baseline serum was free of interfering substances for these subjects.

Pharmacokinetic analysis. Concentrations of theophylline in serum (C) versus time were analyzed by compartmental and noncompartmental pharmacokinetic methods. The nonlinear least-squares regression curve-fitting program RSTRIP was used to generate model-dependent parameter estimates, including the terminal elimination rate (k_{el}). A biexponential model (exponential terms for absorption and elimination) weighted by $1/C^2$ was found to provide the best fit to the data for most observations, as determined by the model selection criterion, a modification of the Akaike information criterion (1). The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of theophylline was calculated to be $0.693/k_{el}$. The area under the serum theophylline concentration-time curve (AUC_{0-46}) was calculated to the last measured concentration (C_{46}) by using the trapezoidal rule. The extrapolated area was calculated as C_{46}/k_{el} and was added to the AUC_{0-46} , resulting in the AUC extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$). The oral clearance (CL_{oral}) of theophylline was calculated as $dose/AUC_{0-\infty}$. The maximum measured serum concentration (C_{max}) was also compared between treatments.

Statistical analysis. A sample size of 12 was calculated to result in 80% power to detect a >20% difference in theophylline AUC, assuming a standard deviation of 20% and a two-sided level of significance of 5% ($\alpha = 5\%$). Data are expressed as mean values \pm standard deviations. Repeated measures analysis of variance was used to determine the statistical significance of differences between baseline theophylline kinetic parameters ($t_{1/2}$, C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, and CL_{oral}) and the same parameters following treatment with rifampin and rifabutin. A P value of ≤ 0.05

was considered statistically significant. A modified paired t test with the Bonferroni correction was used to assess significance between treatment pairs (9).

RESULTS

Eleven of 12 subjects completed the study. One subject voluntarily withdrew after developing flu-like symptoms while receiving rifabutin. Adverse drug reactions were reported with each regimen. Theophylline was not well tolerated, mainly because of gastrointestinal and central nervous system adverse effects. The mean theophylline dose administered to subjects was 424 mg (range, 347 to 507 mg). Rifampin was well tolerated, though one subject reported dry eyes, lethargy, and nausea. In contrast, rifabutin was not well tolerated. Four (36%) subjects reported headache, two complained of diarrhea, and one reported fever, dry eyes, rash, weight loss, and ear pain.

Mean serum theophylline concentrations versus time for all four treatments are illustrated in Fig. 1. Individual AUCs for all subjects in response to the four treatments are shown in Fig. 2. Theophylline pharmacokinetic parameters for each treatment are listed in Table 1. Analysis of variance revealed significant differences due to treatment for $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, and CL_{oral} . Rifampin decreased the mean theophylline $AUC_{0-\infty}$ by 27%, from 140 ± 37 to 100 ± 24 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ($P < 0.0001$). Changes in theophylline $AUC_{0-\infty}$ following rifampin treatment ranged from 0 (no change in one subject) to a 36% decrease; 5 of the 11 subjects demonstrated more than a 30% reduction in $AUC_{0-\infty}$ (Fig. 2). In contrast, mean theophylline AUCs decreased only 5% following rifabutin treatment, from 136 ± 48 to 128 ± 45 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, which was not significant. Changes in theophylline $AUC_{0-\infty}$ following rifabutin treatment ranged from a 20% decrease to a 44% increase. Theophylline AUC decreased 10 to 20% in six subjects and showed no change or an increase in the other five (Fig. 2). There was no significant difference between mean baseline theophylline AUCs before each treatment phase. Similar findings were made in other pairwise comparisons of pharmacokinetic parameters (Table 1).

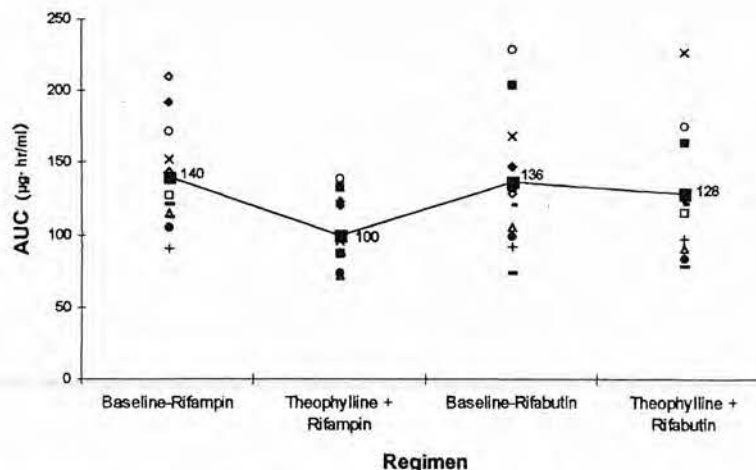


FIG. 2. Mean (■ and connected line) and individual (all other symbols) theophylline AUCs for 11 subjects and all four treatments. Only the rifampin-plus-theophylline values were statistically different from the baseline.

TABLE 1. Pharmacokinetic parameters for the four treatments^a

Treatment	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)	CL _{total} (liters/h)	t _{1/2} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)
Theophylline alone (rifampin baseline)	140 \pm 24	3.2 \pm 0.7	7.2 \pm 1.7	10.9 \pm 1.3
Theophylline + rifampin	100 \pm 24 ^b	4.4 \pm 0.7 ^b	5.4 \pm 1.0 ^b	10.6 \pm 1.1
Theophylline alone (rifabutin baseline)	136 \pm 48	3.5 \pm 0.9	6.8 \pm 1.9	11.0 \pm 1.2
Theophylline + rifabutin	128 \pm 45	3.6 \pm 0.9	6.8 \pm 1.9	10.3 \pm 0.8

^a Values are means \pm standard deviations.^b $P < 0.001$ compared with the respective baseline value.

DISCUSSION

Rifampin is one of the most potent inducers of multiple human hepatic enzymes (26). Our observation that rifampin treatment, 300 mg/day for 14 days, resulted in a significant increase in clearance of theophylline is consistent with previous investigations (3, 17, 18). In contrast, we found that rifabutin treatment resulted in no significant change in theophylline pharmacokinetics, although this trial may have lacked sufficient power to detect a true, though small, effect. A larger dose of rifampin would have likely resulted in a greater effect, and a larger dose of rifabutin might have revealed a significant effect. There are no previous reports of rifabutin's effects on theophylline clearance.

In animals, rifabutin is a less potent inducer of hepatic enzymes than rifampin (7, 13, 15, 24). Extrapolation of these data to humans, however, may be inappropriate since interspecies differences in metabolism can be great, the relative effect of drugs on specific isoenzymes is often not identified in animal investigations, and dose and duration of therapy in animal trials are often of uncertain relevance to humans. A recent investigation with rabbits reported that rifabutin was a less potent inducer than rifampin of certain isoenzymes, such as CYP3A4, and that rifabutin only slightly increased the activity of CYP1A2 (7). Since the three main pathways of theophylline metabolism (1- and 3-demethylation and 8-hydroxylation) appear to be catalyzed by CYP1A2 (10), the lack of an interaction with rifabutin in the present trial, in addition to the data from rabbit testing, suggests that rifabutin has little effect on this specific enzyme.

In contrast to the preceding observations, other human trials clearly demonstrate that rifabutin increases the clearance of many drugs which are extensively metabolized, such as antipyrine (16), clarithromycin (6, 27), trimethoprim (12), zidovudine (13), and itraconazole (23). Clinical trials with rifabutin have found no important interaction with drugs which undergo minimal metabolism by P450 enzymes, such as fluconazole (25), isoniazid (4), didanosine (20), and methadone (21). The specific isoenzymes responsible for metabolism of the drugs indicated above whose clearance is increased by rifabutin have not been identified in all cases. However, CYP3A4 is responsible for the hydroxylation of clarithromycin (19), and itraconazole is known to be extensively metabolized by CYP3A4 (11). The observation that rifabutin therapy results in a 50% mean reduction in AUC for clarithromycin (6, 27) and an 80% mean reduction in AUC for itraconazole (23) suggests that rifabutin is a potent inducer of CYP3A4 in humans. Since CYP3A4 is the most important drug-metabolizing enzyme in humans, co-administration of rifabutin with other drugs metabolized by this pathway should be approached cautiously. In contrast,

drugs metabolized via CYP1A2, such as theophylline, appear to be little affected by usual doses of rifabutin.

REFERENCES

- Akaike, H. 1976. An information criterion (AIC). *Math. Sci.* 14:5-9.
- Blaschke, T. F., and M. H. Skinner. 1996. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clin. Infect. Dis.* 22(Suppl. 1):S15-S22.
- Boyce, E. G., G. E. Dukes, D. E. Rollins, and T. W. Sudds. 1986. The effect of rifampin on theophylline kinetics. *Clin. Pharmacol.* 26:696-699.
- Breda, M., E. Pianezola, M. Strolin-Benedetti, C. Efthymiopoulos, M. Carpentieri, D. Sassella, and R. Rimoldi. 1992. A study of the effects of rifabutin on isoniazid pharmacokinetics and metabolism in healthy volunteers. *Drug Metab. Drug Interact.* 10:323-340.
- Brogden, R. N., and A. Filton. 1994. Rifabutin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 6:983-1009.
- DATRI 001 Study Group. 1993. Clarithromycin (CL) plus rifabutin (RFB) for MAC prophylaxis: evidence for a drug interaction, abstr. 291. *In* Program and abstracts of the First National Conference on Human Retroviruses and Related Infections. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Franklin, M. R., and J. J. Heusner. 1995. Drug metabolizing enzymes alteration by rifabutin and rifampicin, abstr. A25, p. 5. *In* Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Gillum, J. G., D. S. Israel, and R. E. Polk. 1993. Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents. *Clin. Pharmacokinet.* 25:450-482.
- Glantz, S. A. 1992. *Primer of biostatistics*, 3rd ed., p. 309. McGraw-Hill Book Co., New York.
- Ha, H. R., J. Chen, A. U. Freiburghaus, and F. Follath. 1995. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochrome P-450. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 39:321-326.
- Ha, H. R., J. Chen, A. U. Freiburghaus, and F. Follath. 1995. Metabolism of theophylline by cDNA-expressed human cytochrome P-450. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 39:321-326.
- Janssen Pharmaceutical Research Foundation. 1995. Sporanox (itraconazole) prescribing information. Janssen Pharmaceutical Research Foundation, Titusville, N.J.
- Lee, B. L., H. Lampiris, D. C. Colborn, R. C. Lewis, P. K. Narang, and P. Sullam. 1995. The effect of rifabutin (RBT) on the pharmacokinetics (PK) of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in HIV-infected patients, abstr. A36, p. 7. *In* Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Narang, P. K., S. Gupta, R. C. Li, M. Strolin-Benedetti, C. Della Bruna, and J. R. Bianchini. 1993. Assessing dosing implications of enzyme inducing potential: rifabutin (RIF) vs. rifampin (RFM), abstr. 598, p. 228. *In* Abstracts of the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Nightingale, S., S. Cameron, F. Gordin, P. Sullam, D. L. Cohn, R. E. Chaisson, L. Eron, P. D. Sparti, B. Bihari, D. L. Kaufman, J. J. Stern, D. D. Pearce, W. G. Weinberg, A. LaMarca, and F. P. Siegal. 1993. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N. Engl. J. Med.* 329:828-833.
- Oesch, F., M. Arand, M. Strolin-Benedetti, P. Dostert, and B. G. Castelli. 1993. Inducing properties of rifabutin and rifampicin for selected drug metabolizing enzymes in female rat liver, abstr. PO-B07-1155. *In* Program and abstracts of the Ninth International Conference on AIDS. Institute for Clinical and Experimental Virology of the Free University of Berlin, Berlin.
- Perucca, E., R. Grimaldi, G. M. Frigo, A. Sardi, H. Mönig, and E. E. Ohnhaus. 1988. Comparative effects of rifabutin and rifampin on hepatic microsomal enzyme activity in normal subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 34:595-599.
- Powell-Jackson, P. R., A. P. Jamieson, B. J. Gray, J. Moxham, and R. Williams. 1985. Effect of rifampin administration on theophylline pharmacokinetics in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131:939-940.
- Robson, R. A., J. O. Miners, L. M. H. Wing, and D. J. Birkett. 1984. Theophylline-rifampicin interaction: nonselective induction of theophylline metabolic pathways. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18:445-448.
- Rodrigues, D. (Abbott Pharmaceuticals). 1996. Personal communication.
- Sahai, J., P. K. Narang, N. Hawley-Foss, R. C. Li, M. Kamal, and D. W. Cameron. 1995. A phase I evaluation of concomitant rifabutin and didanosine in symptomatic HIV-infected patients. *J. Acquired Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 9:274-279.
- Sawyer, R. C., L. S. Brown, R. C. Li, D. C. Colborn, and P. K. Narang. 1995. Lack of effect of concomitant rifabutin (RBT) on methadone (METH) safety and pharmacokinetics in HIV+ injecting drug users (IDUs), abstr. A37, p. 7. *In* Abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Skinner, M. H., and T. F. Blaschke. 1995. Clinical pharmacokinetics of

- rifabutin. *Clin. Pharmacokinet.* 28:115-125.
23. **Smith, J. A., T. C. Hardin, T. F. Patterson, and J. R. Graybill.** 1995. Rifabutin decreases itraconazole plasma concentrations in patients with HIV-infection, abstr. 126, p. 77. *In* Program and abstracts of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
 24. **Strolin-Benedetti, M. and P. Dostert.** 1994. Induction and autoinduction properties of rifamycin derivatives: a review of animal and human studies. *Environ. Health Perspect.* 102(Suppl. 9):101-105.
 25. **Trapnell, C. B., J. P. Lavelle, and C. R. O'Leary.** 1993. Rifabutin does not alter fluconazole pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 53:196. (Abstract P11-106.)
 26. **Venkatesan, K.** 1992. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin. Pharmacokinet.* 22:47-65.
 27. **Wallace, R. J. J., Jr., B. A. Brown, D. E. Griffith, W. Girard, and K. Tanaka.** 1995. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium*-M. intracellulare infection. *J. Infect. Dis.* 171:747-750.

Lexique :

- Rifampin = rifampicine
- Tap water = eau du robinet
- Fast = à jeûn

Questions

- 1/ Expliquer le rationnel de cette étude et son objectif : que sait-on sur le sujet, quelle question scientifique est posée ?
- 2/ Quel est le design de l'étude (vous pouvez faire un schéma pour expliquer votre réponse) ?
- 3/ Quelles sont les caractéristiques principales des sujets inclus dans l'étude ?
- 4/ Quelles sont les substances que les participants devaient s'abstenir de consommer durant l'étude ? Expliquer pourquoi.
- 5/ Le nombre de sujet inclus a-t-il fait l'objet d'une évaluation statistique préalable ? Expliquer.
- 6/ Expliquer comment ont été calculés les paramètres suivants pour la théophylline : demi-vie, aire sous la courbe (AUC), clairance.
- 7/ Quels sont les effets significatifs de la rifampicine sur la pharmacocinétique de la théophylline ?
- 8/ Quels sont les effets significatifs de la rifabutine sur la pharmacocinétique de la théophylline ?
- 9/ Quel est le mécanisme de l'interaction entre la rifampicine et la théophylline ? Quelles peuvent être les conséquences d'une telle interaction chez un patient traité par théophylline ?
- 10/ Peut-on conclure de l'étude que la rifabutine n'expose pas à des interactions médicamenteuses ? Justifier votre réponse.

Sujet A. JANOLY-DUMENIL

1. Introduction

Continuity of care is defined as "a set of actions designed to ensure the coordination and continuity of healthcare, as patients transfer between different locations or different levels of care within the same location" [1]. The main goals of continuity of care are optimal patient safety and quality of care [2]. Transitions between hospital and community setting can be a major issue and need improvements to ensure medication safety. Indeed, discrepancies which happen after hospital discharge can lead to adverse medical events, increase the length of hospital stays or even lead to hospital readmissions [2–5]. Different

solutions have been shown to improve patient safety during transitions between care providers, such as: discharge planning and written discharge support notes, medication reconciliation, and increasing patient awareness and empowerment [2]. The earlier interventions to prepare for hospital discharge start during hospitalisation, the greater the benefits to patients; those interventions can continue throughout and after hospitalisation [2].

Various studies have shown that clinical pharmacists performing these interventions can improve transition of care by reducing medication discrepancies and thus lower rates of adverse drug events and readmission [5–7].

Medication reconciliation performed at hospital admission allows several limitations in medication history to be identified. Incomplete medication histories at admission are the causes of hospital prescribing errors in almost 30% of cases [8]. Patients cannot always remember or understand their medication, indications or doses. Language and health literacy can be a barrier to this understanding, as can the short amount

of time spent by physicians on a complete medication reconciliation [9,10]. Moreover, over-the-counter drugs, herbal medicines, eye drops, vitamins and nutritional supplements are often omitted. Several different types of healthcare professionals (physicians, clinical pharmacists, nurse, etc.) may be able to carry out medication reconciliation, but a reconciliation carried out as part of a clinical pharmacist's routine practice is seldom possible, often due to financial constraints.

Besides medication reconciliation, clinical pharmacists can reduce drug-related problems during hospitalisation by performing medication reviews and informing physicians about adverse drug events, drug interactions, therapeutic drug monitoring, pharmacoeconomic issues, etc. [2,6].

Another aspect of the transition between hospital and community care concerns treatment changes at each step; these changes occur for more than 95% of hospitalised patients [11]. They can induce misunderstandings for patients, incomplete information and communication at transition steps, and thus induce medication errors and decreases in medication safety [12,13]. Community pharmacists are also concerned by this issue and play an important role after hospital discharge. They perform medication reconciliations between hospital discharge prescriptions and patients' medication histories in order to ensure complete and optimal treatments. One of the most common community pharmacist interventions is contacting a hospital physician to clarify whether a treatment change is intended or not [14]. Telephone calls to hospital physicians may induce disruptions to their work routines that can negatively affect patient safety [15].

2. Aim of the study

This study aimed to evaluate whether a set of pharmaceutical interventions to prepare hospital discharge, in close collaboration with the medical staff involved in patient care, facilitates the transition of care, reduces interventions by community pharmacists and decreases the number of medication changes at different phases of the transition.

3. Ethical approval

This study was reviewed and approved by the Human Research Ethics Committee of the Canton Vaud (approval ID: 358/15). Oral informed consent was obtained from each participant included in the study.

4. Material and methods

4.1. Setting and participants

The present prospective, interventional, monocentric study with an interrupted time series analysis included a control group followed by an intervention group. It took place in a 70-bed internal medicine ward of a Swiss hospital (the Hôpital Riviera-Chablais Vaud-Valais) and in community pharmacies surrounding it. Patients in the two groups were enrolled and monitored from October 2015 to May 2016.

Patients in the control group were recruited consecutively from October to December 2015 by community pharmacists using the following study inclusion criteria: taking more than 4 drugs for chronic complaints; discharged from the hospital's internal medicine ward (whether followed by a stay in a rehabilitation centre or not); proficient in French; aged 18 years old or above; being followed-up by one of the participating community pharmacies; a hospital stay of at least 3 days; capable of discernment; and patient approval.

Patients in the intervention group were recruited consecutively by the hospital's clinical pharmacist, between January and March 2016, by screening all the patients admitted to the hospital's internal medicine ward and using the same study inclusion criteria.

4.2. Outcomes and variables

4.2.1. Control group

Participating community pharmacists were asked to collect data about all the interventions they performed and the time required to deal with the hospital discharge prescriptions handled in their pharmacies. A data collection questionnaire for the study was adapted from Maes et al. [16].

During hospital stay, patients from the control group received usual care, which consisted in hospital admission and discharge prepared by the hospital physician. Medication reviews were not carried out systematically by a clinical pharmacist, but this could happen periodically, during medical ward rounds to which clinical pharmacists from our team participate on a monthly basis.

4.2.2. Intervention group

A set of three pharmaceutical interventions was systematically performed in this group: medication reconciliation at hospital admission; medication review during hospitalisation; and discharge planning, including discharge medication reconciliation.

A pharmacy technician carried out medication reconciliation at admission under the clinical pharmacist's supervision. Three sources of medication history information were used: patients' admission drug regimen, collected from patients' electronic medical records (Soarian® version 4.00 SP08, Cerner Health Services, MO, USA); patient interviews about their medication, using a standard questionnaire; and patient medication histories, obtained from the participating community pharmacies by telephone call. Drugs were recorded by trade name and classified according to the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [17].

Demographic data (age, sex) and clinical data (diagnoses, comorbidities) were also collected. Diagnoses and comorbidities were subsequently classified into broader categories. A score for the burden of chronic disease, adapted from Charlson et al., was calculated from any chronic comorbidities listed in the medical record [18].

After comparing the three data sources, medication discrepancies were identified by the pharmacy technician, validated by the clinical pharmacist and then transmitted to the hospital physician.

Medication discrepancies were classified as omissions, dosing changes and galenic formulation changes. Their impact on patient care was assessed according to the potential to cause patient harm, using the classification developed by Cornish et al. [19]. According to these criteria, medication discrepancies were classed as: 1) unlikely to cause harm; 2) having potential to cause moderate discomfort or clinical deterioration; and 3) having potential to cause severe discomfort or clinical deterioration. This classification was made by consensus by three clinical pharmacists.

The clinical pharmacist performed the medication review during the hospital stay, either during medical ward rounds or by informing the physician directly. Patients' medical prescriptions were analysed to identify potential drug-related problems with the following criteria: duplicate or missing therapy, contraindications, adverse events, drug-drug interactions, drug dosage, drug use or others, according to the system for pharmaceutical interventions of the Swiss Association of Public Health Administration and Hospital Pharmacists (GSASA) [20]. These criteria were verified using product information, Micromedex® [21], Lexicomp® [22] and recommendations from available clinical guidelines. Lexi-Interact® [23] was used to check drug-drug interactions. The clinical pharmacist's interventions were then classified according to the same GSASA classification [20].

Finally, the clinical pharmacist drew up a discharge plan for every patient at the end of their hospital stay. This consisted of reviewing discharge medication and a reconciliation with the patient's drug regimen at admission, communicating any prescription changes to the physician,

informing the patient, and preparing a written summary of the discharge medication for both the patient and the community pharmacist.

4.3. Comparison between control and intervention groups

To compare the control and intervention groups, the following outcomes were analysed: number and type of interventions made by community pharmacists; time spent validating hospital discharge prescriptions; number of medication changes between different phases (hospital admission to discharge, hospital discharge to community pharmacy care, and community pharmacy care to care by a general practitioner (GP)).

4.4. Statistical analysis

Descriptive statistics (means, proportions, standard deviations, confidence intervals and graphic representations) were calculated using Excel® (version 2010, Microsoft Corp, Redmond, WA, USA). Student's t-test, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests for the comparison of variables were carried out using STATA® (version 13.1, StataCorp, College Station, TX, USA). p-Values lower than 0.05 were considered statistically significant.

5. Results

5.1. Study population

Fourteen of the 37 community pharmacies invited to participate in the study did so, and they recruited 64 patients for the control group.

Of the 638 patients assessed for eligibility in the intervention group, 61 were included in the study and 54 completed it (Fig. 1). Table 1 describes the patient characteristics, diagnoses and comorbidities; there were no statistically significant differences in patient characteristics between the two groups.

5.2. Medication reconciliation at hospital admission

Medication discrepancies were recorded in 80% ($n = 44$) of cases and the mean number of discrepancies per patient was of 2 ($SD \pm 1.8$; range 0–7). A total of 119 discrepancies were identified and 90% ($n = 106$) of them were classified as omissions of a drug taken by the patient before hospital admission.

The severity assessment of medication discrepancies revealed that 53% ($n = 63$) of them were unlikely to cause harm. The most common class of drugs in this category were analgesics. However, 27% ($n = 32$) of discrepancies had the potential to cause moderate discomfort or clinical deterioration, according to the Cornish classification; these were most commonly psycholeptics (e.g. benzodiazepines). A further 20% ($n = 24$) had the potential to cause severe discomfort or clinical deterioration; these were most commonly ophthalmic eye drops, medication for obstructive airway diseases and diuretics.

The mean total time per patient spent on medication reconciliation at hospital admission (data collection, patient interviews, community pharmacy telephone calls) was 48 min ($SD \pm 18.4$; range 20–105 min). Of this, the mean time spent on patient interviews was 16 min ($SD \pm 6.5$; range 5–40 min).

5.3. Medication review

The clinical pharmacist performed a medication review for every patient included in the study during their hospital stay. The mean number of interventions per patient was 2.6 ($SD \pm 1.5$; range 1–7) and the total number of interventions made by the clinical pharmacist and communicated to the patients' physicians was 136. Of these, the most frequent interventions were: therapy monitoring, 20% ($n = 27$); dose adjustment, 18% ($n = 25$); treatment initiation, 17% ($n = 24$); treatment discontinuation, 16% ($n = 22$); clarification of the medical record, 10% ($n = 13$); treatment substitution, 8% ($n = 11$); optimisation of administration, 7% ($n = 9$); and information to the healthcare team,

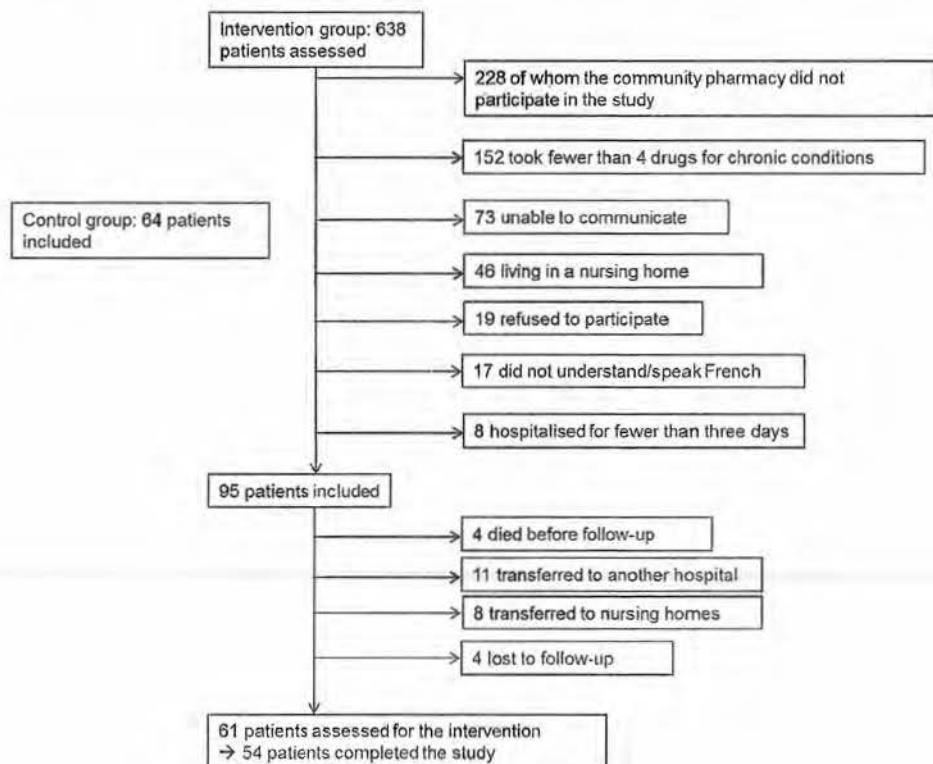


Fig. 1. Flow chart of participant selection.

Table 1
Patient characteristics.

Characteristics	Control group (n = 64)	Intervention group (n = 54)	p-Value
Age, mean \pm SD (range), years	78 \pm 12 (44–98)	75 \pm 12 (36–96)	0.24 ^a
Sex, n (%)			
Male	26 (40)	20 (37)	0.69 ^b
Female	38 (59)	34 (63)	
Number of drugs on discharge prescription, mean \pm SD (range)	10 \pm 4 (3–19)	10 \pm 4 (5–25)	0.95 ^a
Length of hospital stay, mean \pm SD (range), days	18 \pm 15 (2–57)	15 \pm 12 (1–44)	0.27 ^a
Charlson comorbidity score, mean \pm SD (range)	1.7 \pm 1.7 (0–7)	1.8 \pm 1.6 (0–7)	0.64 ^a
Diagnoses and comorbidities, n (%) ^c			
Myocardial infarction	12 (19)	11 (18)	
Congestive heart failure	18 (28)	16 (26)	
Peripheral vascular disease	5 (8)	7 (11)	
Cerebrovascular disease	8 (13)	6 (10)	
Dementia	6 (9)	3 (5)	
Chronic pulmonary disease	15 (23)	19 (31)	
Rheumatologic disease	4 (6)	5 (8)	
Peptic ulcer disease	7 (11)	3 (5)	
Mild liver disease	0 (0)	0 (0)	
Diabetes without chronic complications	16 (25)	14 (23)	
Diabetes with chronic complications	2 (3)	2 (3)	
Hemiplegia or paraplegia	0 (0)	0 (0)	
Renal disease	11 (17)	10 (16)	
Any malignancy, including leukaemia or lymphoma	1 (2)	2 (3)	
Moderate or severe liver disease	2 (3)	1 (2)	
Metastatic solid tumour	1 (2)	3 (5)	
HIV/AIDs	0 (0)	0 (0)	

^a Student's t-test for comparison.

^b Mann-Whitney comparison test.

^c For the intervention group, the percentages correspond to a number of 61 patients assessed for the intervention.

4% (n = 5). Cardiac medications, such as amiodarone, were the most frequently involved drugs (11%), followed by drugs for acid-related disorders, such as proton pump inhibitors (PPI) (10%), and analgesics (9%). Fig. 2 illustrates the most frequent interventions crossed with the main therapeutic classes, in order to emphasise specific pharmaceutical interventions related to specific medications.

5.4. Discharge planning

The clinical pharmacist communicated 125 discharge interventions to patients' physicians. Of these, the most frequent interventions were: drug substitution, 46% (n = 58); clarification of the medical record, 14% (n = 17); dose adjustment, 13% (n = 16); treatment discontinuation, 12% (n = 15); treatment initiation, 6% (n = 8); optimisation of administration, 6% (n = 8); and information to the healthcare team, 2% (n = 3). The most frequently involved drugs were psycholeptics (14%), drugs for acid-related disorders (9%) and

agents acting on the renin-angiotensin system (9%). Fig. 3 presents the most frequent pharmaceutical interventions before discharge and the main therapeutic classes involved in those interventions.

The clinical pharmacist spent with the hospital physician a mean time per discharge reconciliation of 14 min (SD \pm 7.8; range 5–40 min); the mean time spent with each patient was also 14 min (SD \pm 5.7; range 5–30 min).

5.5. Comparison between control and intervention groups

Results of the comparison between the control and intervention groups are presented in Table 2.

The mean number of interventions per patient by community pharmacists was of 6.9 in the control group and 1.6 in the intervention group: 77% (4.3 times) fewer interventions than for the control group ($p < 0.0001$). Every discharge prescription in the control group required a pharmaceutical intervention, but, interestingly, 14 (26%) discharge

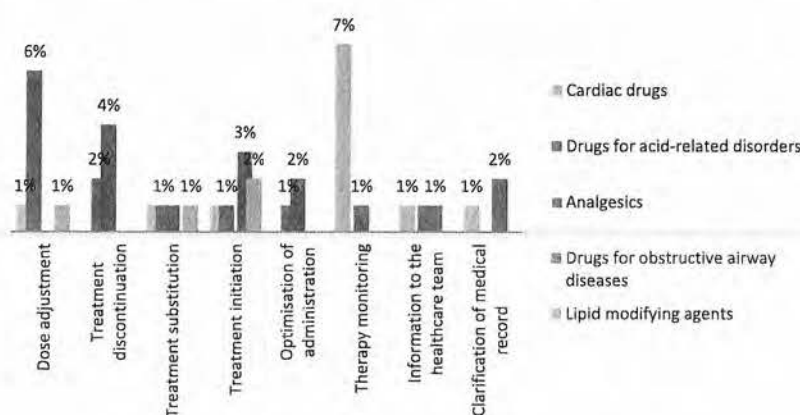


Fig. 2. Medication review: most frequent interventions and main therapeutic classes.

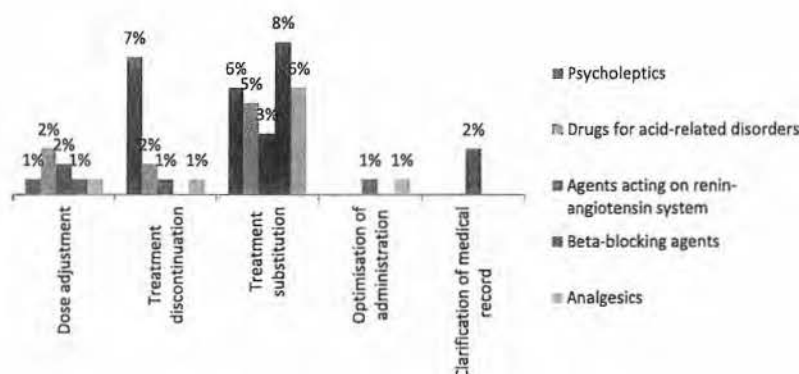


Fig. 3. Medication reconciliation at discharge: most frequent interventions and main therapeutic classes.

prescriptions in the intervention group required no pharmaceutical intervention whatsoever.

The most frequent interventions made by community pharmacists per patient in the control group versus the intervention group were: confirmation of treatment discontinuation to the patients' physician (2.17 vs 0.56); drug substitution (1.41 vs 0.13); dose adjustment according to the patient's usual dosage (1.16 vs 0.15); medication substitution because of a reimbursement issue (0.61 vs 0.04); confirmation of initiation of a medication omitted from the discharge prescription with patient's physician (0.44 vs 0.37); and optimisation of drug formulation (0.45 vs 0.13).

The time community pharmacists spent dealing with discharge prescriptions was significantly lower in the intervention group than the control group ($p = 0.0001$). For instance, less than 10 min was spent with 14% ($n = 9$) of patients in the control group, but with 63% ($n = 34$) of patients in the intervention group. Moreover, the mean number of interventions requiring telephone calls to patients' hospital physicians to clarify medication was of 4.8 in the control group and 1.2 in the intervention group: 75% (4 times) fewer interventions than for the control group ($p < 0.0001$).

Data collected from community pharmacists showed that 32% of patients from the control group and 24% of patients from the intervention group had not seen their GP within 30 days of hospital discharge.

With regards to treatment changes, there were statistically significant lower numbers of medication changes in the intervention group at different phases in the transition of care. The mean number of medication changes between hospital admission and discharge was 9.6 in the control group versus 6.0 in the intervention group (40% lower, $p < 0.0001$). The mean number of medication changes between

hospital discharge and community pharmacy care was 2.6 versus 1.0 (66% lower, $p < 0.0001$) and between community pharmacy care and GP care was 4.2 versus 2.6 (25% lower, $p = 0.002$), for the control and intervention groups, respectively.

6. Discussion

The present study showed that a set of pharmaceutical interventions during hospital stay, performed in close collaboration with the medical staff involved in patient care, was associated with a lower number of medication changes at different phases in the transition of care. Furthermore, fewer community pharmaceutical interventions were necessary when validating hospital discharge prescriptions. All these elements can reduce the risk of misunderstanding and confusion related to medication, thus increasing patient safety during these transitions [13].

6.1. Medication reconciliation at hospital admission

In our study, 80% of patients had discrepancies in their medication reconciliation at hospital admission, with the omission of a drug previously taken by the patient being the most frequent one.

Concerning the severity of discrepancies, those considered to have the potential to cause severe discomfort or clinical deterioration, according to the Cornish classification, mainly included medications like ophthalmologic eye drops for glaucoma treatment, for obstructive airway diseases and antidepressants. This is consistent with studies showing that patient self-perception and adherence to galenic formulations other than tablets might be poor and patients' knowledge about these medications might be incomplete or lacking [24,25]. Therefore,

Table 2

Comparison of control and intervention groups.

	Control group	Intervention group	p-Value
Number of patients	64	54	
Total number of interventions performed by community pharmacists on discharge prescriptions	439	88	
Number of interventions performed by community pharmacists per patient (discharge prescription), mean \pm SD (range)	6.9 \pm 3.5 (1–16)	1.6 \pm 1.7 (0–6)	<0.0001 ^a
Number of discharge prescriptions with no community pharmacist intervention	0	14	
Number of interventions on discharge prescriptions requiring a telephone call to the patient's hospital physician	303	62	
Number of interventions requiring a telephone call to the patient's hospital physician per patient (discharge prescription), mean \pm SD (range)	4.8 \pm 3.1 (0–14)	1.2 \pm 1.4 (0–6)	<0.0001 ^a
Time spent by community pharmacists per discharge prescription, n (%)			0.0001 ^b
<10 min	9 (14)	34 (63)	
10–20 min	33 (52)	15 (28)	
20–40 min	18 (28)	4 (7)	
>40 min	4 (6)	1 (2)	
Number of medication changes per patient between hospital admission and discharge, mean \pm SD (range)	9.6 \pm 4.5 (2–23)	6.0 \pm 3.7 (0–19)	<0.0001 ^a
Number of medication changes per patient between hospital discharge and community pharmacy care, mean \pm SD (range)	2.6 \pm 1.9 (0–9)	1.0 \pm 1.5 (0–7)	<0.0001 ^a
Number of medication changes per patient between community pharmacy care and GP care, mean \pm SD (range)	4.2 \pm 2.7 (0–12)	2.6 \pm 1.9 (0–8)	0.002 ^a

^a Student's t-test for comparison.

^b Kruskal–Wallis comparison test.

when interviewing patients about their medication history, clinicians must emphasise that patients should report on all galenic formulations so that no medicines are missed.

Pharmacy-led reconciliation appears to improve medication safety by preventing most medication errors and by being the most cost-effective means of reconciliation [26]. Some studies have shown that pharmacy technicians are effective and qualified to carry out medication reconciliation [7,27–30]. Having pharmacy technicians perform medication reconciliation, instead of a pharmacist, can thus improve this intervention's cost-effectiveness and accessibility [27]. In several European countries, medication reconciliation performed by pharmacy technicians at hospital admission has been shown to be beneficial [10,27,31]. However, to the best of our knowledge, this is the first study in Switzerland to analyse the involvement of a pharmacy technician in medication reconciliation at admission.

Whether conducted by a physician or a pharmacy technician, this study showed the importance of carrying out a medication reconciliation using a structured patient interview and completing the medication history by using another source of information, such as the patient's community pharmacy.

6.2. Medication review

Several previous studies have shown that pharmacist-led medication reviews can improve medication safety [2,6,32].

In the present study, the clinical pharmacist systematically reviewed the medical treatments of patients included in the intervention group and transmitted potential drug-related problems identified to patients' physicians. The drugs most frequently identified by these pharmaceutical interventions were cardiac drugs, such as amiodarone. Because the clinical pharmacist was emphasising amiodarone's potential to cause drug–drug interactions, the precautions linked to its use and possible adverse events, the most frequent follow-up intervention was therapy monitoring. Other drugs involved were for acid-related disorders, such as PPI. Dose adjustment or a discontinuation of PPI treatment were the most common subsequent interventions associated with this therapeutic class. This was confirmed by previous studies showing that the prescription and dosage of PPI are not always appropriate in various hospital settings [33,34].

6.3. Discharge planning

One of the therapeutic classes most affected by these pharmaceutical interventions before hospital discharge was psycholeptic drugs, such as benzodiazepines. This was consistent with findings from other studies suggesting inappropriate benzodiazepine prescriptions during hospital stays and at discharge [35,36]. Indeed, a recent study conducted in our hospital showed that hospital stay increased the likelihood that a patient was prescribed a hypnotic drug at discharge, making clinical pharmacists' interventions all the more justified [37].

In addition to medication reconciliation at discharge, counselling patients about their medication use, each drug's role, dose and frequency, drug interactions, common adverse effects, etc., is an important element of discharge planning [2,32]. Patients are indeed confused at discharge; most of them are unable to name their medication, diagnoses, drugs role and the main side effects. Patient's awareness of these elements can improve their comprehension and adherence to treatment [38].

6.4. Comparison between control and intervention groups

Our study showed a significant improvement in the transition of care. Following a set of pharmaceutical interventions, the number of interventions by community pharmacists was lower, as was the number of medication changes at different phases in the transition of care.

Both the number of interventions per prescription and the time needed for community pharmacists to validate discharge prescriptions

were significantly lower. Moreover, compared to the control group, community pharmacists made 75% fewer interventions requiring telephone calls to patients' physicians in order to clarify discharge prescriptions for the intervention group. This translates into a significant time saving for both community pharmacists and hospital physicians, and there is a decreased risk of errors associated with the frequent interruption of hospital physicians [15,39].

These results show the importance of good coordination between care providers in order to guarantee patient safety. A lack of coordination within healthcare systems, such as failures to transmit the appropriate information to physicians or patients, appears to be a cause of preventable readmissions [4].

Few studies to date have shown how clinical pharmacists' interventions during hospital stays can have an impact on the amount of work community healthcare professionals must do. This is, to the best of our knowledge, the first study in Switzerland to have addressed this step in the transition of care.

Changes in medication are made for almost every hospitalised patient [11]. As previously demonstrated, changes in drug regimen during hospitalisation are frequent, as they are during the immediate period after hospital discharge. A particular focus on these changes is needed in order to guarantee medication safety [40]. The present study demonstrated that the patients in the intervention group had significantly fewer changes in their medication throughout the transition of care than did the control group. By summing all the medication changes during transition of care, patients in the control group had a mean of 17 changes, representing an important source of potential medication errors and safety concerns. In contrast, patients in the intervention group had a mean of 10 changes. This shows that a set of pharmaceutical interventions can reduce medication changes and thus decrease the risk of medication-related errors [12].

This lower number of medication changes is consistent with the finding that the most frequent pharmaceutical intervention before hospital discharge was treatment substitution. Medication reconciliation at discharge therefore enabled drugs previously taken by the patient, and possibly changed during the hospital stay, to be included on the discharge prescription once more.

However, the fact that almost one third of patients from both groups had not consulted their GPs within 30 days of hospital discharge represented a further high risk of medication errors. These consultations are particularly important because the most frequent types of change between hospital admission and discharge were treatment initiation or discontinuation, followed by drug substitution. The validation of the hospital discharge drug regimen by a GP is therefore a crucial step in long-term treatment safety.

In the present study, most of the patients who did consult their GPs after hospital discharge and then returned to their community pharmacies, had their treatments introduced during hospital stay discontinued.

Even if there is no data available in the literature on medication changes performed by GPs after hospital discharge, several reasons could explain such changes. Firstly, patients' medication can be changed upon hospital admission, according to drugs' availability in the hospital. Therefore, the GPs often choose to prescribe back the habitual drugs taken by the patient before hospital admission. Moreover, the GPs may prefer to maintain the treatment that has been shown to be the most effective for the patient according to his own medical history, and therefore prefer to prescribe those former medications. Finally, given that GPs might receive hospital discharge documents after patients' appointment, they are thus not aware of the reasons for medication changes during hospital stay, and thus decide to maintain patients' usual medication.

6.5. Study strengths and limitations

This study had some limitations. Firstly, this is a non-randomised study with a chronological design, which might have caused a patient

selection bias. However, patient characteristics were very similar between the two groups, so we are confident in the interpretation of the study results. Secondly, this study shows the local practices of a regional hospital, and the number of patients included was small. Larger studies with higher numbers of patients and broader outcomes would probably be needed before generalising these results. Finally, this study tested a whole set of pharmaceutical interventions during hospitalisation, so it is not possible to evaluate the chronological impact of each intervention. Moreover, the design of the study and the available resources did not allow a more thorough evaluation of patients' outcomes, in terms of morbidity, mortality, patients' knowledge at discharge and hospital readmission.

Nevertheless, the significant differences observed between the control and intervention groups allowed us to emphasise the significant role that a clinical pharmacist can play during a hospital stay and at discharge.

This study's strengths are that, to the best of our knowledge, it is the first in Switzerland to involve collaboration between clinical and community pharmacists, together with the hospital physician, to improve the critical phases of transition of care and to demonstrate that a pharmacy technician can be involved in medication reconciliation.

7. Conclusion

This study provides evidence that a set of pharmaceutical interventions carried out during a hospital stay and coordination between different healthcare professionals are significant elements in ensuring patients' medication safety.

The study demonstrated that it was possible to reduce the number of medication changes at each step in the transition of care and the number of interventions community pharmacists have to perform on hospital discharge prescriptions. All these elements contribute to improvements in the continuity of care and to patient safety.

Ethical approval

Yes.

Conflict of interests

References

- [1] Coleman EA, Boult C, American Geriatrics Society Health Care Systems C. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:556–7.
- [2] Laugaland K, Aase K, Barach P. Interventions to improve patient safety in transitional care—a review of the evidence. *Work* 2012;41(Suppl. 1):2915–24.
- [3] Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437–41.
- [4] Fluitman KS, van Galen LS, Merten H, Rombach SM, Brabrand M, Cooksley T, et al. Exploring the preventable causes of unplanned readmissions using root cause analysis: coordination of care is the weakest link. *Eur J Intern Med* 2016;30:18–24.
- [5] Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010003.
- [6] Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:955–64.
- [7] Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:128–44.
- [8] Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, Fine N, Marchesano R, Etchells EE. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:510–5.
- [9] Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, Baker DW, Lindquist L, Liss D, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med* 2010;25:441–7.
- [10] De Winter S, Spriet I, Indevuyst C, Vanbrabant P, Desruelles D, Sabbe M, et al. Pharmacist- versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care* 2010;19:371–5.
- [11] von Kluchtzner W, Grandt D. Influence of hospitalization on prescribing safety across the continuum of care: an exploratory study. *BMC Health Serv Res* 2015;15:197.
- [12] Kripalani S, Henderson LE, Jacobson TA, Vaccarino V. Medication use among inner-city patients after hospital discharge: patient-reported barriers and solutions. *Mayo Clin Proc* 2008;83:529–35.
- [13] Frydenberg K, Brekke M. Poor communication on patients' medication across health care levels leads to potentially harmful medication errors. *Scand J Prim Health Care* 2012;30:234–40.
- [14] Wüthrich R. Intervention pharmaceutique lors de la validation d'ordonnance. *Pharm J* 2015;13.
- [15] Weigl M, Müller A, Zupanc A, Glaser J, Angerer P. Hospital doctors' workflow interruptions and activities: an observation study. *BMJ Qual Saf* 2011;20:491–7.
- [16] Maes KA, Tremp RM, pharmacy GWgoc, Hersberger KE, Lampert ML. Demonstrating the clinical pharmacist's activity: validation of an intervention oriented classification system. *Int J Clin Pharmacol* 2015;37:1162–71.
- [17] World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Methodology. Anatomical therapeutic chemical (ATC) classification system – ATC/DDD index 2016; 2016. http://www.whocc.no/atc_ddd_index [accessed 10.07.16].
- [18] Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676–82.
- [19] Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005;165:424–9.
- [20] System for pharmaceutical interventions of the Swiss Association of Public Health Administration and Hospital Pharmacists (GSASA) 2014; 2014. <http://www.gsasa.ch/pages/activites/prestation-pharmaceutiques/activites-cliniques/?oid=1587&lang=FR>; [accessed 10.07.16].
- [21] Truven Health Analytics Inc. Micromedex solutions; 2012–2016. <https://www.micromedexsolutions.com> [accessed 10.07.16].
- [22] UpToDate drugs' database. Lexicomp; 2016. <http://www.uptodate.com> [accessed 10.07.16].
- [23] UpToDate drugs' database. Lexi-Interact 2016; 2016. <http://www.uptodate.com/crslsql/interact/frameet.jsp>; [accessed 10.07.16].
- [24] Rees G, Leong O, Crowston JG, Lamoureux EL. Intentional and unintentional nonadherence to ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117:903–8.
- [25] Cecere LM, Slatore CG, Uman JE, Evans LE, Udris EM, Bryson CL, et al. Adherence to long-acting inhaled therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD* 2012;9:251–8.
- [26] Karnon J, Campbell F, Czoski-Murray C. Model-based cost-effectiveness analysis of interventions aimed at preventing medication error at hospital admission (medicines reconciliation). *J Eval Clin Pract* 2009;15:299–306.
- [27] Brownlie K, Schneider C, Culliford R, Fox C, Boukouvalas A, Willan C, et al. Medication reconciliation by a pharmacy technician in a mental health assessment unit. *Int J Clin Pharmacol* 2014;36:303–9.
- [28] Siemianowski IA, Sen S, George JM. Impact of pharmacy technician-centered medication reconciliation on optimization of antiretroviral therapy and opportunistic infection prophylaxis in hospitalized patients with HIV/AIDS. *J Pharm Pract* 2013;26:428–33.
- [29] Sen S, Siemianowski L, Murphy M, McAllister SC. Implementation of a pharmacy technician-centered medication reconciliation program at an urban teaching medical center. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:51–6.
- [30] Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med* 2012;172:1057–69.
- [31] van den Bemt PM, van den Broek S, van Nunen AK, Harbers JB, Lenderink AW. Medication reconciliation performed by pharmacy technicians at the time of preoperative screening. *Ann Pharmacother* 2009;43:868–74.
- [32] Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E, et al. Role of pharmacist counseling in preventing adverse drug events after hospitalization. *Arch Intern Med* 2006;166:565–71.
- [33] Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The inappropriate prescription of oral proton pump inhibitors in the hospital setting: a prospective cross-sectional study. *Dig Dis Sci* 2015;60:2280–6.
- [34] Bez C, Perrotet N, Zingg T, Leung K, Demartines N, Pannatier A. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J Eval Clin Pract* 2013;19:374–8.
- [35] Warie H, Petrovic M, Somers A, Mariman A, Robays H, Pevernagie D. The use of hypnotic drugs in a university hospital setting. *Acta Clin Belg* 2003;58:225–32.

- [36] Fagnoni P, Limat S, Haffner E, Henon T, Jacquet M, Sechter D, et al. Does hospitalisation affect hypnotic and anxiolytic drug prescribing? *Pharm World Sci* 2007;29:611-8.
- [37] Schumacher L, Blanc A-L, Tagan D, Sautebin A, Widmer N. Prescription of hypnotics during hospital stay: an epidemiological study in a Swiss hospital. In 83. Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin. *Praxis* 2015;104:73-4.
- [38] Makaryus AN, Friedman EA. Patients' understanding of their treatment plans and diagnosis at discharge. *Mayo Clin Proc* 2005;80:991-4.
- [39] Méan M, Garnier A, Wenger N, Castioni J, Marques-Vidal P, Waeber G. Task-switching during resident's working day: disruption or efficient flexibility. *Prim Hosp Care - Allgemeine Innere Med* 2016;16 [Supplementum].
- [40] Viktil KK, Blix HS, Eek AK, Davies MN, Moger TA, Reikvam A. How are drug regimen changes during hospitalisation handled after discharge: a cohort study. *BMJ Open* 2012;2.

**Questions sur l'article proposé par A. Janoly-Dumenil
(Répondre sur le fascicule)**

Vérifier que cette liste comprend bien 8 questions numérotées de 1 à 8

Question 1 : Quel est le contexte ou rationnel qui justifie l'étude ?

Question 2 : Quel(s) est (sont) l'(les) objectif(s) principal (aux) de l'étude ?

Question 3 : Il s'agit d'une étude comparative et randomisée. Etes-vous d'accord avec cette proposition ? (Vous justifierez votre réponse)

Question 4 : Quels sont les critères d'inclusion des patients communs aux 2 groupes ?
Une modalité d'inclusion diffère entre les 2 groupes : laquelle ? A votre avis pourquoi ?

Question 5 : En quoi consiste la conciliation médicamenteuse à l'entrée ?

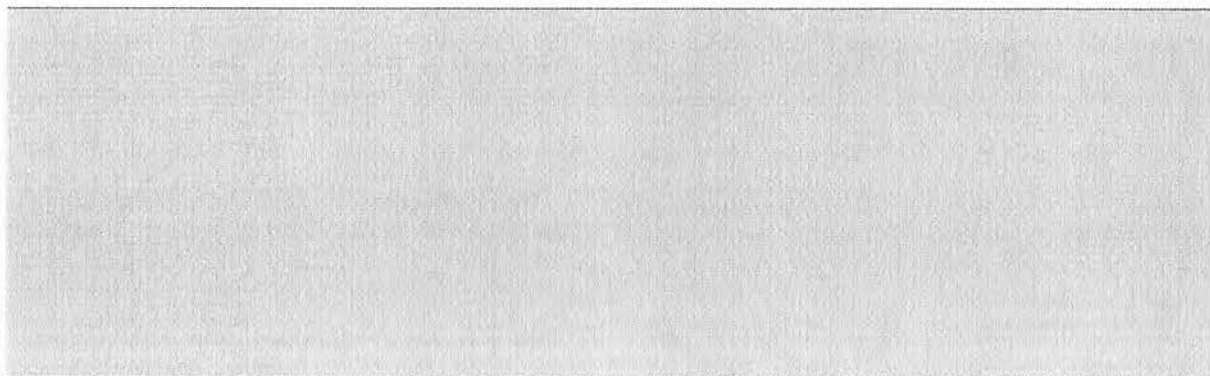
Question 6 : Son impact clinique est évalué : Comment ? Que pensez-vous du choix des acteurs de l'évaluation ?

Question 7 : Commentez à partir du tableau 2 les principaux résultats (critères de jugement) en lien avec l'(les) objectif (s) principal (aux).

Question 8 : Quelle est la principale conclusion de cette étude ?

Sujet C. MARMINON

S Supporting Information



■ INTRODUCTION

Resistance to currently available antimalarial drugs,¹ including artemisinin derivatives,² has become a major challenge in the control and potential eradication of malaria.³ With an estimated 3.4 billion people being at risk of contracting this tropical parasitic disease,⁴ there is a critical need for novel and chemically distinct therapeutic agents in order to develop effective and affordable drugs.⁵

As previously described, an image-based whole-cell screening of a BioFocus DPI SoftFocus library identified an active series of 2,4-diamino-6-arylthienopyrimidines as a novel class of antimalarial agents.⁶ A hit-to-lead campaign yielded derivatives with favorable physiochemical properties, good antiplasmodial activity, and *in vivo* oral efficacy at 4×50 mg/kg in the *Plasmodium berghei* mouse model. A cardiotoxicity risk was one of the liabilities identified with this series as most of the analogues exhibited potent activity against the human Ether-à-go-go-Related Gene (hERG) which, under certain circumstances, may lead to life-threatening arrhythmia.⁷

In vitro metabolite identification studies of compound 1 (Figure 1) in rat and human liver microsomes led to the

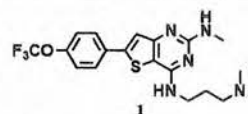
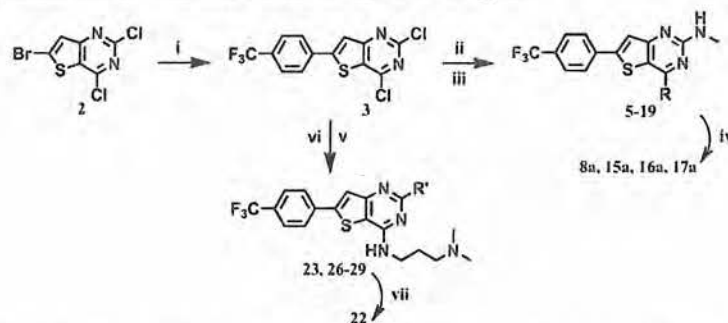


Figure 1. Previously disclosed 2,4-diamino-thienopyrimidine.

identification of three metabolites arising from N-demethylation of the 2-methylamino chain and oxidation or N-demethylation of the 4-(dimethylamino)propyl moiety. Therefore, structure–activity relationship (SAR) exploration focused on identifying replacements for these metabolically susceptible sites with concomitant evaluation of the corresponding effects on antiplasmodial potency, solubility, and metabolic stability.

Received: July 23, 2015

Published: August 31, 2015

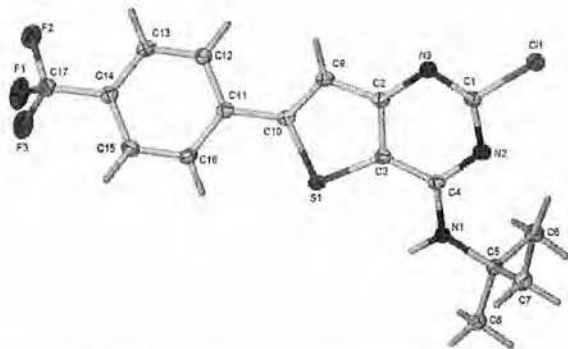
Scheme 1. Synthetic Approaches to 2,4-Diamino-thienopyrimidines Analogues⁴²

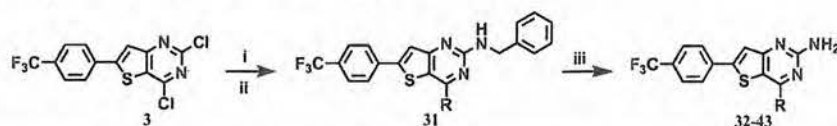
^aReagents and conditions: (i) 4-trifluoromethylphenylboronic acid, Pd(OAc)₂, Na₂CO₃ (sat.), dioxane, 65 °C, 14 h, 78%; (ii) amine, Na₂CO₃, ethanol, r.t., 14 h, 46–93%; (iii) methyl amine, dioxane (2M), 110 °C, 14 h, 41–87%; (iv) trifluoroacetic acid, CH₂Cl₂, r.t., 12 h, Amberlyst A-21, CH₂Cl₂/CH₃OH, 30 min, quantitative; (v) 3-dimethylamino-1-propylamine, Na₂CO₃, ethanol, r.t., 14 h, 82%; (vi) amine, in a sealed tube, dioxane, 110 °C, 14 h, 25–81%, (vii) 27, 98% H₂SO₄, r.t., 14 h, 25%.

An attendant aim of our SAR exploration was to improve pharmacokinetics (PK) and to address off-target activities such as hERG inhibition.

RESULTS AND DISCUSSION

Chemistry. Target compounds were synthesized by a relatively straightforward synthetic approach depicted in Scheme 1. Suzuki cross coupling⁸ between starting material 2⁶ and commercially available 4-trifluoromethylphenylboronic acid yielded key intermediate 3 in high yield. Derivatives 5–19 and 22–29 were then accessed via regioselective N-amination of 3 in the presence of the relevant and commercially available amines or alcohols. It is well established that nucleophilic aromatic substitution of 2,4-dichlorothienopyrimidines occurs with excellent yields and outstanding regioselectivity at the 4-position.⁹ This was confirmed by the X-ray crystal structure of the intermediate of analogue 13 (Figure 2).



Scheme 2. Synthetic Approaches to 2,4-Diamino-thienopyrimidines Analogues^a

^aReagents and conditions: (i) amine, Na₂CO₃, ethanol, r.t., 14 h, 56–78%; (ii) benzylamine, in a sealed tube, dioxane, 110 °C, 14 h, 72–83%. (iii) 98% H₂SO₄, r.t., 14 h, 18–56%.

Table 1. *In Vitro* Activity against Sensitive and Multidrug-Resistant Strains of *Plasmodium falciparum* and Physicochemical profile

compd	R	IC ₅₀ (nM) ^a		solubility (μg/mL)		logD ^b
		K1	NF54	pH 2.0	pH 6.5	
chloroquine ^c		194	16			
artemunate ^c		3	4			
4		32	29	240	177 ^d	4.1
5		>2608	>2608	-	-	-
6		233	111	-	-	-
7		>2436	1832	174	174 ^d	-
8a		37	34	203	115 ^d	-
9		-	43	196	96 ^d	-
10		121	80	213	42 ^d	-
11		-	1157	>100	3.1-6.3 ^a	3.4
12		138	47	28	<5 ^d	-
13		-	116	1.6-3.1	<1.6 ^e	>5.3
14		447	137	120	<5 ^d	-
15a		-	42	>200	17	-
16a		-	95	-	-	-
17a		24	19	218	147 ^d	-
18		140	47	<5	<5 ^d	-
19		113	52	85	8 ^d	-
20		155	63	<5	<5 ^d	-
21		-	>2206	-	-	-

^aMean from *n* values of ≥2 independent experiments. ^bValue measured using the chromatographic logD technique. ^cData from Gonzalez Cabrera et al.⁶ ^dEstimates using HPLC-DAD-MS. ^eEstimates using Nephelometry.

dealkylation at the secondary amine positions at the 2-NHMe and 4-NHR could still be occurring. Small but more

Table 2. *In Vitro* Activity against Sensitive and Multidrug-Resistant Strains of *Plasmodium falciparum* and Solubility

compd	R'	IC ₅₀ (nM) ^a		solubility (μg/mL) ^b	
		K1	NF54	pH 2.0	pH 6.5
chloroquine ^c		194	16		
artemunate ^c		3	4		
4		32	29	240	177
22		-	57	210	148
23		-	100	212	168
24		-	500	209	205
25		-	1079	-	-
26		1396	1391	214	<5
27		-	42	208	<5
28		-	164	198	178
29		-	>2148	211	<5
30		-	1455	174	<5

^aMean from *n* values of ≥2 independent experiments. ^bEstimates using HPLC-DAD-MS. ^cData from Gonzalez Cabrera et al.⁶

metabolically stable *N*-alkyl derivatives at position 4, such as those in analogues 12, 13, and 14 were tolerated, but solubility and stability were not improved (Table 1), again suggesting metabolism at the 2-substituent. Furthermore, the simple 4-NH₂ analogue 11 showed dramatic loss of potency indicating the need to block dealkylation of this 4-NHR side-chain.

Introduction of conformational constraint in the 4-position amino side-chain led to the most optimal compounds for this subseries. Derivatives 15a, 17a, and 18 all exhibited excellent activities and improved microsomal metabolic stabilities. However, further profiling of 18 demonstrated its poor solubility. The potencies of 19 and 20 indicated that substituted aromatic rings were tolerated, but unfortunately, their solubilities were low. Removal of the NH linking group at the 4-position led to a complete loss in potency, 21, further confirming the importance of the amino substituent at this position.

After investigating the consequence of replacing the 4-(dimethylamino)propyl side chain, the SAR around the 2-position (R') of the thienopyrimidine core was explored (Scheme 2). Compounds 24, 25, and 26 indicated that replacing the amino group with other simple substituents, e.g.,

Table 3. *In Vitro* Metabolic Stability or Percentage remaining at 30 min Assessed in Human liver Microsomes

compd	degradation half-life (min)	<i>in vitro</i> CL _{int} (μL/min/mg protein)	microsome- predicted E _H ^a (human)	projected half-life (min)	% remaining at 30 min (human)
4	124	14	0.47	-	-
8a	-	-	-	>100	100
9	23.9	72.4	0.82	-	-
10	-	-	-	39.1	51
12	-	-	-	56.9	75
13	124	14	0.35	-	-
14	68.9	25.2	0.61	-	-
15a	-	-	-	>100	93
17a	-	-	-	>100	84
18	-	-	-	>100	100
19	-	-	-	>100	83
20	-	-	-	53.7	68
22	104	16.9	0.51	>100	94
23	-	-	-	49.4	66
24	-	-	-	>100	91
26	>100	<17	<0.48 ^b	-	-
27	-	-	-	>100	100
28	>100	<17	<0.48 ^b	-	-
29	-	-	-	>100	92
32	>150	<11.6	<0.42	>100	100
33	-	-	-	55.2	69
34	-	-	-	>100	95
36	>150	<11.6	<0.42	-	-
38	-	-	-	>100	98
40	>150	<11.6	<0.42	>100	100

^aPredicted hepatic extraction ratio based on *in vitro* intrinsic clearance. ^bNo measurable degradation of the parent compound was observed, hence, the clearance parameters could not be determined. E_H considered to be <0.28 or <0.48.

hydrogen, chloro, and methoxy, respectively, was not well-tolerated. Considerably lower activity was observed for the bulkier morpholino derivative, 29. In contrast, the benzylamino derivative 27 displayed good antiparasmodial activity albeit this was accompanied by a significant loss of aqueous solubility at pH 6.5. Interestingly, the piperazine analogue 28, which also lacks the N–H linker, not only displayed promising activity and metabolic stability but also offered a way to circumvent the metabolism at the 2-position (Table 2). Compound 22 was also of interest due to the combination of lower IC₅₀, higher solubility, and the elimination of the aforementioned N-methyl dealkylation.

Therefore, having identified the 2-amino group as another key pharmacophoric point for metabolic stability, attention was next focused on analogues with a metabolically stabilized 4-substituent such as the piperidine ring (15a and 17a), and a number of analogues were prepared during further medicinal chemistry optimization (Scheme 2).












Potent activity was observed for analogues 32, 33, and 34 (Table 4). Of these 33 showed moderate metabolic stability with 69% remaining after 30 min (Table 3). The antiparasmodial activities of compounds 36 and 37 indicated that reducing the size of the aliphatic ring resulted in less potent compounds (Table 4). Furthermore, removal of the nitrogen in the piperidine ring or its replacement with an oxygen atom or a sulfonyl group led to a significant drop in potency (35, 38, and 39, respectively). This demonstrated the importance of a second basic nitrogen atom for high potency. Consistent with this, compound 40 showed high antiparasmodial potency, as well as good metabolic stability. However, replacement of the amino substituent by a variety of groups such as alcohol, nitrile, or

fluorine led to complete loss of activity at the highest concentrations tested. Frontrunner compounds, including 15a, 17a, and 40, were tested for cytotoxicity in VERO cells, and found to exhibit low cytotoxicity with a selectivity index of >100 (Supporting Information, Section E).

***In Vivo* Efficacy Studies.** The *in vivo* antimalarial activities of optimized compounds were evaluated in Female NMRI mice using the *Plasmodium berghei* mouse infection model.¹¹ Experimental details are provided in the Supporting Information section.¹¹ Compounds 15a and 17a, derivatives with the metabolically susceptible 2-methylamino chain as suggested by *in vitro* metabolite identification studies of 4, were also tested since their excellent profiles suggested the potential to show good antimalarial activity. Despite being one of the most potent compounds and showing good solubility and microsomal metabolic stability, 32 displayed moderate efficacy (78% reduction in parasitemia) when dosed orally (p.o.) at 50 mg/kg once daily for 4 days (Table 5), possibly due to poor permeability of the primary amine leading to low bioavailability. Interestingly, the secondary amine, 17a, with similar potency, reduced parasitemia more than 99% and prolonged mice survival for 12 days. It is noteworthy that no acute toxicity was observed after drug administration in any of the mice treated.

Surprisingly, the bis-primary amine 40, which exhibited a similar *in vitro* antiparasmodial activity relative to 15a, 17a, and 32, showed greater *in vivo* efficacy at 4 × 50 mg/kg p.o. relative to the previous frontrunner compound 4 with the mean survival days (MSD) improving from 14 to 26 days. This is a significant parasitemia reduction activity and survival prolongation. Compound 15a achieved only 81% reduction in parasitemia with respect to untreated control mice.

Table 4. *In Vitro* Activity against Sensitive and Multidrug-Resistant Strains of *Plasmodium falciparum* and Solubility

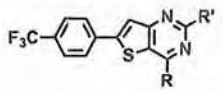
compd	R	IC ₅₀ (nM) ^a		solubility (μg/mL) ^b		logD ^c
		K1	NF54	pH 2.0	pH 6.5	pH 7.4
chloroquine ^d		194	16			
artesunate ^d		3	4			
32		24	25	229	168	2.4 ^c
33		-	36	214	125	-
34		-	50	168	147	-
35		-	168	-	-	-
36		116	100	201	155	-
37		-	936	-	-	-
38		-	451	137	<5	-
39		-	678	-	-	-
40		33	20	220	134	2.4 ^c
41		-	>2535	-	-	-
42		-	>2479	-	-	-
43		-	>2384	-	-	-











^aMean from n values of ≥2 independent experiments. ^bEstimates using HPLC-DAD-MS. ^cValue measured using a Scaled down shake flask method. ^dData from Gonzalez Cabrera et al.⁶

Furthermore, analogue 15a was less efficacious than 40, indicating that the aminomethyl moiety was not the cause of the improved *in vivo* efficacy observed in the 17a–32 compounds.

***In Vivo* Snapshot Pharmacokinetic Studies.** The oral exposure of 15a, 17a, and 40 were evaluated in Adult male BALB/C mice, at a single dose of 50 mg/kg and followed for 24 h.¹² At this dose, absorption was evidently variable, and this made it difficult to obtain reproducible exposures. The plasma compound concentrations displayed a clear variability and biphasic curves among the analogues, which ultimately affected the determination of the area under the curve, AUC, and complicated the correlation with the pharmacodynamic effect (Figure 3). Despite this variability in exposure kinetics (Table 6), all the test compounds exhibited sufficient exposures to demonstrate a measure of efficacy. Notably, compound 40 showed remarkably high *in vivo* efficacy with nearly complete reduction in parasitemia and 26 day mean survival time.

***In Vitro* hERG Activity.** Several derivatives of the series were tested for their activity against the hERG K⁺ channel using *in vitro* IonWorks patch clamp electrophysiology. As shown in

Table 5. *In Vivo* Antimalarial Efficacy Using Single- and Multidose of Selected Compounds in *Plasmodium berghei*-Infected Mice^a


compd ^a	R'	R	Oral dose (mg/kg)	% reduction parasitemia (MSD) ^b
chloroquine			4x30	99.9 (24) ^c
			100	>99.9 (12) ^c
			30	99.7 (9) ^c
			10	99.5 (7) ^c
			3	83 (7) ^c
4			4x50	99.8 (14)
15a			4x50	81 (7)
17a			4x50	99.7 (12)
32			4x50	78 (7)
40			4x50	99.8 (26) ^d

^aCompounds were dissolved or suspended in a nonsolubilizing, standard suspension vehicle (HPMC). ^bMSD = mean survival time (in days). ^cData from Gonzalez Cabrera et al.⁶ ^dOne of three mice was cured.

Table 7, most of the changes made at the 2- or 4-position did not improve the hERG profile as desired since almost all the derivatives showed potent hERG K⁺ channel inhibition. A considerable improvement was observed for analogue 12 (IC₅₀ = > 33 μM) where the 4-(dimethylamino)propyl side chain was replaced by a trifluoroethyl substituent. Although the reduction in hERG activity could be ascribed to the removal of one of the nitrogens of the diamino side chain, the effect of reducing the size of the linker may have also contributed. However, as shown in Table 1, these changes had a dramatic negative impact on the *in vitro* antiparasmodial activity of compound 12.

Compound 40, which displayed the excellent *in vivo* efficacy at 4 × 50 mg/kg p.o., also showed a slightly improved hERG profile in comparison to 32, 36, and 38 as well as a 2-fold improvement compared to previously reported analogue 4. This modest reduction in hERG affinity may have resulted from peripheral modifications, since all these derivatives exhibited similar pK_a and logP values. Often, discrete structural modifications of a drug molecule can have a dramatic effect on the hERG channel affinity.⁷ However, further improvements in the hERG profile are needed to potentially eliminate the QT prolongation risk of this series.

CONCLUSION

Directed by the identification of *in vitro* metabolites, positions 2- and 4- on the thienopyrimidine core were systematically modified. Many of the newly synthesized compounds showed IC₅₀ values in the low nanomolar range, good to moderate metabolic stability in human liver microsomes, and excellent

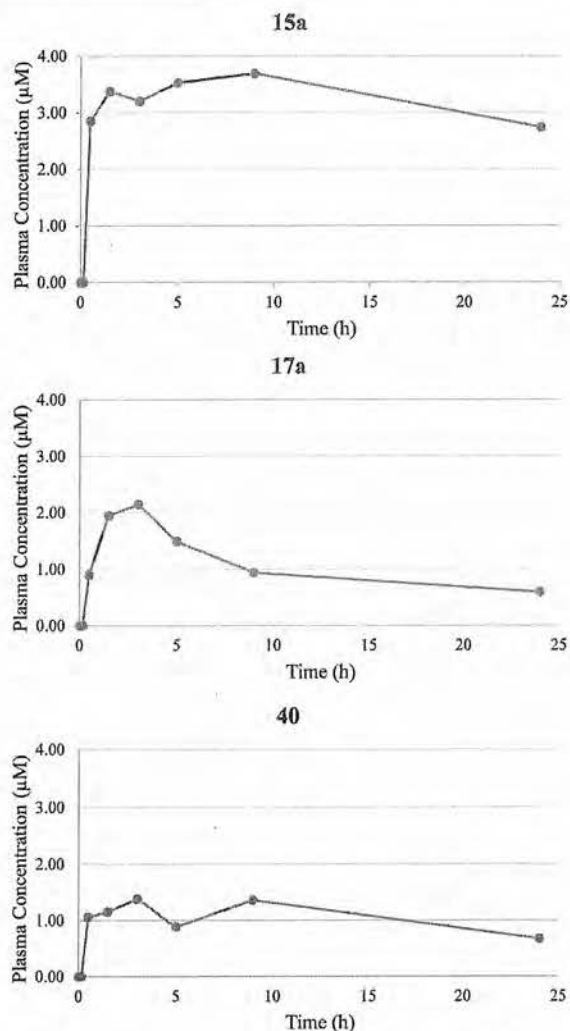


Figure 3. Plasma concentration of 15a, 17a, and 40 following administration of a single 50 mg/kg oral dose.

Table 6. Mice Snapshot PK for 15a, 17a, and 40 Following Administration of a Single 50 mg/kg Oral Dose

compd ^a	R'	R	PK parameters ^a		
			C _{max} (μM)	AUC _{0-24h} (h·μmol/L)	AUC _{0-24h} /dose [(min·μg/mL)/(mg/kg)]
15a			3.69	78.2	7.63
17a			2.47	25.0	4.24
40			1.36	21.6	2.63

^aValues are the mean from two animals.

Table 7. hERG Inhibition Data

compd	R'	R	hERG (μM)
4			2.7
8a			1.4
12			>33
32			0.9
36			2.4
38			0.7
40			6.1

solubilities at physiological pH. Among the several derivatives synthesized, 40 exhibited excellent antimalarial activity despite displaying moderate exposures, and unfortunately, only a modest reduction in hERG activity compared to previously reported compounds. Further optimization to improve the relatively uneven exposure kinetics and the hERG inhibition liability is required toward identifying a preclinical candidate from this series.

EXPERIMENTAL SECTION

All commercially available chemicals were purchased from either Sigma-Aldrich or Combi-Blocks. All solvents were dried by appropriate techniques. Unless otherwise stated, all solvents used were anhydrous. ¹H NMR spectra were recorded on a Varian Mercury Spectrometer at 300 MHz or a Varian Unity Spectrometer at 400 MHz with Me₄Si as internal standard. ¹³C NMR spectra were recorded at 75 MHz on a Varian Mercury Spectrometer or at 100 MHz on Varian Unity Spectrometer with Me₄Si as internal standard. Low-resolution mass spectra were recorded on a 6210 quadrupole LC/MS. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on aluminum-backed silica-gel 60 F₂₅₄ (70–230 mesh) plates. Column chromatography was performed with Merck silica-gel 60 (70–230 mesh). Chemical shifts (δ) are given in ppm downfield from TMS as the internal standard. Coupling constants, *J*, are recorded in Hertz (Hz).

Purity was determined by HPLC and all compounds were confirmed to have >95% purity.

Synthesis of 2,4-Dichloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-thieno[3,2-*d*]pyrimidine (3). 6-Bromo-2,4-dichloro-thieno[3,2-*d*]pyrimidine⁹ (1 g, 3.6 mmol) was dissolved in dioxane (10 mL) with 4-trifluoromethylphenylboronic acid (0.69 g, 14.3 mmol) and Pd(OAc)₂ (0.04 g, 0.18 mmol). The resulting mixture was flushed with nitrogen for 15 min, after which aqueous Na₂CO₃ (sat.) (1 mL) was added. The solution was then stirred at 65 °C for 12 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. The remaining residue was dissolved in ethyl acetate, washed with brine (3 × 15 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was

subjected to column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate in a 9:1 v/v ratio as eluent to furnish 2,4-dichloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine, **3**, as a white solid in 78% yield. δ (ppm): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.77 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H).

General Procedure 1 for the Synthesis of N2-Methyl-N4-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, **8a.** To a solution of 2,4-dichloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine, **3**, (0.2 g, 0.58 mmol) in ethanol (3 mL), Na_2CO_3 (0.07 g, 0.69 mmol) and *tert*-butyl 4-(2-aminoethyl)piperazine-1-carboxylate (0.14 g, 0.62 mmol) were added. The solution was then stirred at r.t. for 4 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. The remaining residue was dissolved in ethyl acetate, washed with brine (3 \times 15 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate in a 7:3 v/v ratio as eluent to furnish *tert*-butyl 4-(2-((2-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperazine-1-carboxylate in 93% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.57 (s, 1H), 4.02 (t, 4H, J = 5.4 Hz), 3.29–3.24 (m, 2H), 2.62 (t, 4H, J = 5.4 Hz), 2.53 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 1.45 (s, 9H).

4-(2-((2-Chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperazine-1-carboxylate. The title compound (0.29 g, 0.53 mmol) was added into a sealed tube containing methyl amine in dioxane 2.0 M (6 mL) and was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the remaining residue was subjected to column chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane in a 5:5 v/v ratio as eluent to give *tert*-butyl 4-(2-((2-(methylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperazine-1-carboxylate in 85% yield. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 7.92 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.46 (s, 1H), 3.96 (t, 4H, J = 5.2 Hz), 3.22 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.62 (t, 4H, J = 5.2 Hz), 2.50 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.42 (s, 9H).

General Procedure for Deprotection of *tert*-Butoxycarbonyl (Boc) Group. To a suspension of *tert*-butyl 4-(2-((2-(methylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)ethyl)piperazine-1-carboxylate (0.27 g, 0.35 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added TFA (0.29 mL, 3.81 mmol). The pale yellow solution was stirred vigorously for 12 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a pale yellow oil. The resulting oil was stirred with Amberlyst A-21 resin¹³ in a dichloromethane/methanol 8:2 v/v ratio (10 mL) for 1 h. The reaction mixture was then filtered, the solvent was removed under reduced pressure, and the remaining residue was subjected to column chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide in a 97.5:2.5:0.015 v/v ratio as eluent to give N2-methyl-N4-(2-(piperazin-1-yl)ethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, **8a**, as a hygroscopic powder in a 98% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.43 (s, 1H), 3.96–3.93 (m, 4H), 3.00 (d, 3H, J = 4.0 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 2.60–2.58 (m, 4H), 2.49 (t, 2H, J = 5.6 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 164.4, 161.5, 158.1, 145.9, 137.1, 129.6, 127.1, 126.6, 125.4, 123.6, 122.2, 60.6, 53.2, 53.1, 46.0, 28.5; Anal. RP-HPLC t_R = 12.47 min (method 1A, purity 98.6%); LC-MS APCI: m/z 436.0 $[\text{M}^+]$ (anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5$: m/z = 436.17).

General Procedure 2 for the Synthesis of N4-(3-(Dimethylamino)propyl)-N2,N2-dimethyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, **23.** N1-(2-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)-N3,N3-dimethylpropane-1,3-diamine, **25**, (55 mg, 0.16 mmol) was added into a sealed tube containing dimethyl amine in THF 2.0 M (2 mL) and was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the remaining residue was subjected to column chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide in a 95:5:0.03 v/v ratio as eluent to afford N4-(3-(dimethylamino)propyl)-N2,N2-dimethyl-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]-

pyrimidine-2,4-diamine, **23**, in 46% yield. ^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.30 (s, 1H), 3.49–3.43 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.82–2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.86–1.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 156.9, 145.8, 137.7, 129.3, 127.3, 127.0, 126.7, 125.5, 123.6, 122.2, 105.7, 55.3, 42.6, 37.9, 37.4, 24.5; Anal. RP-HPLC t_R = 12.89 min (method 1A, purity 97.4%); LC-MS APCI: m/z 423.1 $[\text{M}^+]$ (anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}^+$: m/z = 423.17).

General Procedure 3 for the Synthesis of N4-(piperidin-4-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, **32.** To a solution of 2,4-dichloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine, **3**, (0.2 g, 0.58 mmol) in ethanol (3 mL), Na_2CO_3 (0.07 g, 0.69 mmol) and 4-amino-1-Boc-piperidine (0.13 g, 0.64 mmol) were added. The solution was then stirred at r.t. for 4 h, at which time it was concentrated under reduced pressure. The remaining residue was dissolved in ethyl acetate, washed with brine (3 \times 15 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate in a 8:2 v/v ratio as eluent to give *tert*-butyl 4-(2-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)piperidine-1-carboxylate in 78% yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 4.72 (d, 2H, J = 12.3 Hz), 3.35 (t, 2H, J = 12.6 Hz), 2.17 (d, 2H, J = 12.3 Hz), 1.57–1.44 (m, 2H).

***tert*-Butyl 4-(2-chloro-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)piperidine-1-carboxylate.** The title compound (0.34 g, 0.66 mmol) was added into a sealed tube containing benzyl amine (1.81 mL, 16.52 mmol) in dioxane (2 mL) and was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the remaining residue was subjected to column chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane in a 7:3 v/v ratio as eluent to give *tert*-butyl 4-(2-(benzylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)piperidine-1-carboxylate in 63% yield. ^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.12 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.94 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.61 (s, 1H), 6.56–6.46 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.26–3.21 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 2H), 1.08–1.03 (m, 2H), 0.66 (s, 9H), 0.09–0.06 (m, 2H).

A solution of *tert*-butyl 4-(2-(benzylamino)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amino)piperidine-1-carboxylate (0.24 g, 0.41 mmol) in 98% H_2SO_4 (4 mL, 73.5 mmol) was stirred at r.t. overnight. Ice followed by a solution of NaOH were added to the reaction mixture until pH 9–10 was reached. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 \times 15 mL) and dichloromethane (3 \times 15 mL), dried over MgSO_4 , and concentrated *in vacuo*. The residue was subjected to column chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide in a 90:10:0.06 v/v ratio as eluent to afford N4-(piperidin-4-yl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidine-2,4-diamine, **32**, in 60% yield. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.39 (s, 1H), 4.32–4.22 (m, 1H), 3.14 (d, 2H, J = 12.6 Hz), 2.74 (td, 2H, J = 2.8 Hz and 12.4 Hz), 2.06 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 1.59 (qd, 2H, J = 2.8 Hz and 12.4 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 155.7, 153.8, 149.8, 147.2, 135.6, 129.6, 126.9, 126.4, 125.3, 122.5, 114.7, 46.5, 42.0, 34.0; Anal. RP-HPLC t_R = 12.07 min (method 1A, purity 98.8%); LC-MS APCI: m/z 393.0 $[\text{M}^+]$ (anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}^+$: m/z = 393.12).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01156.

Additional details of the characterization of selected compounds and the procedures used for the *in vitro* antiparasitodal and *in vivo* antimalarial studies as well as *in vitro* metabolism and mouse exposure studies (PDF) Descriptive data (CSV)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: Kelly.Chibale@uct.ac.za. Phone: +27-21-6502553. Fax: +27-21-6505195.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Medicines for Malaria Venture (MMV) and the South African Technology Innovation Agency (TIA) for financial support of this research (Project MMV09/0002). The University of Cape Town, South African Medical Research Council, and South African Research Chairs Initiative of the Department of Science and Technology, administered through the South African National Research Foundation are gratefully acknowledged for support (to K.C.). We thank Christoph Fischli, Jolanda Kamber, Sibylle Sax, Christian Scheurer and Ursula Lehmann (Swiss Tropical and Public Health Institute) for assistance in performing antimalarial assays. We also thank Prof. Peter J. Smith and Dr. Carmen de Kock (Division of Pharmacology, University of Cape Town) for antiplasmodial data as well as Sylva Schwager (Division of Pharmacology, University of Cape Town) for *in vitro* microsomal stability data and Dr. Hong Su for solving the X-ray crystal structure.

ABBREVIATIONS USED

HTS, high throughput screen; SAR, structure–activity relationship; TFA, trifluoroacetic acid; MSD, mean survival time; PK, pharmacokinetics; hERG, human Ether-à-go-go-Related Gene; r.t, room temperature; THF, tetrahydrofuran; p.o, oral administration; AUC, area under the curve; TLC, thin-layer chromatography; HPLC, high-pressure liquid chromatography; TMS, tetramethylsilane; MMV, Medicines for Malaria Venture; chloroform CHCl₃, methanol; CH₃OH, dimethylformamide; DMF, dimethyl sulfoxide; DMSO

REFERENCES

- (1) WHO. World Malaria Report 2013. http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/report/en/ (accessed February 30, 2015).
- (2) Arie, F.; Witkowski, B.; Amaratunga, C.; Beghain, J.; Langlois, A. C.; Khim, N.; Kim, S.; Duru, V.; Bouchier, C.; Ma, L.; Lim, P.; Leang, R.; Duong, S.; Sreng, S.; Suon, S.; Chuor, C. M.; Bout, D. M.; Ménard, S.; Rogers, W. O.; Genton, B.; Fandeur, T.; Miotto, O.; Ringwald, P.; Le Bras, J.; Berry, A.; Barale, J. C.; Fairhurst, R. M.; Benoit-Vical, F.; Mercereau-Puijalat, O.; Ménard, D. A. Molecular Marker of Artemisinin Resistant Plasmodium Falciparum Malaria. *Nature* 2014, 505, 50–55.
- (3) (a) Miller, L. H.; Baruch, D. I.; Marsh, K.; Doumbo, O. K. The Pathogenic Basis of Malaria. *Nature* 2002, 415, 673–679. (b) Burrows, J. N.; Chibale, K.; Wells, T. N. C. The State of the Art in Anti-Malarial Drug Discovery and Development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 1226–1254. (c) Biot, C.; Chibale, K. Novel Approaches to Antimalarial Drug Discovery. *Infect. Disord.: Drug Targets* 2006, 6, 173–204.
- (4) Burrows, J. N.; Burlot, E.; Campo, B.; Cherbuin, S.; Jeanneret, S.; Leroy, D.; Spangenberg, T.; Waterson, D.; Wells, T. N.; Willis, P. Antimalarial Drug Discovery—the Path Towards Eradication. *Parasitology* 2014, 141, 128–139.
- (5) Wells, T. N.; Alonso, P. L.; Gutteridge, W. E. New Medicines to Improve Control and Contribute to the Eradication of Malaria. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2009, 8, 879–891.
- (6) Gonzalez Cabrera, D.; Le Manach, C.; Douelle, F.; Younis, Y.; Feng, T.-S.; Paquet, T.; Nchinda, A. T.; Street, L. J.; Taylor, D.; de Kock, C.; Wiesner, L.; Duffy, S.; White, K. L.; Waterson, D.; Zabiulla, K. M.; Sambandan, Y.; Bashyam, S.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Wittlin, S.; Charman, S. A.; Avery, V. M.; Wittlin, S.; Chibale, K. 2,4-Diamino-thienopyrimidines as Orally Active Antimalarial Agents. *J. Med. Chem.* 2014, 57, 1014–1022.
- (7) (a) Jamieson, C.; Moir, E. M.; Rankovic, Z.; Wishart, G. Medicinal Chemistry of hERG Optimizations: Highlights and Hang-ups. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 5029–5046. (b) Cavalli, A.; Buonfiglio, R.; Ianni, C.; Masetti, M.; Ceccarini, L.; Caves, R.; Chang, M. W. Y.; Mitcheson, J. S.; Roberti, M.; Recanatini, M. Computational Design and Discovery of “Minimally Structured” hERG Blockers. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 4010–4014.
- (8) (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457–2483. (b) Thompson, A. E.; Hughes, G.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Parry, P. R.; Tarbit, B. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Pyridylboronic Acids with Heteroaryl Halides Bearing a Primary Amine Group: Synthesis of Highly Substituted Bipyridines and Pyrazinopyridines. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 388–390.
- (9) (a) Gundersen, L. L.; Langli, G.; Rise, F. Regioselective Pd-Mediated Coupling Between 2,6-Dichloropurines and Organometallic Reagents. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1945–1948. (b) Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. Selective Bifunctionalization of Pyrido[2,3-d]pyrimidines in Positions 2 and 4 by SNAr and Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 5851–5855.
- (10) (a) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides and Sulfonates. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125–146. (b) Hartwig, J. F. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2046–2067. (c) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. The Rational Development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation. *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 805–818.
- (11) Vennerstrom, J. L.; Arbe-Barnes, S.; Brun, R.; Charman, S. A.; Chiu, F. C. K.; Chollet, J.; Dong, Y.; Dorn, A.; Hunziker, D.; Matile, H.; McIntosh, K.; Padmanilayam, M.; Tomas, J. S.; Scheurer, C.; Scoreaux, B.; Tang, Y.; Urwyler, H.; Wittlin, S.; Charman, W. N. Identification of an Antimalarial Synthetic Trioxolane Drug Development Candidate. *Nature* 2004, 430, 900–904.
- (12) (a) Liu, B.; Chang, J.; Gordon, W. P.; Isbell, J.; Zhou, Y.; Tuntland, T. Snapshot PK: a Rapid Rodent *In Vivo* Preclinical Screening Approach. *Drug Discovery Today* 2008, 13, 360–367. (b) Li, C.; Liu, B.; Chang, J.; Groessl, T.; Zimmerman, M.; He, Y.-Q.; Isbell, J.; Tuntland, T. A Modern *In Vivo* Pharmacokinetic Paradigm: Combining Snapshot, Rapid and Full PK Approaches to Optimize and Expedite Early Drug Discovery. *Drug Discovery Today* 2013, 18, 71–78.
- (13) Srinivasan, N.; Yurek-George, A.; Ganesan, A. Rapid Deprotection of *N*-Boc Amines by TFA Combined with Freebase Generation Using Basic Ion-Exchange Resins. *Mol. Diversity* 2005, 9, 291–293.

Questions article examen C. Marminon

1. Pourquoi est-il important de développer de nouveaux médicaments de classe chimique différente?
2. Donner rapidement l'historique de cette nouvelle série (comment elle a été découverte, points positifs qui font qu'elle est encore étudiée).
3. Qu'ont révélé les études *in vitro* d'identification des métabolites du composé **1** ?
4. Quels sont les points à améliorer sur cette série (objectifs des auteurs) ?
5. La voie d'accès aux nouveaux composés est-elle longue et difficile ? Quelle réaction chimique permet d'obtenir rapidement les composés attendus à partir du composé dichloré **3** à la fois sur les positions 2 et 4? Est-il possible de contrôler cette réaction sur les positions 2 et 4 ? Comment ?
6. Quels tests ont été réalisés sur les nouveaux composés ? A quels composés (de référence) sont-ils comparés ?
7. Sur quel type de souris ont été réalisées les études *in vivo* ? A quelle dose ? Quels sont les 4 composés sélectionnés pour ces études ? Quel est le meilleur (préciser son efficacité ; est-il meilleur que les composés précédemment décrits ; est-il toxique) ? Pourquoi **15a** et **17a** ont-ils aussi été testés ?
8. Sur quel type de souris ont été réalisées les études *in vivo* ? A quelle dose ? Quels sont les 4 composés sélectionnés pour ces études ? Quel est le meilleur (préciser son efficacité ; est-ce mieux que les composés précédemment décrits) ? Pourquoi **15a** et **17a** ont-ils aussi été testés ?
9. Globalement, ces nouveaux composés sont-ils plus actifs ou moins actifs sur hERG ? Qu'en est-il du composé **40** ? Est-ce une bonne nouvelle pour les auteurs ?

Titre:

Mots clés :

Résumé :



For numbered affiliations see
end of article.

Correspondence to: E Puymirat
etienne.puymirat@egp.aphp.fr

Additional material is published
online only. To view please visit
the journal online.

Cite this as: *BMJ* 2016;354:i4801
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4801>

Accepted: 2 September 2016

Article proposé par C. Prunet-Spano

Introduction

The benefit of β blockers is undisputed in patients with heart failure or left ventricular dysfunction in sinus rhythm and consistent in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure.¹² Most trials assessing the effect of β blockers after acute myocardial infarction were carried out several decades ago, at a time when reperfusion therapy was not used and when currently used secondary prevention drugs such as statins were not available.³ In the reperfusion era, the large Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (COMMIT) had its primary endpoint at 28 days; none of the patients had primary percutaneous coronary intervention, and 45% of the patients received no reperfusion therapy.⁴ Most patients with acute myocardial infarction, however, including those with preserved left ventricular function, receive β blockers at discharge and continue their treatment for years after the acute episode.

The lack of recent evidence on the effect of β blockers has resulted in divergences between European and American guidelines,⁵⁻⁸ and the role of the long term use of β blockers after acute myocardial infarction in patients without heart failure and with adequate left ventricular function is controversial.⁹ The purpose of this study was to assess the associations of β blocker use and adherence to treatment with short term and long term mortality by using data from the nationwide French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005. We assessed the relation between β blocker use and mortality at three time points: early use (within 48 hours of admission) in relation to 30 day mortality, prescription of β blockers at discharge in relation to one year mortality, and persistent use of β blockers at one year in relation to five year mortality.

Methods

Study design

The population and methods of the FAST-MI registry have been described in detail elsewhere.^{10 11} Briefly, the objective of the study was to collect comprehensive data on the management and outcome of consecutive patients admitted to intensive care units for definite acute myocardial infarction over a one month period in France, irrespective of the type of institution to which the patients were admitted (university hospitals, public hospitals, or private clinics, with or without on-site catheterisation facilities). Of the 374 centres that treated patients with acute myocardial infarction at that time, 223 (60%) participated in the study.

All consecutive adult (≥ 18 years) patients admitted to the participating centres during a one month period beginning on 1 October 2005, with a one month extension for patients with diabetes, were included in the registry if they had elevated serum markers of myocardial necrosis higher than twice the upper limit of normal for creatine kinase, creatine kinase-MB, or elevated troponins; had symptoms compatible with acute myocardial infarction and/or electrocardiographic changes on at least two contiguous leads with pathological Q waves and/or persisting ST elevation or depression greater than 0.1 mV; and consented to participate in the study. The time from the onset of symptoms to admission to the intensive care unit had to be less than 48 hours. Patients with iatrogenic myocardial infarction, defined as occurring within 48 hours of a therapeutic procedure, and those in whom diagnosis of acute myocardial infarction was invalidated in favour of another diagnosis were excluded from the survey. Patients were not involved in the registry organisation. The patients had to give their informed consent for participation in the study.

Data collection

Specially trained research technicians who visited each centre at least once a week prospectively recorded all data on computerised case record forms. Cardiovascular history, drug treatment at the time of admission, risk factors, and in-hospital clinical course, including maximal Killip class, as well as initial diagnostic and therapeutic management, were recorded for each patient. Discharge drugs, including type and dose of β blockers, were recorded. We considered doses at or above 50 mg/day for atenolol, 100 mg/day for metoprolol, 200 mg/day for acebutolol, or 5 mg/day for bisoprolol to be moderate to high doses.

Follow-up was centralised at the French Society of Cardiology, and dedicated research technicians contacted both the physicians and the patients themselves or their families, after checking the patients' vital status in municipal registers. Information on cardiovascular and non-cardiovascular hospital admissions and drug prescriptions during follow-up was sought; drug use was self reported by the patients and in many instances supported by copies of the medical prescription.

When the patients or their families or physicians reported events that had led to hospital admission, hospital discharge letters and supportive documents were retrieved whenever possible. All events reported

were reviewed by at least one member of a three member critical events committee (ND, TS, and Pascal Gu  ret); the committee reviewed all cases that seemed debatable. Cause of death was assessed in the same way and additionally cross linked with the national database of causes of deaths. For the analysis presented here, we used the following classification: cardiovascular cause, non-cardiovascular cause, cause undetermined; in addition, we categorised mode of death into sudden or non-sudden.

The rates of patients lost to follow-up for vital status were 0.3% at one year and 4.1% at five years. The outcome variables used for this study were all cause mortality at 30 days, one year, and five years.

Populations studied

A first analysis focused on the association between early use of β blockers (within 48 hours of admission) and 30 day mortality in patients without previous history of heart failure and without signs of heart failure on admission (Killip class I) (population 1; fig 1). We then analysed the relation between β blockers at discharge and one year mortality in the population without history of heart failure and with no sign of heart failure (Killip class I) throughout the hospital stay and without documentation of an ejection fraction of 40% or below before hospital discharge (using echocardiography, contrast left ventricular angiography, or radionuclide assessment of left ventricular function) (population 2; fig 1). We did a third analysis in the subset of population 2 who had received β blockers at discharge and were alive at one year, to determine five year outcome according to persistence of β blockers at one year (population 3; fig 1).

Finally, we did an analysis of five year mortality according to persistence of statin treatment at one year in

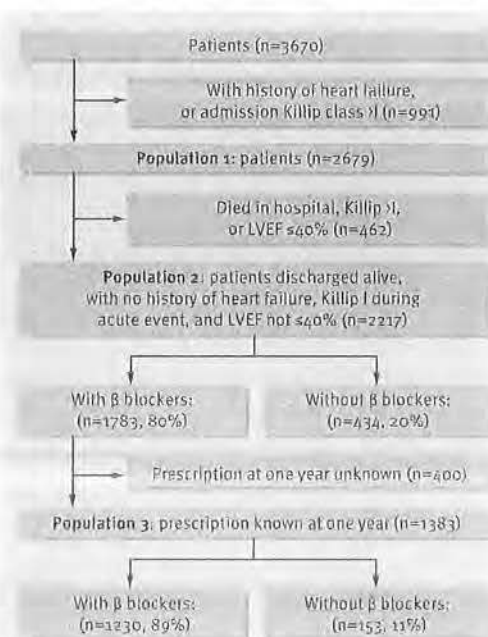


Fig 1 | Flowchart of populations from FAST-MI studied at different time points. LVEF=left ventricular ejection fraction

population 3 patients who were discharged taking statins. We used this analysis to determine whether its results would be concordant with those of the randomised trials of statins after acute myocardial infarction, which, unlike β blocker trials, were conducted in the contemporary era of reperfusion therapy and invasive strategies for patients with acute coronary syndromes.

Statistical analysis

All continuous variables are described as their mean values with standard deviation or as median and interquartile range. All categorical variables are described using absolute and relative frequency distributions. Comparisons between groups used unpaired *t* tests or non-parametric Mann-Whitney tests for continuous variables and χ^2 tests for discrete variables. We generated survival curves by using the Kaplan and Meier method and used log rank tests to compare them. Patients lost to follow-up were kept in the analyses and censored at the time they were last known to be alive. We used backwards Cox multivariable analyses for assessing the association between β blockers and mortality. We used a *P* value of 0.05 for inclusion and 0.10 for exclusion. We calculated the cumulative hazard functions for each covariate to assess proportionality and verified collinearity by calculating variance inflation factors.

We did several analyses using different sets of covariates for the three populations studied. We selected covariates ad hoc, on the basis of their physiological relevance and potential to be associated with short term or long term mortality. A detailed description of the variables used is provided in appendix 1 of the supplementary material.

In addition, we used non-parsimonious logistic regression analysis to calculate propensity scores for getting β blockers at each time point (first 48 hours, discharge, one year), leading to one propensity score for each population. Within each population, we matched one patient not receiving β blockers with a given propensity score with one (populations 1 and 2) or three (population 3) patients receiving β blockers and having a similar propensity score, by using a greedy procedure based on the Mahalanobis distance within propensity score callipers set at a $0.2 \times \text{sigma}$. A first propensity score was calculated in population 1, and two cohorts were matched with a 1:1 ratio (502 patients each); a second propensity score was calculated in population 2, with a 1:1 matching procedure (383 patients each); finally, a third propensity score was calculated in population 3, with a 3:1 matching procedure (95 patients who discontinued β blockers and 277 with prolonged β blocker treatment). Model fits were satisfactory: Hosmer-Lemeshow *P* value 0.41, C statistic 0.75 for the model in population 1; Hosmer-Lemeshow *P* value 0.83, C statistic 0.83 for population 2; and Hosmer-Lemeshow *P* value 0.45, C statistic 0.72 for population 3. We also used propensity score matching (3:1 matching) to compare patients with continued versus discontinued statin treatment at one year in the population who had received both statins and β blockers at discharge. Model fit for continuation of statins at one year: Hosmer-Lemeshow *P* value 0.63, C statistic 0.80.

We used the IBM-SPSS version 20.0 and NCSS 9 software for all analyses. For all tests, we considered a *P* value of less than 0.05 (two sided) to be significant.

Patient involvement

No patients were involved in setting the research question, nor were they involved in developing plans for recruitment, design, or implementation of the study. No patients were asked to advise on interpretation or writing up of results. Patients were contacted personally during follow-up, and we sent them a newsletter on the course of the study and its main findings.

Results

β blockers in first 48 hours and 30 day mortality

Of the 3670 patients included in the registry, 991 had a history of heart failure before the current episode or had Killip class II or higher at admission. Among the 2679 patients included, 2050 (76.5%) were treated with β blockers during the first 48 hours after admission. Patients who were given β blockers were younger than those who were not, with a lower GRACE risk score and less comorbidity (table 1). After propensity score matching, the characteristics of the two populations were well balanced (supplementary table A).

Thirty day mortality was 2.3% in patients who received β blockers, compared with 8.6% in patients who did not (crude hazard ratio 0.26, 95% confidence interval 0.17 to 0.38; *P*<0.001), and the difference persisted after multivariable adjustment (hazard ratio 0.46, 0.26 to 0.82; *P*=0.008) (fig 2, panel A). In an analysis censoring patients who had died within 48 hours of admission, to avoid immortal time bias, early β blocker treatment was still associated with lower 30 day mortality (hazard ratio 0.49, 0.26 to 0.92; *P*=0.026). Propensity score matched cohorts yielded similar results (hazard ratio 0.57, 0.36 to 0.92; *P*=0.02) (supplementary fig A). Cause of death was cardiovascular in 89% of the patients, both for patients receiving and those not receiving β blockers.

Sensitivity analyses excluding patients who died in the first two days after admission showed consistent results (adjusted hazard ratio 0.62, 0.31 to 1.24; *P*=0.18). Likewise, we saw no interaction between the pre-specified subgroups (age, sex, type of acute myocardial infarction, left ventricular ejection fraction, use of percutaneous coronary intervention) and the association of early β blocker treatment with mortality (supplementary fig B), and no difference existed according to type of β blocker used (adjusted hazard ratio ranging from 0.41 to 0.54).

β blockers at discharge and one year mortality

In the 2217 patients discharged from hospital with no history of heart failure, no heart failure during the index admission, and left ventricular ejection fraction not 40% or less, 1783 (80.4%) were treated with β blockers at discharge (fig 1). As for early β blocker users, patients with β blockers at discharge were younger and had less comorbidity than those without (supplementary table B). After propensity score matching, the two groups of 383 patients with or without β blockers at discharge were well balanced (supplementary table C).

Table 1 | Population 1: baseline characteristics according to early prescription (≤ 48 hours) of β blockers. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

	Without β blockers (n=629)	With β blockers (n=2050)	P value
Demographics			
Mean (SD) age, years	68.0 (13.6)	63.7 (13.6)	<0.001
Age ≥ 75 years	232 (37)	497 (24)	<0.001
Female sex	210 (33)	539 (26)	0.001
Risk factors			
Hypertension	374 (59)	1095 (53)	0.008
Hypercholesterolaemia	299 (48)	983 (48)	0.85
Current smoking	173 (28)	698 (34)	0.002
Diabetes mellitus	207 (33)	645 (31)	0.50
Family history of premature CVD	123 (20)	575 (28)	<0.001
Medical history			
Previous stroke or TIA	54 (9)	114 (6)	0.006
Previous CABG	36 (6)	83 (4)	0.07
Previous PCI	94 (15)	245 (12)	0.05
Previous MI	108 (17)	280 (14)	0.03
Peripheral artery disease	67 (11)	113 (6)	<0.001
Chronic kidney disease	26 (4)	69 (3)	0.36
Chronic obstructive lung disease	51 (8)	30 (1)	<0.001
History of cancer	43 (7)	118 (6)	0.32
Drugs before index MI			
Antiplatelet agent	227 (36)	535 (26)	<0.001
Statin	181 (29)	532 (26)	0.16
β blocker	81 (13)	520 (25)	<0.001
ACE inhibitor	116 (18)	324 (16)	0.12
Angiotensin receptor blocker	110 (17)	281 (14)	0.02
Index acute MI			
STEMI	335 (53)	1161 (57)	0.14
LBBI	23 (4)	34 (2)	0.002
Atrial fibrillation on admission electrocardiogram	40 (6)	92 (4.5)	0.06
Mean (SD) GRACE score	144 (29)	134 (28)	<0.001
Median (IQR) maximal CK, IU/L	308 (146-934); (n=427)	544 (216-1441); (n=1749)	<0.001
Median (IQR) LVEF, %	55 (48-65); (n=349)	55 (49-62); (n=1553)	0.67
Coronary angiography ≤ 48 hours of admission	412 (66)	1634 (80)	<0.001
PCI in first 48 hours	249 (40)	1055 (51)	<0.001
Reperfusion therapy in STEMI:			
Fibrinolysis	80 (24)	369 (32)	<0.001
Primary PCI	117 (35)	458 (39)	
Coronary bypass graft during stay	22 (3)	88 (4)	0.38
LMWH in first 48 hours	354 (56)	1421 (69)	<0.001
Clopidogrel in first 48 hours	490 (78)	1905 (93)	<0.001
Statin in first 48 hours	372 (59)	1721 (84)	<0.001
Type of β blocker used			
Acebutolol	-	462 (23)	-
Atenolol	-	820 (40)	-
Bisoprolol	-	448 (22)	-
Metoprolol	-	208 (10)	-
Other/unknown	-	112 (5)	-
Dose of β blocker prescribed at discharge (n=1973)			
<50% of optimal	-	416 (21)	-
$\geq 50\%$ of optimal	-	1339 (68)	-
Dose unknown	-	218 (11)	-

ACE=angiotensin converting enzyme; CABG=coronary artery bypass grafting; CK=creatinine kinase; CVD=cardiovascular disease; IQR=interquartile range; LBBI=left bundle branch block; LMWH=low molecular weight heparin; LVEF=left ventricular ejection fraction; MI=myocardial infarction; PCI=percutaneous coronary intervention; STEMI=ST elevation myocardial infarction; TIA=transient ischaemic attack.

One year mortality was 3.4% in patients discharged taking β blockers compared with 7.8% in those without β blockers (crude hazard ratio 0.43, 0.28 to 0.65; $P < 0.001$). After full adjustment, the hazard ratio was 0.77 (0.46 to 1.30; $P = 0.32$) (fig 2, panel B).

Likewise, in the propensity score matched cohorts, one year mortality was numerically lower in patients with β blockers at discharge (6.3% versus 7.3% in those without β blockers at discharge; hazard ratio 0.85, 0.50 to 1.47; $P = 0.57$). Death from cardiovascular disease at

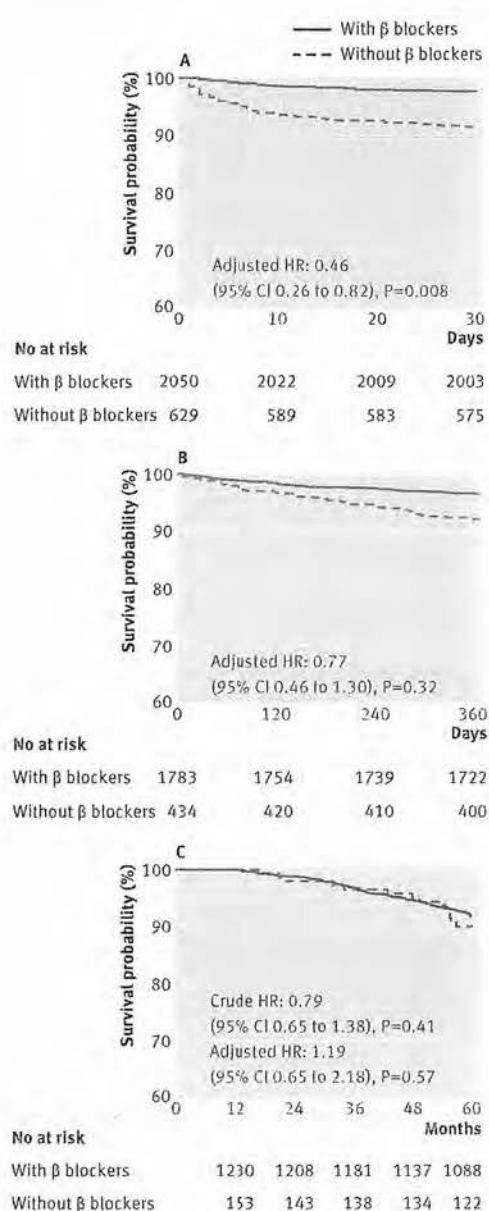


Fig 2 | Survival according to β blocker use. A: 30 day survival according to β blocker use during first 48 hours after admission in patients with no history of heart failure and no heart failure on admission (population 1). B: one year survival according to β blocker prescription at discharge in patients with no history of heart failure and no documented left ventricular dysfunction (population 2). C: five year survival in patients discharged taking β blockers, according to continuation of β blocker treatment at one year (population 3). HR=hazard ratio

one year was significantly lower in patients receiving β blockers at discharge (2.6% versus 5.5% in those without β blockers; P=0.044), but sudden cardiac death was similar (2.6% in each group). We found no difference in non-cardiovascular mortality (2.1% without versus 3.1% with β blockers at discharge).

Subgroup analyses according to age, sex, type of myocardial infarction, and left ventricular ejection

fraction (>50% and 40-50%) showed no significant interaction between β blockers at discharge and one year survival. Neither type of β blockers prescribed at discharge nor dose (28% taking moderate to high doses) was related to one year mortality after adjustment for age and GRACE score.

Continued β blocker treatment at one year and five year mortality

Among the 1783 patients with β blockers at discharge, 1383 were alive at one year and had details of their prescription available (population 3; fig 1). Of those, 153 (11.1%) had stopped their β blockers. Most of the initial characteristics were similar between patients who discontinued β blockers and those who did not; however, other secondary prevention drugs at one year were less frequently used in patients who had stopped β blockers (table 2). After propensity score matching, the two cohorts (with or without β blockers at one year) were well matched (supplementary table D).

Five year mortality was 7.6% in patients still taking β blockers at one year, compared with 9.2% in those who were no longer taking β blockers at one year (crude hazard ratio 0.79, 0.45 to 1.38; P=0.41). The adjusted hazard ratio was 1.19 (0.65 to 2.18; P=0.57) (fig 2, panel C). Cause of death was non-cardiovascular in a similar percentage of the patients with (45%) or without (35%) β blockers at one year. The adjusted hazard ratio for documented cardiovascular death was 0.90, and that for death of non-cardiovascular or unknown cause was 0.99 (0.47 to 2.05). Sudden cardiac death was documented in 0.7% of the patients who had stopped β blockers, compared with 0.6% of those still taking β blockers at one year. The results were consistent across all subgroups (supplementary fig C), as well as in the propensity score matched cohorts (hazard ratio 1.10, 0.41 to 2.97; P=0.85) (supplementary fig D). No heterogeneity existed according to type of β blocker used. Five year risk of death, recurrent myocardial infarction, or stroke was 13.7% in patients without and 10.9% in patients with persistent β blocker treatment at one year: crude hazard ratio 0.76 (0.48 to 1.21; P=0.25); adjusted hazard ratio 1.02 (0.62 to 1.69; P=0.94).

In the sensitivity analysis in three year survivors, according to persistence of β blocker treatment at three years, the hazard ratio for five year mortality was 1.32 (0.51 to 3.37; P=0.51) for patients with continued treatment, compared with those with permanent discontinuation at one and three years.

Statin discontinuation after discharge and five year mortality

Among the 1256 patients who received statins and β blockers at hospital discharge, 136 (10.8%) had stopped statin treatment at one year. Five year mortality was 5.8% in patients still taking statins at one year, compared with 16.9% in those who had stopped (crude hazard ratio 0.32, 0.20 to 0.51; P<0.001); the adjusted hazard ratio was 0.42 (0.25 to 0.72; P=0.001) (supplementary fig E). Cause of death was non-cardiovascular in 56% of the patients without statins at one year,

Table 2 | Population 3: characteristics of patients discharged taking β blockers and alive at one year, according to discontinuation of β blockers in first year. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

	Without β blockers (n=153)	With β blockers (n=1230)	P value
Demographics			
Mean (SD) age, years	64.7 (13.9)	63.0 (12.8)	0.12
Age ≥ 75 years	43 (28)	255 (21)	0.04
Female sex	46 (30)	327 (27)	0.36
Risk factors			
Hypertension	82 (54)	655 (53)	0.94
Hypercholesterolaemia	74 (48)	612 (50)	0.75
Current smoking	46 (30)	416 (34)	0.35
Diabetes mellitus	58 (38)	361 (29)	0.03
Medical history			
Previous stroke or TIA	8 (5)	58 (5)	0.78
Previous CABG	8 (5)	46 (4)	0.37
Previous PCI	17 (11)	147 (12)	0.76
Previous MI	15 (10)	133 (11)	0.70
Peripheral artery disease	13 (9)	61 (5)	0.06
Chronic kidney disease	4 (3)	25 (2)	0.64
Chronic obstructive lung disease	3 (2)	14 (1)	0.38
History of cancer	5 (3)	60 (5)	0.37
Drugs before index acute MI			
Antiplatelet agent	32 (21)	300 (24)	0.34
Statin	38 (25)	330 (27)	0.60
β blocker	33 (22)	310 (25)	0.33
ACE inhibitor	24 (16)	173 (14)	0.59
Angiotensin receptor blocker	27 (18)	197 (16)	0.61
Index acute MI			
STEMI	80 (52)	700 (57)	0.28
Atrial fibrillation on first electrocardiogram	5 (3)	40 (3)	0.99
Mean (SD) GRACE score, 6 months	106 (29)	101 (26)	0.07
Mean (SD) GRACE score 2.0, simplified 3 years	0.86 (0.15)	0.88 (0.12)	0.008
Median (IQR) maximal CK, IU/L	428 (190-1078); (n=129)	520 (203 to 1340); (n=1089)	0.108
Median (IQR) LVEF, %	60 (50-65); (n=112)	57 (50-64); (n=949)	0.238
Coronary angiography	143 (93)	1194 (97)	0.02
Reperfusion therapy in STEMI:			
Fibrinolysis	28 (35)	222 (32)	0.793
Primary PCI	29 (36)	278 (40)	
PCI	114 (75)	960 (78)	0.32
PCI in first 48 hours	75 (49)	659 (54)	0.29
Multivessel CAD	54 (35)	520 (42)	0.19
LMWH in first 48 hours	116 (76)	872 (71)	0.20
Clopidogrel in first 48 hours	142 (93)	1158 (94)	0.51
β blocker in first 48 hours	131 (86)	1091 (89)	0.26
LVEF $>50\%$	81/112 (72)	662/950 (70)	0.56
Recurrent MI	1 (1)	16 (1)	0.49
Stroke	1 (1)	3 (0.2)	0.37
Major bleeding	4 (3)	12 (1)	0.07
Ventricular fibrillation	0 (0)	14 (1)	0.18
Recurrent acute MI or stroke			
During first year	6 (4)	41 (3)	0.70
Drugs at 1 year			
Statin	99 (65)	1094 (89)	<0.001
Aspirin	107 (70)	1094 (89)	<0.001
Clopidogrel	90 (59)	964 (78)	<0.001
ACE inhibitor	74 (48)	747 (61)	0.003
Angiotensin receptor blocker	18 (12)	180 (15)	0.34
Type of β blocker at 1 year			
Acebutolol	-	270 (22)	-
Atenolol	-	401 (33)	-
Bisoprolol	-	361 (29)	-
Metoprolol	-	91 (7)	-
Other/unknown	-	107 (9)	-

ACE=angiotensin converting enzyme; CABG=coronary artery bypass grafting; CAD=coronary artery disease; CK=creatinine kinase; IQR=interquartile range; LBBB=left bundle branch block; LMWH=low molecular weight heparin; LVEF=left ventricular ejection fraction; MI=myocardial infarction; PCI=percutaneous coronary intervention; STEMI=ST elevation myocardial infarction; TIA=transient ischaemic attack.

compared with 36% of those taking statins at one year. Propensity score matched cohorts showed consistent results (supplementary fig F). Five year risk of death, recurrent myocardial infarction, or stroke was 21.3% in those who had stopped statins at one year versus 10.4% in those with continued statin treatment: crude hazard ratio 0.46 (0.31 to 0.68; $P<0.001$); adjusted hazard ratio 0.57 (0.37 to 0.88; $P=0.01$).

Discussion

The main findings of our study are that early use of β blocker treatment is related to a substantial reduction in risk of 30 day mortality in patients with acute myocardial infarction without heart failure, whereas its use at discharge is associated with a non-significant reduction in one year mortality. Stopping β blocker treatment in the year after the acute myocardial infarction was not related to a higher risk of mortality up to five years, in contrast with the increased five year mortality observed in those patients who stopped statin treatment. No heterogeneity existed across subgroups, and the data were consistent whatever the type and dose of β blocker used. These observations suggest a progressively decreasing benefit of β blocker treatment over time.

Initial randomised trials and their effect on guidelines

Most of the evidence on β blockers in patients with acute myocardial infarction dates back to the pre-reperfusion era; β blockers reduced mortality both acutely and in the long term.³ This has been the basis for a high level of recommendations in both European and American guidelines.^{12,13} Recently, however, European guidelines, taking into account the fact that evidence on the usefulness of β blockers in the contemporary era was lacking, have downgraded the level of recommendation from class I to IIa,⁸ whereas the American guidelines still give the highest level of recommendation for β blockers, both in ST elevation myocardial infarction and non-ST elevation acute coronary syndromes.^{6,7}

The most recent meta-analysis of β blockers in acute myocardial infarction found that these agents reduced mortality before the reperfusion era, whereas this was no longer the case in the reperfusion era.⁹ Data in the reperfusion era, however, mostly rely on the results of the large COMMIT trial,⁴ in which metoprolol (intravenous followed by oral administration) had no effect on mortality but reduced the risk of recurrent myocardial infarction at 28 days, in a population in whom primary percutaneous coronary intervention was not used and fibrinolysis was administered in only 55%; of note, and in keeping with our results, early β blocker treatment was associated with numerically lower 28 day mortality in patients who were Killip class I at entry. Overall, however, very little information on the effects of β blockers beyond the first month in the reperfusion era is available from randomised trials.

Comparison with other observational studies

Most recent information comes from observational cohorts. Twenty years ago, the Cooperative Cardiovascular project found that one third of more than 200 000

Medicare patients with acute myocardial infarction, of whom only a minority had reperfusion therapy, were discharged taking β blockers; prescription of β blockers at discharge was associated with improved survival at 24 months, particularly in high risk groups, and to a greater extent in the case of non-transmural infarction.¹⁴ Other registries, such as GRACE in non-ST elevation myocardial infarction patients or the Korean registry in patients with primary percutaneous coronary intervention, showed that β blocker prescription at discharge was associated with lower mortality at six months (GRACE) and up to three years (Korean registry).^{15,16} In the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery (PREMIER) registry,¹⁷ early discontinuation of β blockers (one month after acute myocardial infarction) was associated with a twofold increase in mortality at one year. In the Ontario reimbursement database,¹⁸ poor adherence to β blockers (<40% of days covered) in the year after acute myocardial infarction in older patients was associated with increased mortality (hazard ratio 1.13, 95% confidence interval 1.03 to 1.25). A similar trend was observed in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry,¹⁹ for patients with a myocardial infarction within one year of inclusion (hazard ratio for cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke 0.79 (0.60 to 1.04) in patients receiving β blockers). Thus, the data from our study on one year mortality according to prescription of β blockers at discharge seem to be consistent with previous findings suggesting the beneficial effect of early β blocker treatment on survival in the first months after the acute episode, even in contemporary populations with high rates of primary percutaneous coronary intervention. Recently, the Outcomes of β -blocker Therapy After Myocardial Infarction (OBTAIN) registry studied the association between dose of β blocker and two year survival in 6682 patients discharged after an ST elevation or non-ST elevation myocardial infarction.²⁰ Mortality was lower in patients discharged taking β blockers but was not significantly related to β blocker dose.

Data on the role of β blocker treatment after the first months following acute myocardial infarction are even more limited and suggest that it has less (if any) effect on major cardiovascular outcomes. In the REACH registry,¹⁹ the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke at 44 months associated with β blocker use did not differ either in the whole cohort of patients with previous myocardial infarction (hazard ratio 0.90, 0.79 to 1.03) or among those with coronary artery disease and no history of myocardial infarction (0.92, 0.79 to 1.08). In both groups, the risk of death was slightly, and not significantly, reduced in patients treated with β blockers, whereas the risk of myocardial infarction was slightly increased. Specific results in patients with a history of acute myocardial infarction more than one year before inclusion were not reported. Likewise, in the Kaiser Permanente database analysis of patients with newly diagnosed coronary artery disease (acute coronary syndrome or myocardial revascularisation),²¹ mortality was significantly higher when the patients were not taking β blockers, compared with taking β blockers, but with a strong interaction with the

presence of recent myocardial infarction. β blockers were significantly associated with decreased mortality in patients with a recent myocardial infarction (hazard ratio 0.85, 0.79 to 0.92), but no increase in mortality was seen in patients with either an older history of myocardial infarction or no myocardial infarction (hazard ratio 1.02, 0.91 to 1.15). Again, specific results in patients with an acute myocardial infarction more than one year previously were not reported.

Finally, when we analysed the outcomes of patients with a history of heart failure or low ejection fraction (that is, those not included in the main analysis) who had stopped β blockers during the first year, we found results concordant with what would be expected from the results of randomised trials in patients with heart failure/low ejection fraction, with a strong association with a higher five year mortality (adjusted hazard ratio 2.11, 1.16 to 3.83; $P=0.014$).

Limitations of study

As in all observational studies, this analysis has limitations. At the acute stage, the most severely ill patients less often receive β blockers, and statistical techniques may not be sufficient to adjust completely for these confounders, thereby increasing the measured favourable association between early β blocker treatment and mortality. Conversely, because only a minority of patients did not receive β blockers at discharge and a smaller minority still discontinued β blockers during the first year, we cannot exclude the possibility that unusual, and therefore unmeasured, confounders explaining the absence of prescription or discontinuation of treatment existed. However, FAST-MI provided very detailed characterisation of the patients, making it unlikely that major confounders were not recorded. In addition, unrecorded confounders would probably have been similar for statins and β blockers.

Also, we did not do a formal sample size calculation for our analysis, and the limited size of our population increases the risk of a type B error and of an underestimation of the potential benefit of β blockers, especially during the first year. Therefore, the lack of statistical significance for β blocker prescription at discharge cannot be considered proof of its lack of effect. Likewise, subgroup analyses or analyses according to type or dose of β blockers should be interpreted with caution.

More importantly, most observational data have shown that patients who adhere to preventive drugs are more "health conscious" than those who do not adhere,²²⁻²⁴ with a less severe profile, including their socioeconomic status, and an overall better prognosis, thus leading to a "healthy user" bias (in other words, adherence to any drug in itself is associated with higher survival). In this regard, the striking difference between mortality in patients who stopped β blockers and those who stopped statins (granting that patients stopping β blockers were also more likely to stop other recommended drugs such as statins) suggests that the lack of prognostic significance of β blocker discontinuation at one year is unlikely to have been affected by such a bias.

Conclusions

The results presented suggest a decrease over time in the effect of β blocker treatment on survival in patients with acute myocardial infarction without heart failure or left ventricular dysfunction. Early use of β blockers at the acute stage of myocardial infarction was associated with a substantial decrease in 30 day mortality, whereas prolonged β blocker treatment beyond one year is unlikely to improve survival.

AUTHOR AFFILIATIONS

¹Department of Cardiology, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015 Paris, France

²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

³Université Paris-Descartes, Paris, France

⁴Department of Critical Care, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

⁵Department of Dermatology and Allergology, Tenon Hospital, Paris, France

⁶Sorbonne University, Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris 06), Paris, France

⁷INSERM U1135-CIMI, Paris, France

⁸Hôpital Bichat, Paris, France

⁹Université Paris Diderot, Paris, France

¹⁰INSERM U 698, Paris, France

¹¹Hôpital cardiologique du Haut Levêque, Pessac, France

¹²Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France

¹³Hôpital du Bocage, Dijon, France

¹⁴Université de Bourgogne, Dijon, France

¹⁵Hôpital St Joseph et St Luc, Lyon, France

¹⁶Hôpital cardiologique Louis Pradel, Lyon, France

¹⁷Université Lyon 1, Lyon, France

¹⁸Clinique St Gatien, Tours, France

¹⁹Groupe Hospitalier Intercommunal Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, France

²⁰Hôpital Jean Minjot, Besançon, France

²¹Université de Franche Comté, Besançon, France

²²Department of Cardiology B and Epidemiology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

²³UMR INSERM 1027, Toulouse, France

²⁴Institut Lorrain du Cœur et des Vaisseaux

²⁵Université de Lorraine, Nancy, France

²⁶Hôpital Saint Antoine, Department of Clinical Pharmacology and Unité de Recherche Clinique (URCEST), Paris, France

²⁷Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris 06), Paris, France

²⁸INSERM U-698, Paris, France

Contributors: ND and TS planned and designed the study; they contributed equally to the work. EP, ND, and TS were responsible for data management and analysis. EP, ER, ND, and TS drafted the manuscript. All authors revised the paper critically for important intellectual content and approved the final version of the manuscript. ND supervised the study and is the guarantor.

We thank the patients who agreed to participate in the survey, all the physicians who took care of the patients at the participating hospitals, and all personnel involved in the registry organisation. Special thanks go to Vincent Bataille for his careful data management, to Benoît Pace (Société Française de Cardiologie) for his invaluable assistance in designing the electronic case report form, and to Geneviève Mulak (Société Française de Cardiologie) who, with the help of Elodie Drouet, supervised the patients' follow-up. We thank Pascal Guéret for his assistance in classifying the follow-up events. We also acknowledge the work of the ICTA contract research organisation (Fontaine-lès-Dijon, France). A complete list of participating centres and investigators can be found in reference 10.

Funding: FAST-MI is a registry of the French Society of Cardiology, supported by unrestricted grants from Pfizer and Servier. Additional support was obtained from a research grant from the French Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/col_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: EP has received speaker, board membership, and consulting fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Lilly, MSD, and Sanofi-Aventis; SC has received grants from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Medtronic, and Servier; GS has received institutional research grant support from NYU School of Medicine, Sanofi-Aventis, and Servier and consulting/advisory board fees from Ablynx, Amarin, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Daiichi-Sankyo-Lilly, GSK, Medtronic, MSD, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, and The Medicines Company and is a stockholder and co-founder of Aterovax; FS has received grant support to his institution and travel support for scientific meetings from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Lilly, Medtronic, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, and Takeda; JF has received grants and speaker fees from AstraZeneca, Genzyme, Merck, Novartis, and Servier; TS has received research grants from AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, and Servier and speaker and consulting fees from AstraZeneca, Bayer-Schering, Eli-Lilly, and Sanofi-Aventis; ND has received research grants from AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, and The Medicines Company and advisory panel or lecture fees from AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Menarini, Merck-Serono, Novo-Nordisk, Servier, and Sanofi-Aventis; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Ethical approval: The study protocol and consent documents were approved by an independent ethics committee (Committee for the Protection of Human Subjects in Biomedical Research of Saint Antoine University Hospital; NCT 00673036). All patients gave informed consent.

Data sharing: The authors commit to making the relevant anonymised patient level data available on reasonable request.

Transparency: The lead author affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>.

- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure: A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;134:550-60. doi:10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00008.
- Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Babuty D. Comparison of the beneficial effect of beta-blockers on mortality in patients with ischaemic or non-ischaemic systolic heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1136-9. doi:10.1016/j.ejheart.2007.09.003.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. doi:10.1136/bmj.318.7200.1730.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. COMMIT (Clopigrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32. doi:10.1016/S0140-6736(05)67661-1.
- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, et al. European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *J Ital Cardiol (Rome)* 2006;2012:171-228.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e179-347. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.014.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim CD, et al. American College of Emergency Physicians Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.032.
- Cambou J-P, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:524-34.
- Danchin N, Puymirat E, Steg PG, et al. FAST-MI 2005 Investigators. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation* 2014;129:1629-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005874.
- Van de Werf F, Bax J, Beltrami A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45. doi:10.1093/eurheartj/ehn416.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.002.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489-97. doi:10.1056/NEJM199808203390801.
- Emery M, López-Sendón J, Steg PG, et al. GRACE Investigators. Patterns of use and potential impact of early beta-blocker therapy in non-ST-elevation myocardial infarction with and without heart failure: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J* 2006;152:1015-21. doi:10.1016/j.ahj.2006.08.024.
- Choo EH, Chang K, Ahn Y, et al. Benefit of β -blocker treatment for patients with acute myocardial infarction and preserved systolic function after percutaneous coronary intervention. *Heart* 2014;100:492-9. doi:10.1136/heartjnl-2013-305137.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842-7. doi:10.1001/archinte.166.17.1842.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86. doi:10.1001/jama.297.2.177.
- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. REACH Registry Investigators. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9. doi:10.1001/jama.2012.12559.
- Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al. OBTAIN Investigators. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1431-41. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.047.
- Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. β -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:247-52. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.042.
- Fonarow GC, French WJ, Parsons LS, Sun H, Malmgren JA. Use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 3. *Circulation* 2001;103:38-44. doi:10.1161/01.CIR.103.1.38.
- Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH, et al. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 2009;119:2051-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.824151.
- Danchin N, Neumann A, Tuppin P, et al. Impact of free universal medical coverage on medical care and outcomes in low-income patients hospitalized for acute myocardial infarction: an analysis from the French National Health Insurance system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:619-25. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.961193.

Appendix and supplementary tables/figures

Université Lyon 1 - Faculté de Pharmacie de Lyon

UELC de M1-3/5

Année 2016-2017

Article proposé par Céline PRUNET-SPANO

Liste des questions

Question 1 : Quelle est la question clinique dans cette étude ?

Question 2 : Qu'est ce qui dans le contexte, justifiait une telle étude ?

Question 3 : De quel type d'étude s'agit-il ?

Question 4 : Quels patients ont été inclus dans l'étude ?

Question 5 : L'étude a-t-elle été menée en intention de traiter ?

Question 6 : Des facteurs de confusion sont-ils potentiellement présents dans cette étude ? Justifiez votre réponse.

Ont-ils été pris en compte dans ce travail ? Justifiez votre réponse.

Etes-vous en mesure de les préciser ? Justifiez votre réponse.

Question 7 : Combien de patients ont été inclus au cours de cette étude ?

Question 8 : Quels ont été les critères de jugement primaire ?

Question 9 : Quels sont les résultats sur les critères de jugement primaire ?

Question 10 : La conclusion des auteurs est-elle adaptée ?


Question 11 : Dans la pratique clinique, quels prescripteurs sont concernés par les résultats de cette étude ?

Proposer un titre en français pour cet article.

Proposer 3 mots clefs en français pour cet article.

Proposer un résumé en français pour cet article (250 mots).

SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

Article proposé par L. Payen

Received: 10 May 2016

Accepted: 31 October 2016

Published: 30 November 2016

Javier Mariscal¹, Marta Alonso-Nocelo¹, Laura Muinelo-Romay^{1,2}, Jorge Barbazan¹, Maria Vieito¹, Alicia Abalo^{1,2}, Antonio Gomez-Tato³, Casares de Cal Maria de los Angeles³, Tomas Garcia-Caballero⁴, Carmela Rodriguez¹, Elena Brozos¹, Francisco Baron¹, Rafael Lopez-Lopez^{1,2} & Miguel Abal¹

Introduction

Cancer is a major public health concern in developed countries with lung cancer as the leading cause responsible for 19.4% of cancer deaths worldwide¹. Of those, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) accounts for 85% of all cases and encompasses high genetic and histological heterogeneity². Clinically, treatment alternatives attains a 54% 5-year survival when disease is localized but only 4% when disease is diagnosed once metastasis has occurred³. In this scenario, and despite of the increase in survival during the last decade due to the incorporation of new drugs and better treatment selection⁴, NSCLC remains an incurable disease in the metastatic setting. Since more than 58% of patients present locally advanced or metastatic disease at the moment of diagnosis³, strategies to understand and target the metastatic process constitute a priority in NSCLC.

Circulating Tumour Cells (CTCs) represent a principal component of the step-wise process of metastasis in which tumour cells escape from the primary tumour, invade the vascular and lymphatic systems, and incorporate into the circulation. Some of these cells are able to survive in the absence of physical substrate until, eventually, reattach at a distant organ and colonize it. Only recently, expanded CTCs *ex vivo* from early stage lung cancer have been observed to carry the same genetic alterations as primary tumors⁵; and when transplanted CTCs have

¹Translational Medical Oncology, Health Research Institute of Santiago (IDIS), University Hospital of Santiago (SERGAS), Trav. Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela, Spain. ²Liquid Biopsy Analysis Unit, Health Research Institute of Santiago (IDIS), University Hospital of Santiago (SERGAS), Trav. Choupana s/n 15706 Santiago de Compostela, Spain. ³School of Mathematics, University of Santiago de Compostela (Campus Vida), C/Lope Gomez de Marzoa s/n 15782 Santiago de Compostela, Spain. ⁴Department of Morphological Sciences, School of Medicine, University of Santiago de Compostela, Spain. Correspondence and requests for materials should be addressed to M.A. (email: miguel.abal.posada@sergas.es)

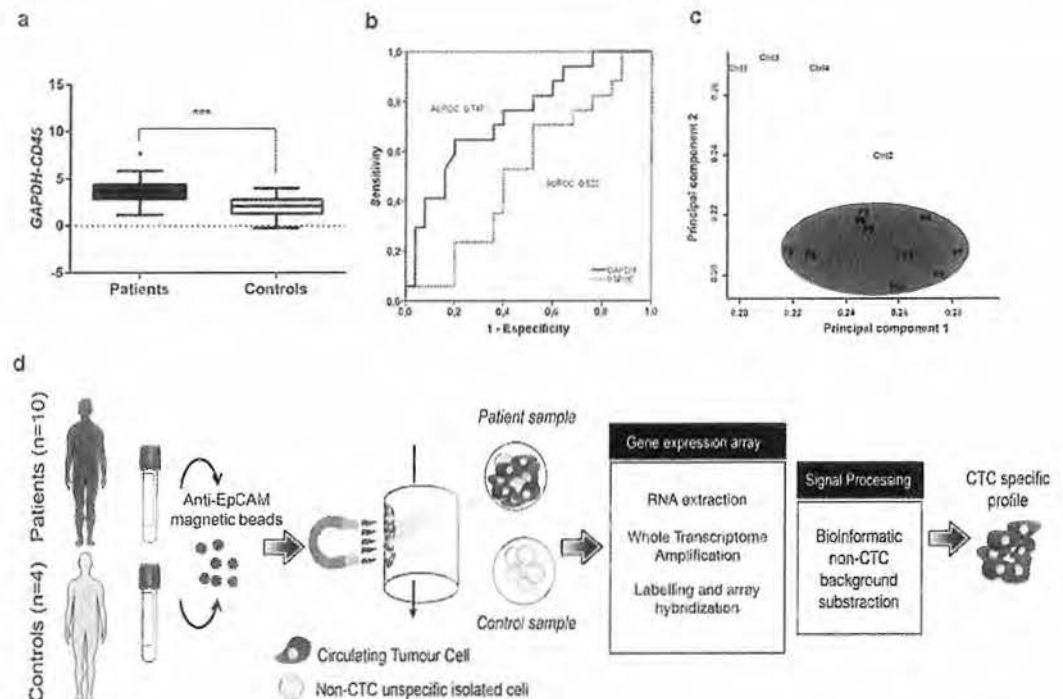


Figure 1. CTC detection and gene expression profiling. (a) *GAPDH* expression in CTC immunisolated from advanced NSCLC patient (n = 42) and control (n = 16) groups. (b) AUROC curve for *GAPDH* and *CD45* detection for RT-qPCR. Unspecific-isolated lymphocytes do not predict early progression (<4 months). (c) Principal component dot plot for differential distribution of NSCLC patients and healthy donors based on gene expression microarray. NSCLC patients are grouped constituting a particular population. (d) Schematic workflow for CTC gene expression profiling.

been able to generate new tumour masses in mouse model while maintaining the genetic and biological characteristics of the origin tumor⁶. Moreover, CTCs enumeration has proven to correlate with poor prognosis in several cancers including NSCLC^{7,8}.

To this regard, CTC evaluation allows readily “liquid biopsy” meanwhile access to surgical and/or biopsy specimens is often insufficient and fails to reflect tumour dynamics, heterogeneity or even drug sensitivity. Therefore, CTCs represent a powerful tool for disease management in agreement with the importance of developing non-invasive biomarkers to monitor tumour dynamics at real-time⁹.

In this work we present a methodology for the recovery of EpCAM positive CTCs from advanced NSCLC patients, followed by whole genome amplification and gene expression array analysis to characterize this metastatic population. Although EpCAM expression is frequently lost during cancer progression in NSCLC, EpCAM expression in CTCs correlates with poorer outcome in previous studies⁸, while EpCAM negative CTCs failed to prove prognostic value in lung cancer¹⁰. As from these data we were able to describe a panel of genes specifically expressed in CTCs from advanced NSCLC patients, and to improve our understanding on the biology of the sub-population of CTCs in NSCLC. Moreover, we characterized NOTCH1 as main signalling pathway that illustrate their fate, and identified potential biomarkers with clinical significance.

Results

Immunolocalization and molecular profiling of CTC from advanced NSCLC patients. The presence of CTCs in advanced NSCLC was assessed by combining EpCAM-based immunolocalization and RT-qPCR analysis of *GAPDH* in a series of 42 advanced NSCLC patients (Supplementary Table S1) and 16 healthy donors. *GAPDH* has been stated as a reference marker of global cellularity when normalized to the recovery of *CD45* as a marker of the non-specific isolated lymphocytes¹¹, herein demonstrating the presence of an additional population in advanced NSCLC patients ($p < 0.001$; Fig. 1a). Also consistently, *CD45* expression showed no significant differences when evaluated for both groups revealing same unspecific recovery in patients and controls (data not shown) and no power was observed for early progression in the cohort of patients (AUROC: 0.522) while *GAPDH* presented an AUROC 0.747 (Fig. 1b). Additionally, when *CD45* gene expression was assessed in the remaining cellular fraction upon CTC immunolocalization no significant differences were found between patients and controls, revealing that CTC specific gene expression is not associated with differential expression in the non-CTC population¹¹.

Molecular profiling of CTCs in advanced NSCLC was approached by subtracting the background of unspecific immunolocalization from healthy donors (n = 4) to the global gene expression profile of EpCAM-based immunolocalized CTCs from patients (n = 10; Supplementary Table S2), as described by Barbazan *et al.*¹¹. Experimental workflow for CTC isolation and enrichment, RNA extraction, whole transcriptome amplification and array

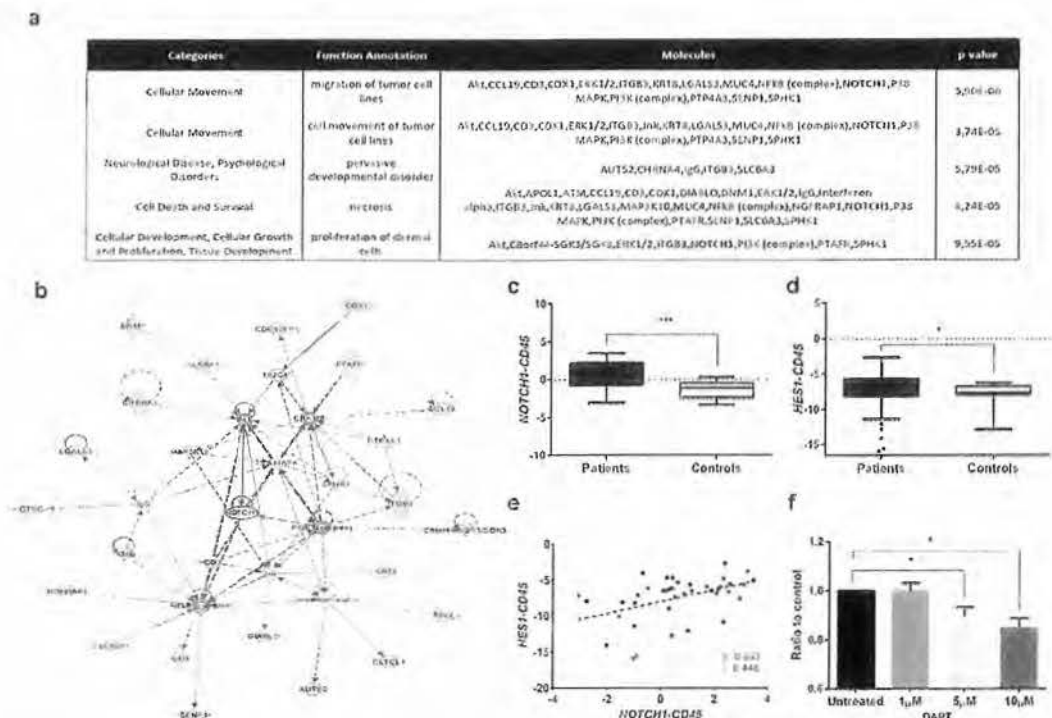


Figure 2. CTC expression profile analysis and *NOTCH1* validation. (a) Cellular functions and biological networks by IPA for CTC from advanced NSCLC patients. (b) Interaction network for cell movement, cell death and survival, cell development and cell growth and proliferation according to CTC expression profile. *NOTCH1* is identified as a main actor orchestrating the network. (c) Validation of specific *NOTCH1* gene expression in CTC from advanced NSCLC patients ($n = 42$) as compared to controls ($n = 16$). (d) *HES1* gene expression is significantly increased in NSCLC patients compared to controls. (e) *NOTCH1* correlates with its effector protein *HES1* in NSCLC CTCs. (f) Clonogenic assay for A549 adenocarcinoma cells treated with the γ -secretase inhibitor DAPT ($n = 6$).

hybridization is depicted in Fig. 1d. Total RNA from CTCs was amplified, complementary DNA was hybridized onto Agilent gene expression microarray, and raw data was pre-processed as described in Material and Methods, resulting in 2,392 spots (7.01%) that accomplished the quality criteria. Average signal was 60,889 units being 76,597 and 16,979 units the average signal for patient and control groups respectively. Upon normalization 1,810 probes with expression greater than 2^{11} in at least 8 patients and 2 controls were considered for any further analysis. Assuming Delta parameter to 2.46 for median False Discovery Rate (FDR) = 0 rendered 853 differentiated probes; being considered only the 305 probes with \log_2 ratio greater than 1.5 (Supplementary Table S3). In addition, 8 probes uniquely detected in patients' samples, with a raw signal meeting the quality criteria, were included into subsequent analysis (Supplementary Table S4). Principal Component Analysis (PCA) revealed effective discrimination between patients and control samples, NSCLC patients being defined by their pathologic status (Fig. 1c).

Biology of CTC isolated from advanced NSCLC patients. Bioinformatic analysis with Ingenuity Pathway Analysis (IPA) software was performed to interpret the biology of NSCLC CTCs. Consistently with an actively disseminating subpopulation of tumour cells, the main molecular and cellular functions represented by the set of CTC-specific genes were related to cellular movement, cell death and survival and cellular development, cellular growth and proliferation, mainly orchestrated by PI3K/AKT, ERK1/2 and NF- κ B pathways. GeneCodis3 ontology analysis also highlighted cell adhesion, developmental functions, extracellular matrix organization and an active transduction and transport activity (data not shown). Interestingly, *NOTCH1* was identified as an important actor orchestrating this functional network (Fig. 2a and b). The biological and functional relevance of *NOTCH1* within this metastatic population was further confirmed by RT-qPCR (Fig. 2c) in the series of 42 NSCLC patients (Supplementary Table S1). In addition, we assessed the expression of *HES1*, a downstream target gene of *NOTCH1*, whose expression was found to be significantly increased in patients ($p = 0.041$; Fig. 2d), in correlation with that of *NOTCH1* (Fig. 2e). Moreover, we further assessed the functional relevance of Notch1 in the subpopulation of CTC in NSCLC by studying the impact of Notch1 pathway inhibition on clonogenic assay, as an indirect measure of the metastatic potential of CTC. As shown in Fig. 2f, the γ -secretase inhibitor DAPT significantly reduced the ability of A549 cells to grow in the absence of substrate at different concentrations *in vitro* ($p = 0.031$).

We finally screened the expression levels of *LGALS3* (Galectin-3), *ITGB3* (Integrin beta-3) and *PTP4A3* (Protein tyrosine phosphatase type IVA 3), associated with the identified *NOTCH1* network, in CTC immunisolated from NSCLC patients. RT-qPCR evaluation showed a significant increased expression of the selected three

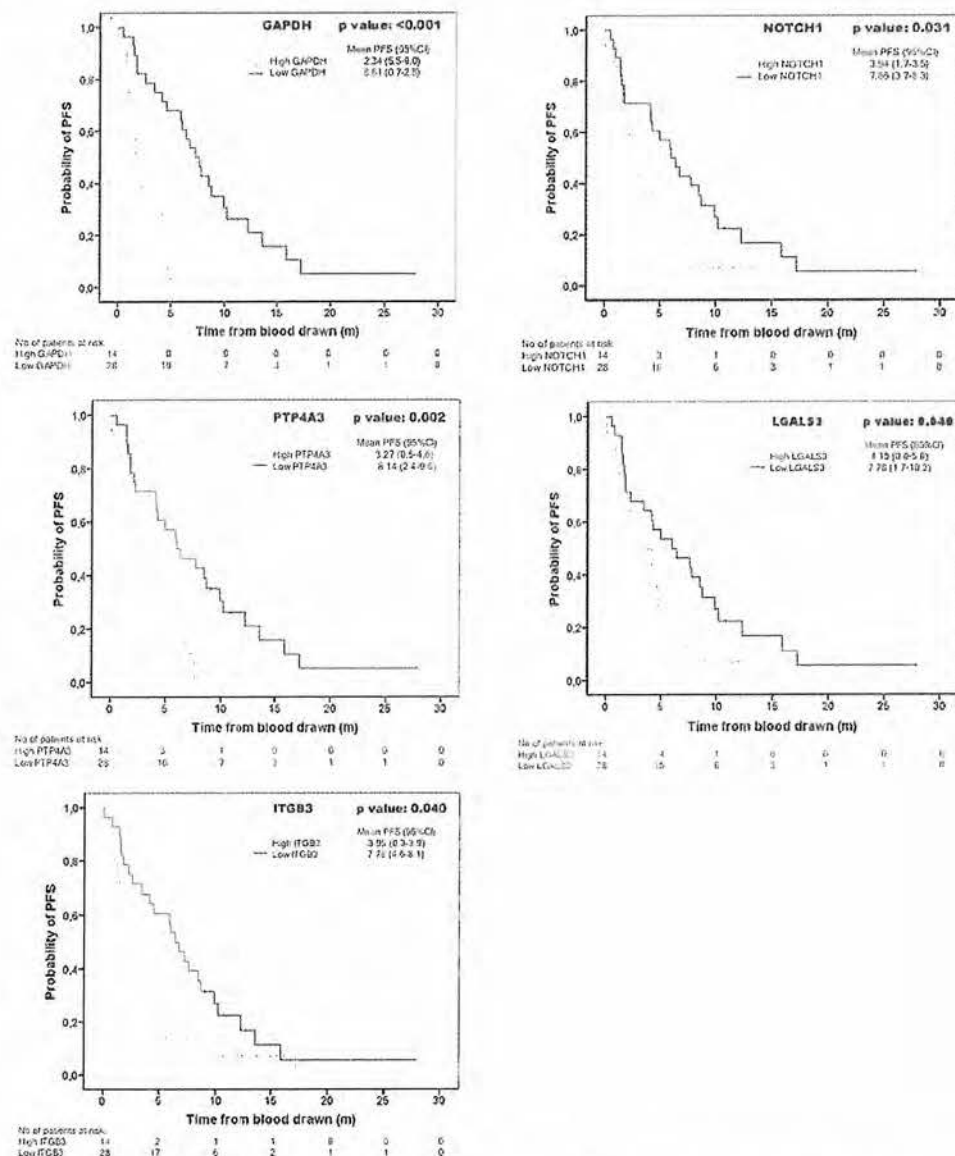


Figure 3. Kaplan-Meier curves of validated biomarkers for Progression-Free Survival (PFS). Statistical significance determined by log rank test ($p < 0.05$).

candidate genes in the series of CTCs immunoisolated from patients with advanced NSCLC when compared to healthy donors ($p < 0.05$; Supplementary Figure S1). All these results confirmed the relevance of *NOTCH1* in NSCLC dissemination and validated the bioinformatics analysis and biological information of the gene expression profiling of EpCAM+ CTCs immunoisolated from advanced NSCLC patients.

Prognostic significance of Notch1 network in CTCs from NSCLC. CTC gene expression profiling from advanced NSCLC patients also provided with diagnostic and prognostic markers with potential clinical impact in patient management. Univariate Cox regression analysis showed prognostic utility for *NOTCH1* ($p = 0.034$), *PTP4A3* ($p = 0.003$), *LGALS3* ($p = 0.044$) and *ITGB3* ($p = 0.046$) to predict Progression-Free Survival, and that for *ITGB3* ($p = 0.006$) for Overall Survival. The poor prognosis groups were defined within the restrictive 33% of patients with the highest RT-qPCR signal for each biomarker (Supplementary Table S5, upper panel). Moreover, *GAPDH* proved clinical value to predict PFS ($p < 0.001$) and OS ($p < 0.001$) as expected for an indirect evaluator of the CTC burden (Supplementary Table S5, upper panel). Additionally, the presence of bone metastasis was identified as the only clinical parameter with prognostic significance in series of 42 advanced NSCLC patients (Supplementary Table S5, lower panel).

Kaplan-Meier analysis confirmed the prognostic value of *NOTCH1*, *PTP4A3*, *LGALS3*, *ITGB3*, and *GAPDH* biomarkers for PFS (Fig. 3), and that for *GAPDH* and *ITGB3* for OS (Supplementary Figure S2). We further generated a logistic model with the panel of CTC-biomarkers in order to improve their diagnostic and prognostic value. For this, linear regression with a 67% good prognosis versus 33% poor prognosis cut-off for each biomarker as previously defined, demonstrated the best performance with an AUROC value of 0.772 for the combination

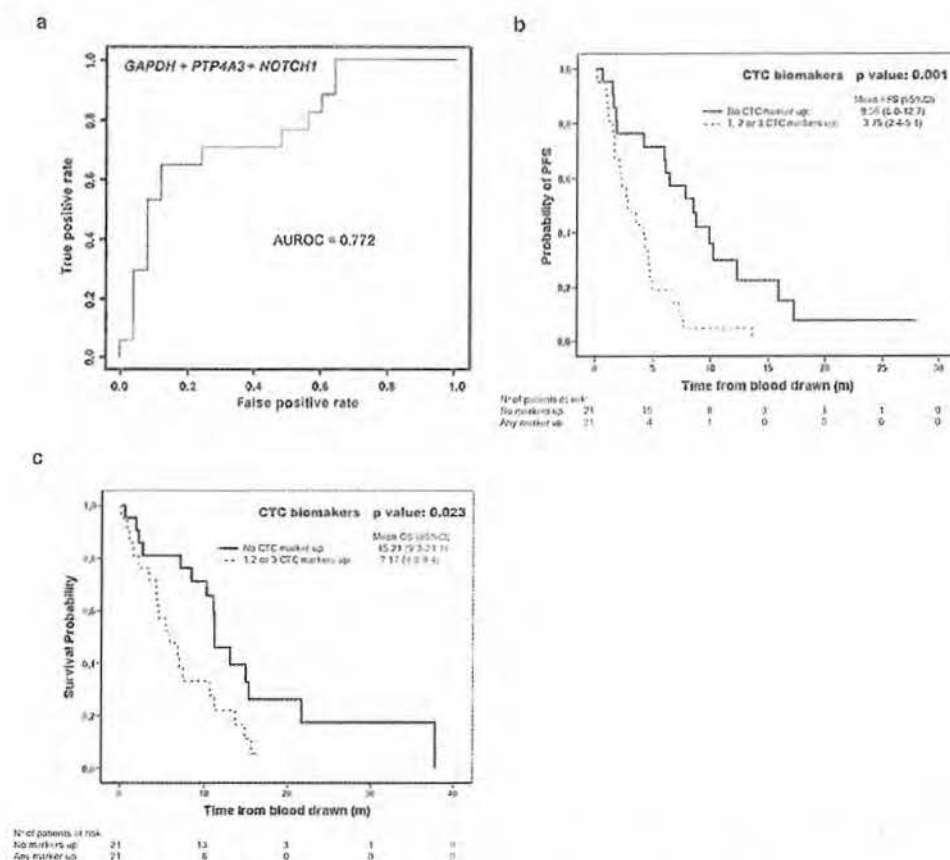


Figure 4. Prognosis and diagnosis value for the accumulation of biomarkers and logistic model. (a) Linear regression model for *GAPDH* + *NOTCH1* + *PTP4A3* biomarkers. (b and c) Kaplan-Meier analysis grouping patients according to the markers included in the regression model for (b) PFS and (c) OS.

of *GAPDH*, *NOTCH1* and *PTP4A3* in early progression (Fig. 4a). Accordingly, the prognostic value of the panel of CTC-biomarkers improved for PFS and OS when defined as a cumulative variable for the markers included in the logistic model (Fig. 4b,c).

Finally, multivariate analysis including the panel of five CTC-biomarkers in combination with the presence of bone metastasis resulted in *GAPDH*, *NOTCH1* and *PTP4A3* as independent predictors of PFS (Table 1, upper panel); *GAPDH* and *ITGB3* showed predictive value for OS (Table 1, upper panel). When referred to the cumulative variable of the logistic model CTC-biomarker panel, predictive value was achieved for PFS and OS, as well as bone metastasis (Table 1, lower panel).

Discussion

Research on circulating tumour cells (CTCs) has rapidly increased in the last years in response to the clinical need of new alternative tools for the management of patients candidate for personalized therapeutic strategies¹². Traditionally, efforts have been devoted to understand the mechanisms underlying cancer progression mainly focused on primary and metastatic carcinomas; but little is known about the "fluid phase" of cancer as the relevant actor of tumour dissemination and lethality¹³. This is particularly relevant in NSCLC, where most cases result inoperable and biopsies are rarely obtainable. The analysis and characterization of CTCs in NSCLC patients represent a particularly attractive strategy for real-time patient monitoring to support treatment decisions^{14,15}.

CTCs exist in extreme rarity in blood; therefore their analysis requires highly sensitive methods. In the last decade a number of technologies, not only restricted to immunoisolation, have become available¹⁶. Most of the commonly used strategies for CTC detection showed promising results in NSCLC, although the amount of data available is limited compared to other tumour types^{17,18}. For instance, studies with the FDA-approved CellSearch system demonstrated utility for CTC detection with high levels of CTCs at baseline correlating with poor survival rates^{19,20}; although heterogeneity in EpCAM expression could limit its applicability in NSCLC patients²¹. To this regard, we must also consider that EpCAM is frequently overexpressed in NSCLC, suggesting an implication of EpCAM in carcinogenesis²². In addition, EpCAM positivity was confirmed in our series of samples showing strong immunostaining in well-differentiated tumour areas while positivity was moderate in poorly differentiated tumour areas (Supplementary Figure S3). In this work, we focus on EpCAM-positive CTC from advanced NSCLC patients, and we approached their global gene expression profiling to better understand their biology and to identify and validate CTC-biomarkers with clinical utility in NSCLC.

Multivariate Cox analysis	Progression-Free Survival		Overall Survival	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
GAPDH				
GAPDH (poor vs. good prognosis)	5.67 (2.1–15.6)	0.001	10.29 (3.4–30.7)	<0.001
Bone metastasis (Y/N)	1.16 (0.5–2.7)	0.727	0.74 (0.3–1.8)	0.503
NOTCH1				
NOTCH1 (poor vs. good prognosis)	2.20 (1.1–4.4)	0.027	1.22 (0.6–2.5)	0.582
Bone metastasis (Y/N)	2.48 (1.2–5.0)	0.011	1.86 (0.9–3.7)	0.087
PTP4A3				
PTP4A3 (poor vs. good prognosis)	3.17 (1.5–6.7)	0.002	1.57 (0.8–3.2)	0.222
Bone metastasis (Y/N)	2.45 (1.2–4.9)	0.012	1.92 (0.9–3.9)	0.073
LGALS3				
LGALS3 (poor vs. good prognosis)	1.93 (0.9–3.9)	0.067	1.59 (0.8–3.2)	0.204
Bone metastasis (Y/N)	2.29 (1.1–4.6)	0.021	1.81 (0.9–3.7)	0.101
ITGB3				
ITGB3 (poor vs. good prognosis)	1.72 (0.8–3.5)	0.134	2.72 (1.3–5.6)	0.007
Bone metastasis (Y/N)	2.12 (1.0–4.3)	0.040	1.59 (0.8–3.3)	0.211
CTC-biomarker panel				
1–3 biomarkers (poor vs. good prognosis)	3.06 (1.5–6.3)	0.002	2.33 (1.1–4.8)	0.022
Bone metastasis (Y/N)	2.22 (1.1–4.5)	0.028	1.91 (0.9–3.9)	0.077

Table 1. Multivariate Cox regression analysis for CTC markers and clinicopathological parameters individually and in combination. HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

Previous studies on CTC gene expression in NSCLC approached PCR-based technologies analysing subsets of genes from CTC enriched samples^{23,24}. We combined CTC immunoisolation, whole genome amplification and gene-expression profiling. The specific NSCLC-derived CTCs expression profile is mainly associated with cellular movement, cell adhesion and differentiation, and cell-to-cell signalling linked to PI3K/AKT, ERK1/2 and NF- κ B pathways, previously associated with lung cancer and metastasis^{25,26}; and *NOTCH1* playing an important role on the whole functional network. Of note, among genes related to cell adhesion we could find tenascin R (*TNR*) or mucin 4 (*MUC4*), previously associated with lung cancer aggressiveness and dissemination^{27,28}.

Notch signalling is emerging as a valuable molecular pathway for targeting therapies in NSCLC. Clinical studies indicate that 30% of NSCLC cases have increased Notch1 signaling²⁹ and this activity seems to be critical for driving cancer cell migration and metastasis due to repression of cell adhesion molecules, resulting in loss of cell-to-cell adhesion, protection against hypoxic conditions and promotion of a stem-like signature³⁰. Recent studies have demonstrated that Notch signalling plays an important role in lung cancer initiation via crosstalk with transcription factors enhancing epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)³¹. Further, dysregulation of Notch signalling as a common feature of NSCLC correlating with poor prognosis has been associated with TGF- β and EMT³². Related to this, Notch1 related EMT promotion has been associated with an increased EpCAM expression³³. Of note, Notch signalling inhibition resulting in a non-significant decreased EpCAM expression (Supplementary Figure S3), did not alter the efficiency of EpCAM-based immunoisolation of CTC (Supplementary Figure S3). These results indicate that EpCAM-based immunoisolation is effective to purify CTC from NSCLC patients, the excess of antibody coupled beads are in excess being able to balance the variations in EpCAM expression due to Notch1-related EMT or the presence of poorly differentiated tumour cells (Supplementary Figure S3). Similarly, no differences in Notch1 were found between CTC-EpCAM positive immunisolated from adenocarcinoma or squamous cell carcinoma origins (data not shown), although specific studies should be performed to address the impact of histology or mutational profiles associated with smoking³⁴. Also accordingly, *HES1* downstream target of *NOTCH1*, strongly correlated in the CTCs immunisolated from advanced NSCLC patients, further suggesting the functional involvement of Notch pathway and the potential therapeutic value of Notch pathway-directed drugs such as γ -secretase inhibitors or ADAM inhibitors in advanced NSCLC^{35,36}.

In addition to *NOTCH1*, with demonstrated prognostic value in NSCLC³⁷, validated genes involved in the identified CTC-network have also been described during NSCLC progression. The expression of the growth/adhesion-regulatory lectin galectin-3 in stage II NSCLC is indicative of a poor prognosis^{38,39}, playing a role in cell motility, invasion, and metastasis⁴⁰. Similarly, PTP4A3 expression in NSCLC has been described upregulated in correlation with advanced clinical stage and distant metastasis linked to microvascular and lymphatic vessel formation⁴¹. Finally, ITGB3 has been recently described as mediator of NSCLC promotion in the context of K-ras addiction⁴², and whose inhibition by miR-98⁴³ or miR let-7c⁴⁴ prevented proliferation, migration and invasion in NSCLC.

The promising results obtained with the panel of CTC-biomarkers in NSCLC both for detection of metastatic disease and classification into favourable and unfavourable outcome guarantee further analysis in a large multi-center study including therapy monitoring.

In conclusion, we demonstrated that the combination of CTC immunoisolation and gene expression analyses represents an adequate strategy to: a) identify highly specific and sensitive CTC biomarkers with independent diagnosis and prognosis value and potential applicability in the management of advanced NSCLC patients; b) reveals *NOTCH1* as a conducting factor in the biology of EpCAM positive CTCs and a potential therapeutic target to impair metastasis dissemination in NSCLC.

Material and Methods

Patient selection. Participants included in the study were diagnosed with advanced stage (unresectable stage III or IV) NSCLC on the basis of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) classification criteria. Blood samples were collected before the initiation of chemotherapy, in accordance to the guidelines and protocols approved by the Institutional Ethical Committee (Galician Clinical Research Ethics Committee, SERGAS; code 2008/277), and signed informed consent was obtained from all participants. Candidates who had received chemotherapy previously to the study were not included.

CTCs evaluation cohort included 42 NSCLC patients with distant metastasis diagnosed in 36 cases (Supplementary Table S1). Microarray gene-expression analysis was conducted in an independent set of patients and healthy age-matched donors. Distant metastasis was present in 8 out of 10 patients at the moment of recruitment (Supplementary Table S2).

CTC immunoisolation, profiling and Significance Analysis Microarray. CTC isolation was performed from 7.5 ml of peripheral blood from advanced NSCLC patients or healthy donors using the EpCAM-based CELlection™ Epithelial Enrich Dynabeads® kit (Invitrogen, Dnal; Oslo, Norway) according to manufacturers' instructions. Isolated CTCs were resuspended in RNA later® (Ambion; Foster City, CA, USA) and preserved at -80°C until use.

Total RNA extraction, Complete Whole Transcriptome Amplification (WTA2, Sigma Aldrich) and gene expression array was performed as described by Barbazan *et al.*¹¹. Briefly, total RNA was extracted with the QIAmp viral RNA mini kit (Qiagen, Valencia, CA, USA) specifically designed for very low cellularity samples. Subsequent pure RNA was then subjected to Complete Whole Transcriptome Amplification PCR for 20 cycles using the maximum amount of RNA; Cy3 labelling and hybridization onto Agilent $4 \times 44\text{ k}$ gene expression arrays. Upon hybridization, signal was captured and submitted to Significance Analysis for Microarray to identify differentially expressed genes (Supplementary Material and Methods S1).

Ingenuity Pathway Analysis (IPA) and Gene Ontology analysis. Gene set characterizing CTC population was analysed with IPA software for representative biological pathways and functions in our data set. 204 probes were identified as annotated genes (66.6%). Fisher's exact test was applied to calculate p value of biological related functions.

Additionally, CTC specific gene signature was submitted to gene ontology analysis using GeneCodis3 open access software⁴⁵. Singular enrichment Gene Ontology tool was used to obtain a broad overview of the main biological processes involved in the CTC profile; of which 193 probes belonged to annotated genes (61.1%). Hypergeometrical test ($p < 0.05$) and FDR correction were used as stated in the software.

Preamplification and quantitative Real-Time PCR validation. CTCs were isolated from an independent set of patients and total RNA was extracted with the QIAmp viral RNA mini kit (Qiagen; Valencia, CA, USA) as previously stated. Complementary DNA (cDNA) was obtained using SuperScript III reverse transcriptase (Invitrogen; Carlsbad, CA, USA) adding $11\mu\text{l}$ of total RNA per reaction. Because of very low cellularity of the samples, cDNA was subjected to 14x pre-amplification cycles (TaqMan® PreAmp Master Mix Kit, Applied Biosystems; Foster City, CA, USA) to increase sensibility and stability. Finally, pre-amplified 1:10 diluted cDNA was subjected to TaqMan RT-qPCR for candidate genes associated with Notch1 network by IPA (Supplementary Table S4). *GAPDH*, a reference gene previously used for CTC quantification in peripheral blood and indirect evidence of cellularity^{11,46}, and *HES1* as a downstream gene of *NOTCH1* (Supplementary Material and Methods S1) were also included. Mean threshold cycle (depicted as 40-Ct) for every candidate gene was normalized to *CD45*, a lymphocyte specific marker that allows the quantification of non-specific isolation and that have been previously used to discriminate the population of CTCs from the total of nucleated cells isolated in blood^{11,47,48}. Samples were run in duplicate and all plates included negative controls.

Cell culture. The human NSCLC cell line A549 was obtained from the American Type Culture Collection. A549 cells were maintained in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) with 10% FBS (Invitrogen). Cells were kept at 37°C under a humidified atmosphere with 5% CO_2 . Mycoplasma test was conducted routinely.

Soft agar assay and Notch1 inhibition. Soft agar assays were conducted on 96-well plates with a base layer of 0.6% low melting point agarose and an upper layer of 0.3% low melting point agarose containing 5×10^3 cells per well. Upper and lower layer were constituted in 2% FBS DMEM.

Inhibition of Notch1 was approached by the addition of $100\mu\text{l}$ of the γ -secretase inhibitor, DAPT (CAS 208255-80-5, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA; IC_{50} : 115 nM), or its vehicle (DMSO) at different concentrations in FBS-free DMEM. Proliferation was measured five days later by AlamarBlue® Cell Viability Reagent (DAL1025, ThermoFisher). Significance was evaluated by Wilcoxon signed rank test ($p < 0.05$).

Statistical validation and clinical database contrast. Validation analysis was performed using two-tailed Mann-Whitney U-test. Clinical evaluation of validated markers was approached following the REMARK recommendations⁴⁹. Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) were analysed using Kaplan-Meier analysis and differences were examined by log rank test. Univariate and multivariate analyses were performed using Cox regression statistics. Bivariate correlation analysis was routinely carried out according Pearson statistic. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

References

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**, 1374–1403 (2013).
2. Travis, W. D., Brambilla, E. & Riely, G. J. New pathologic classification of lung cancer: Relevance for clinical practice and clinical trials. *J. Clin. Oncol.* **31**, 992–1001 (2013).
3. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* **66**, 7–30 (2016).
4. Berge, E. M. & Doebele, R. C. Targeted therapies in non-small cell lung cancer: emerging oncogene targets following the success of epidermal growth factor receptor. *Semin. Oncol.* **41**, 110–125 (2014).
5. Zhang, Z. *et al.* Expansion of CTCs from early stage lung cancer patients using a microfluidic co-culture model. *Oncotarget* **5**, 12383–12397 (2014).
6. Hodgkinson, C. L. *et al.* Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer. *Nat. Med.* **20**, 897–903 (2014).
7. Lou, J. *et al.* Quantification of rare circulating tumor cells in non-small cell lung cancer by ligand-targeted PCR. *PLoS One* **8**, e80458 (2013).
8. Muinelo-Romay, L. *et al.* Evaluation of Circulating Tumor Cells and Related Events as Prognostic Factors and Surrogate Biomarkers in Advanced NSCLC Patients Receiving First-Line Systemic Treatment. *Cancers (Basel)* **6**, 153–165 (2014).
9. Lianidou, E. S., Strati, A. & Markou, A. Circulating tumor cells as promising novel biomarkers in solid cancers. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **51**, 160–71 (2014).
10. de Wit, S. *et al.* The detection of EpCAM+ and EpCAM– circulating tumor cells. *Sci. Rep.* **5**, 12270 (2015).
11. Barbazán, J. *et al.* Molecular characterization of circulating tumor cells in human metastatic colorectal cancer. *PLoS One* **7**, e40476 (2012).
12. Becker, T. M. *et al.* New frontiers in circulating tumor cell analysis: A reference guide for biomolecular profiling toward translational clinical use. *Int. J. Cancer* **134**, 2523–2533 (2014).
13. Alix-Panabières, C., Pantel, K., Alix-Panabières, C. & Pantel, K. Circulating tumor cells: Liquid biopsy of cancer. *Clin. Chem.* **59**, 110–8 (2013).
14. Han, Y., Su, C. & Liu, Z. Methods for detection of circulating cells in non-small cell lung cancer. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **19**, 896–903 (2014).
15. Pesta, M., Kulda, V., Narsenska, A., Fichtl, J. & Topolcan, O. May CTC technologies promote better cancer management? *EPMA J.* **6**, 1 (2015).
16. Esmailsabzali, H., Beischlag, T. V., Cox, M. E., Parameswaran, A. M. & Park, E. J. Detection and isolation of circulating tumor cells: principles and methods. *Biotechnol. Adv.* **31**, 1063–1084 (2013).
17. O’Flaherty, J. D. *et al.* Circulating tumour cells, their role in metastasis and their clinical utility in lung cancer. *Lung Cancer* **76**, 19–25 (2012).
18. Alama, A., Truini, A., Coco, S., Genova, C. & Grossi, F. Prognostic and predictive relevance of circulating tumor cells in patients with non-small-cell lung cancer. *Drug Discov. Today* **19**, 1671–1676 (2014).
19. Hofman, V. *et al.* Detection of circulating tumor cells as a prognostic factor in patients undergoing radical surgery for non-small-cell lung carcinoma: Comparison of the efficacy of the CellSearch Assay™ and the isolation by size of epithelial tumor cell method. *Int. J. Cancer* **129**, 1651–1660 (2011).
20. Krebs, M. G. *et al.* Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and -independent approaches. *J. Thorac. Oncol.* **7**, 306–315 (2012).
21. Lecharpentier, A. *et al.* Detection of circulating tumour cells with a hybrid (epithelial/mesenchymal) phenotype in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* **105**, 1338–1341 (2011).
22. Went, P. *et al.* Frequent high-level expression of the immunotherapeutic target Ep-CAM in colon, stomach, prostate and lung cancers. *Br. J. Cancer* **94**, 128–35 (2006).
23. Devriese, L. A. *et al.* Circulating tumor cell detection in advanced non-small cell lung cancer patients by multi-marker QPCR analysis. *Lung Cancer* **75**, 242–247 (2012).
24. Zhu, W.-F. *et al.* Prognostic value of EpCAM/MUC1 mRNA-positive cells in non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol.* **35**, 1211–1219 (2014).
25. Winslow, M. M. *et al.* Suppression of lung adenocarcinoma progression by Nkx2-1. *Nature* **473**, 101–104 (2011).
26. Geng, J. *et al.* EZH2 promotes tumor progression via regulating VEGF-A/AKT signaling in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* **359**, 275–287 (2015).
27. Majhi, P. D. *et al.* Pathobiological implications of MUC4 in non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **8**, 398–407 (2013).
28. Zhan, J., Han, Q. & Wang, K. Development of antibody therapeutics for small cell lung cancer. *Expert Opin. Investig. Drugs* **22**, 235–244 (2013).
29. Westhoff, B. *et al.* Alterations of the Notch pathway in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 22293–22298 (2009).
30. Wael, H. *et al.* Notch1 signaling controls cell proliferation, apoptosis and differentiation in lung carcinoma. *Lung Cancer* **85**, 131–140 (2014).
31. Yuan, X. *et al.* Notch signaling and EMT in non-small cell lung cancer: biological significance and therapeutic application. *J. Hematol. Oncol.* **7**, 87 (2014).
32. Deskin, B., Lasky, J., Zhuang, Y. & Shan, B. Requirement of HDAC6 for activation of Notch1 by TGF- β 1. *Sci. Rep.* **6**, 31086 (2016).
33. Bao, B. *et al.* Notch-1 induces epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell phenotype in pancreatic cancer cells. *Cancer Lett.* **307**, 26–36 (2011).
34. Mäki-Nevala, S. *et al.* Hot spot mutations in Finnish non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* **99**, 102–10 (2016).
35. Xie, M., He, J., He, C. C.-S. & Wei, S.-H. S. γ secretase inhibitor BMS-708163 reverses resistance to EGFR inhibitor via the PI3K/Akt pathway in lung cancer. *J. Cell. Biochem.* **116**, 1019–1027 (2015).
36. Moellering, R. E. *et al.* Direct inhibition of the NOTCH transcription factor complex. *Nature* **462**, 182–188 (2010).
37. Yuan, X. *et al.* Meta-analysis reveals the correlation of Notch signaling with non-small cell lung cancer progression and prognosis. *Sci. Rep.* **5**, 10338 (2015).
38. Puglisi, F. *et al.* Galectin-3 expression in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Lett.* **212**, 233–239 (2004).
39. Szöke, T. *et al.* The role of microvascularization and growth/adhesion-regulatory lectins in the prognosis of non-small cell lung cancer in stage II. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **31**, 783–7 (2007).

40. O'Driscoll, L. *et al.* Galectin-3 expression alters adhesion, motility and invasion in a lung cell line (DLKP), *in vitro*. *Anticancer Res.* **22**, 3117–3125 (2002).
41. Ming, J., Liu, N., Gu, Y., Qiu, X. & Wang, E.-H. PRL-3 facilitates angiogenesis and metastasis by increasing ERK phosphorylation and up-regulating the levels and activities of Rho-A/C in lung cancer. *Pathology* **41**, 118–26 (2009).
42. Symonds, J. M., Ohm, A. M., Tan, A. & Reyland, M. E. PKC δ regulates integrin α V β 3 expression and transformed growth of K-ras dependent lung cancer cells. *Oncotarget* **7**, 17905–17919 (2016).
43. Ni, R., Huang, Y. & Wang, J. miR-98 targets ITGB3 to inhibit proliferation, migration, and invasion of non-small-cell lung cancer. *Oncotargets Ther.* **8**, 2639–97 (2015).
44. Zhao, B. *et al.* MicroRNA let-7c inhibits migration and invasion of human non-small cell lung cancer by targeting ITGB3 and MAP4K3. *Cancer Lett.* **342**, 43–51 (2014).
45. Tabas-Madrid, D., Nogales-Cadenas, R. & Pascual-Montano, A. GeneCodis3: A non-redundant and modular enrichment analysis tool for functional genomics. *Nucleic Acids Res.* **40**, 478–483 (2012).
46. Muscarella, L. A. *et al.* Gene expression of somatostatin receptor subtypes SSTR2a, SSTR3 and SSTR5 in peripheral blood of neuroendocrine lung cancer affected patients. *Cell. Oncol. (Dordr.)* **34**, 435–41 (2011).
47. Isobe, K. *et al.* Clinical significance of circulating tumor cells and free DNA in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* **32**, 3339–44 (2012).
48. Barbazán, J. *et al.* A logistic model for the detection of circulating tumour cells in human metastatic colorectal cancer. *J. Cell. Mol. Med.* **16**, 2342–9 (2012).
49. Popat, S. & Houlston, R. S. Re: Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1855–1856 (2005).

Acknowledgements

We thank the patients for their willingness to participate in the study. This work was funded by InveNNta (Innovation in Nanomedicine); Operational Programme for Cross-border Cooperation: Spain-Portugal (POCTEP) and European Regional Development Fund (ERDF). Javier Mariscal is recipient of a fellowship from Escola de Doutoramento Internacional Campus Vida of the University of Santiago de Compostela. Laura Muínelo-Romay is supported by ISCIII as Responsible of the Liquid Biopsy Analysis Unit. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Author Contributions

J.M., M.A.-N. and A.A. carried out the immunoisolation, processing and analysis of samples. J.M., M.A.-N., L.M.-R., J.B., M.V., A.G.-T., M.A.C.d.C., R.L.-L. and M.A. participated in the design of the study, interpretation of data and critical revision of the manuscript. L.M.-R., M.V., C.R., E.B., F.B., R.L.-L. and M.A. contributed to the design and organization of human sample collection. T.G.-C. performed the histopathological analysis.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at <http://www.nature.com/srep>

Competing financial interests: The authors declare no competing financial interests.

How to cite this article: Mariscal, J. *et al.* Molecular Profiling of Circulating Tumour Cells Identifies Notch1 as a Principal Regulator in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci. Rep.* **6**, 37820; doi: 10.1038/srep37820 (2016).

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© The Author(s) 2016

**Examen UELC complémentaire M1-3 et M1-5
3 janvier 2017**

Questions sur l'article proposé par Léa Payen

Question 1. Quel est le contexte de l'étude, la pathologie étudiée ?

Question 2. Quel est l'objectif de l'étude ?

Question 4. Quels sont les caractéristiques de la population étudiée ?

Question 3. Quels sont les méthodes expérimentales utilisées dans cette étude.

Question 4. Indiquez les caractéristiques des différentes approches expérimentales utilisées.

Question 5. Extraire les résultats principaux de cet article.

Question 6. Interpréter les résultats.

Question 7. Quelle la principale conclusion de ce travail.

UELC M1 Complémentaire 3A (M1-3) – Semestre automne 2016 - 2017

Examen

(Questions avec réponse courte)

Question 1 : Quel(s) est (sont) l'(les) objectif(s) de cette étude ?

Question 2 : Quels sont les types de tissu adipeux périvasculaire entourant respectivement l'aorte thoracique et l'aorte abdominale ?

Question 3 : Citez trois substances sécrétées par le tissu adipeux périvasculaire pouvant moduler la vasomotricité ?

Question 4 : Pour provoquer une vasoconstriction sur vaisseaux isolés, les auteurs ont utilisé la phényléphrine. Par quel mécanisme la phényléphrine induit-elle une vasoconstriction ?

Question 5 : L'administration de l'acétylcholine induit une relaxation vasculaire. Pourquoi en l'absence de l'endothélium vasculaire, il n'y a quasi plus de relaxation en réponse à l'acétylcholine dans l'aorte thoracique comme dans l'aorte abdominale ?

Question 6 : Quelle est l'origine du monoxyde d'azote qui contribue principalement à l'effet anti-contractile du tissu adipeux péri-aortique (Figure 2) ?

Question 7 : Selon vous, quels sont les limitations et les points méthodologiques à améliorer dans cette étude ?

UELC M1 Complémentaire 3A (M1-3) - Semestre automne 2016 - 2017

Examen

INTRODUCTION

Aortic atherosclerotic lesion and aneurysm are predominant in the abdominal rather than the thoracic portion of the aorta, suggesting inherent properties influencing regional aortic susceptibility to injury; however, the mechanisms involved in this susceptibility are not well understood. Despite being segments of the same artery, elastic features, and collagen contents vary along the aorta, which contribute to the physiological characteristics of pulse wave and blood distribution (Sokolis et al., 2008; Tsamis et al., 2013). Moreover, although the levels of endothelium-dependent relaxation induced by acetylcholine appear to be similar (Oloyo et al., 2012), the mechanisms involved in the alpha-adrenergic-mediated contraction might differ in the thoracic vs. the abdominal aorta (Lamb et al., 1994; Asbún-Bojalil et al., 2002).

It has been demonstrated that perivascular adipose tissue (PVAT), an adipose depot surrounding most arteries, plays an important role in vascular homeostasis (Szász and Webb, 2012). PVAT of murine thoracic aorta secretes vasoactive substances, including adiponectin (Féus et al., 2007), angiotensin 1–7 (Lee et al., 2009), leptin (Gálvez-Prieto et al., 2012), H₂S (Fang et al., 2009), and a still unidentified adipocyte-derived relaxing factor(s) (ADRFs; Féus et al., 2007; Schleifenbaum et al., 2010; Oriowo, 2015). These vasoactive factors can induce an anti-contractile effect through endothelial nitric oxide (NO) synthesis and release (Gálvez-Prieto et al., 2012) and/or through activation of vascular smooth muscle K⁺ channels (Gao et al., 2007). More recently, it was also demonstrated that PVAT from the thoracic aorta expresses the endothelial isoform of NO synthase (eNOS; Araujo et al., 2015; Xia et al., 2016) and produces NO. PVAT-derived NO mediates relaxation of the adjacent thoracic aortic wall, indicating NO as a potential ADRF in this vessel (Xia et al., 2016).

Along the aorta, the phenotype of the PVAT is distinguished. Abdominal aorta PVAT resembles the phenotype of white adipose tissue (WAT), while fat surrounding the thoracic aorta shares the characteristics of brown adipose tissue (BAT; Police et al., 2009; Fitzgibbons et al., 2011). In addition, the expression levels of inflammatory genes and markers of immune cell infiltration are greater in abdominal PVAT than in thoracic PVAT, suggesting that the WAT phenotype is more pro-inflammatory and atherogenic than the BAT phenotype in PVAT (Padilla et al., 2013). Accordingly, PVAT from human coronary arteries with the WAT phenotype exhibits a pro-inflammatory profile with reduced adiponectin levels compared to BAT subcutaneous and peri-renal adipocyte depots (Chatterjee et al., 2009).

Although the anti-contractile and anti-inflammatory effects of thoracic aortic PVAT are well-known, the possible role of PVAT regulating the vascular reactivity and redox status of the abdominal aorta is still poorly understood. A previous study demonstrated that the anti-contractile effect of abdominal aortic PVAT is less pronounced when compared to the thoracic portion of the aorta (Watts et al., 2011). However, the mechanism involved in this regional difference remains unclear. This study aimed at investigating the comparative effects of thoracic vs. abdominal aortic PVAT on anti-contractile function, the oxidative profile, and NO synthesis and availability.

METHODS

Animals

All animal procedures were in accordance with the ethical principles for animal experimentation adopted by the Brazilian Society of Laboratory Animal Science (SBCAL/COBEA) and were approved by the Ethics Committee on Animal Use of the University of Campinas—UNICAMP (protocol number: 3523-1) and of the Institute of Biomedical Science at the University of São Paulo (protocol number 53, sheet 19, book 03).

Experiments were conducted in 3- to 4-month-old male Wistar rats (Multidisciplinary Center for Biological Research, UNICAMP) maintained at a constant room temperature (22–24°C) and light cycle (12:12 h light:dark) with food and water allowed *ad libitum* to all animals. At the time of the experiments, animals were euthanized under anesthesia (ketamine 80 mg/kg and xylazine 5 mg/kg; *i.p.*).

Vascular Reactivity Study

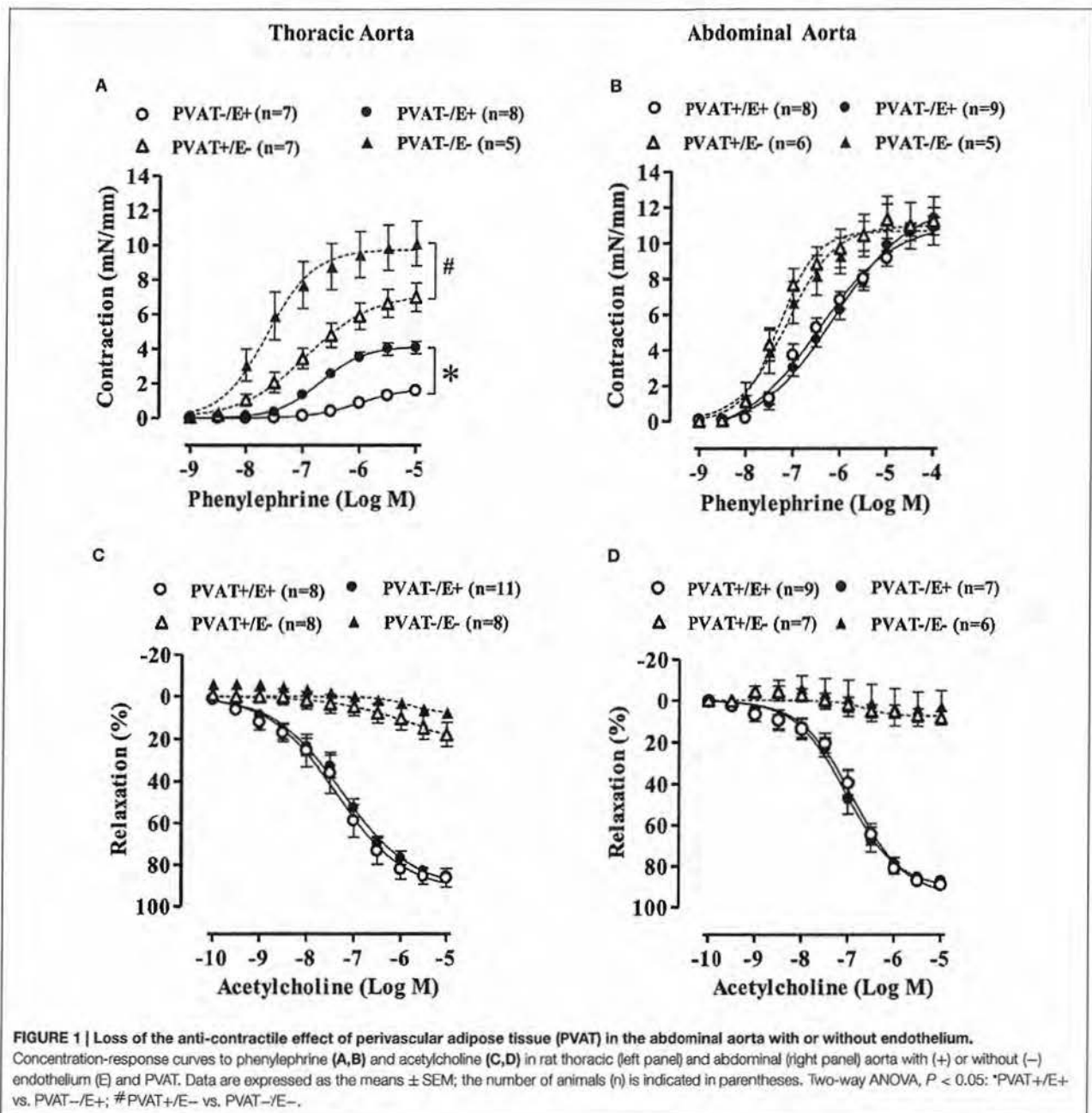
Thoracic and abdominal aorta were isolated, placed in Petri dishes with cold Krebs-Henseleit solution (in mM: 118 NaCl, 4.7 KCl, 25 NaHCO₃, 2.5 CaCl₂·2H₂O, 1.2 KH₂PO₄, 1.2 MgSO₄·7H₂O, 11 glucose and 0.01 EDTA) and sectioned into 3-mm rings with or without PVAT. In some experiments, endothelial cells were removed by gently rolling the preparation back and forth with a needle. Rings were mounted at a resting tension of 1 g in an organ chamber bath (Panlab Harvard Apparatus, Cornellà - Barcelona, Spain) containing Krebs-Henseleit solution continuously aerated with 95% O₂, 5% CO₂ (pH = 7.4; 37°C) as previously described (Davel et al., 2006, 2008). Isometric tension was recorded using an isometric force transducer (MLT0420, ADInstruments) connected to an acquisition PowerLab 8/30 system for tension recording (LabChart 7, ADInstruments).

After a 30-min equilibration period, all aortic rings were initially exposed twice to 75 mM KCl, the first to check their functional integrity and the second to assess the maximum contractility. Following the wash, vascular reactivity was investigated with cumulative concentration-response curves to acetylcholine (0.1 nM – 10 μM) in vessels contracted with phenylephrine (1 μM). Endothelial denudation was confirmed by acetylcholine-induced relaxation <10%. After the samples

TABLE 1 | Potency (–LogEC50) and maximal response (Rmax) values to phenylephrine-induced contraction in thoracic and abdominal aortas with (+) or without (–) endothelium (E) and perivascular adipose tissue (PVAT).

	Thoracic aorta		Abdominal aorta	
	Rmax (mN/mm)	–LogEC50	Rmax (mN/mm)	–LogEC50
PVAT–E+	4.1 ± 0.3(8)	6.6 ± 0.04(8)	10.5 ± 1.2(9)	6.3 ± 0.50(9)
PVAT+E+	1.5 ± 0.1*(7)	5.9 ± 0.09*(7)	9.4 ± 1.5(8)	6.6 ± 0.37(8)
PVAT–E–	10.1 ± 1.2(5)	7.5 ± 0.15(5)	11.8 ± 0.9(5)	7.0 ± 0.63(5)
PVAT+E–	7.0 ± 0.8 [#] (7)	6.9 ± 0.12 [#] (7)	11.6 ± 3.0(6)	7.2 ± 0.22(6)

Data are expressed as the means ± SEM; the number of animals is indicated in the parenthesis. Student's *t*-test, *P* < 0.05: *PVAT+/E+ vs. PVAT–/E+; [#]PVAT+/E– vs. PVAT–/E–.



were washed, the contractile response to phenylephrine (1 nM – 10 μ M for thoracic aorta and 1 nM – 100 μ M for abdominal aorta) was evaluated. Some aortic rings with PVAT and without endothelium were incubated with NO synthase inhibitor L-NAME (100 μ M) for 30 min prior to phenylephrine concentration-response curves.

At the end of the experiments, the length of each ring was measured. Vasoconstrictor responses to phenylephrine are expressed as mN/mm. Relaxation responses to acetylcholine are expressed as the percentage of relaxation of the contractile response induced by phenylephrine (1 μ M).

Nitric Oxide (NO) and Reactive Oxygen Species (ROS) Evaluation *In situ*

Thoracic and abdominal aortic tissues with their respective coated PVAT were isolated, placed in Petri dishes with cold Krebs-Henseleit solution, cleaned and sectioned into 3-mm rings. Next, in a dark chamber, aortic segments were incubated for 30 min with Krebs-Henseleit solution (pH = 7.4, 37°C) plus 4,5-diaminofluorescein diacetate (DAF-2, 10 μ M) or with dihydroethidium (DHE, 2 μ M) for NO and ROS measurement, respectively, as previously described (Gil-Ortega et al., 2014). Some aortic segments were co-incubated with DAF-2 plus

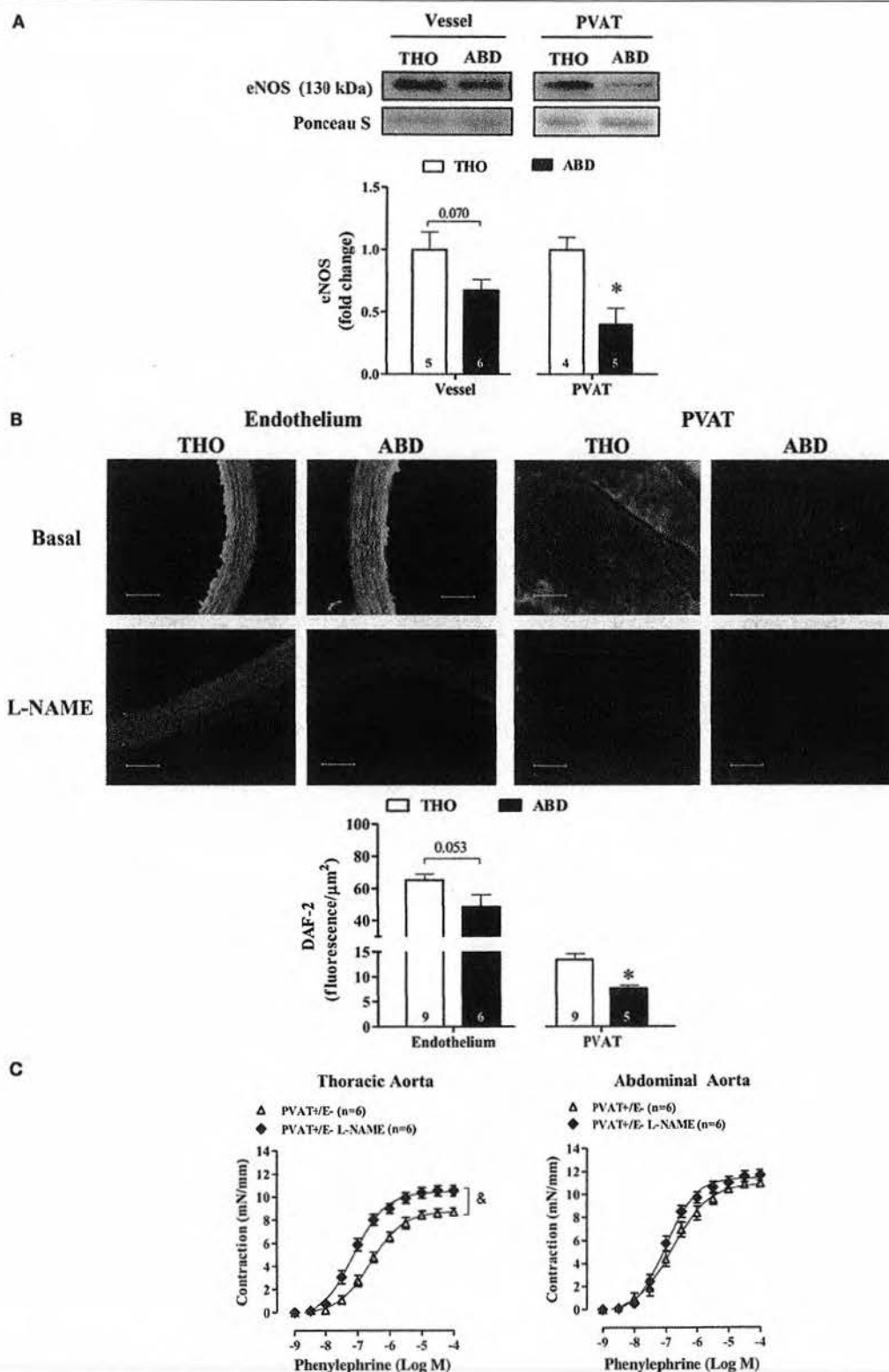


FIGURE 2 | Reduced eNOS expression and NO availability in abdominal vs. thoracic perivascular adipose tissue (PVAT). (A) eNOS protein expression in vessel walls and PVAT from thoracic (THO) and abdominal (ABD) aorta. Representative blots and Ponceau S staining were demonstrated at the upper panels of the (Continued)

FIGURE 2 | Continued

figure and densitometric analysis is expressed as a fold change of THO expression at the bottom panel. **(B)** Top panels—Representative fluorographs of 4,5-diaminofluorescein diacetate (DAF-2) signal obtained in transverse sections of vessel walls and PVAT from THO and ABD aortic tissues in the absence (upper panel) and presence (lower panel) of L-NAME. Scale bar = 100 μ m (20X objective). Bottom panel—Quantified NO availability, measured as DAF-2 fluorescence intensity in the endothelial layer and PVAT of THO and ABD aorta. **(C)** Concentration-response curves to phenylephrine in rat thoracic (left panel) and abdominal (right panel) aorta without (—) endothelium (E) and with (+) PVAT in the absence or presence of L-NAME. Data are expressed as the means \pm SEM; the number of animals is indicated in the bars or in parenthesis. Student's *t*-test, $P < 0.05$; *ABD vs. THO PVAT; Two-way ANOVA, $P < 0.05$; & PVAT+E— vs. PVAT+E— L-NAME.

L-NAME (1 mM) to evaluate the specific generation of NO from NO synthase or with DHE plus MnTMPyP (25 μ M), a cell-permeant superoxide dismutase (SOD) mimetic, to evaluate superoxide anion formation. Subsequently, the aortic segments with PVAT were fixed in 4% paraformaldehyde for 4 h and then embedded in freezing medium (Tissue-Tek, Sakura Finetek, Torrance, CA). Transverse sections (20 μ m thick) of frozen arteries were obtained on a cryostat. Digital images were collected on a microscope (Nikon, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan) equipped with epifluorescence and fluorescein/rhodamine filters using a 20X objective. The images were analyzed using ImageJ software (NIH, Bethesda, MD, USA). NO availability was evaluated by DAF-2 mean optical density of the fluorescence in the endothelium and PVAT, and ROS production were analyzed based on the integrated density of the DHE fluorescence normalized by the number of nuclei labeled with ethidium bromide (EB-positive nuclei) in the vascular wall segment of the aorta and its respective PVAT.

Western Blotting

Total protein extracts were obtained from abdominal and thoracic aortic samples and their respective PVAT depots. Tissues were homogenized in cold RIPA lysis buffer (Merck Millipore, Billerica, MA, USA) containing phenylmethylsulfonyl fluoride (1 mM PMSPF), Na_3VO_4 (1 mM) and protease inhibitor cocktail (2 μ L/mL PIC, Sigma-Aldrich).

Protein extracts (75 μ g) were separated by SDS-PAGE, and proteins were transferred to PVDF membranes (GE Healthcare, Little Chalfont-Buckinghamshire, UK) using a Mini Trans-Blot Cell system (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) containing 25 mM Tris, 190 mM glycine, 20% methanol and 0.05% SDS. Membranes were blocked for 90 min at room temperature with 5% albumin in Tris buffer (10 mM Tris, 100 mM NaCl and 0.1% Tween 20). Membranes were then incubated overnight at 4°C with the primary antibodies anti-eNOS (1:750; BD Transduction, Franklin Lakes, NJ, USA), anti-EC-SOD (1:1,000; Enzo Life Science, Farmingdale, New York, USA), anti-Mn-SOD (1:1,000; Enzo Life Science), anti-CuZn-SOD (1:5,000; Sigma Aldrich), and anti-4-hydroxynonenal (4-HNE; 1:2,000; Abcam, Cambridge, UK).

After washing, membranes were incubated for 90 min with a peroxidase-conjugated IgG antibody specific for the primary antibody used. Protein expression was detected with Pierce ECL Western Blotting Substrate (Thermo Scientific, Rockford, IL, USA), and the membranes were subjected to autoradiography (Amersham Hyperfilm ECL, GE Healthcare). The blots were digitized, and intensity was quantified using ImageJ 1.46p software (National Institutes of Health). Ponceau staining was

used to normalize expression of the evaluated proteins in each sample.

Drugs

Acetylcholine chloride, phenylephrine hydrochloride, L-NAME, and DAF-2 were purchased from Sigma-Aldrich CO (Saint Louis, MO, USA). MnTMPyP was purchased from Calbiochem (Merck Millipore). DHE was purchased from Invitrogen (Grand Island, NY, USA).

Statistical Analysis

Results are expressed as the means \pm SEM. Data were analyzed using GraphPad Prism 5.0 software (GraphPad Software Corp., USA). Concentration-response curves were analyzed using two-way ANOVA followed by the Bonferroni's post-test. For comparisons between abdominal and thoracic aortic samples in the same condition, the Student *t*-test was used. Values of $P < 0.05$ were considered significantly different.

RESULTS

PVAT Exerts an Anti-Contractile Effect in the Thoracic but Not the Abdominal Aorta

To determine the anti-contractile effects of PVAT in thoracic and abdominal aortic tissues, we performed concentration-response curves to phenylephrine in rings with (open symbols) or without (filled symbols) PVAT in intact (circle) or denuded (triangle) endothelium. Thoracic aortic rings with PVAT and intact endothelium (PVAT+E+) presented a significant reduction in potency and maximal response to phenylephrine when compared to rings without PVAT (PVAT—E+; **Figure 1A** and **Table 1**). Although the endothelium damage increased the phenylephrine-induced contraction (compare PVAT—/E+ vs. PVAT—/E—, **Figure 1A**), the anti-contractile effect of PVAT was still observed in endothelium-denuded rings. Thus, the presence of PVAT (PVAT+E—) in endothelium-denuded rings also reduced both the potency and maximal response to phenylephrine when compared to rings without PVAT and endothelium (PVAT—E—; **Figure 1A** and **Table 1**). In contrast, the presence of PVAT did not alter the phenylephrine-induced contraction in either intact or denuded endothelium abdominal aortic rings (**Figure 1B** and **Table 1**).

KCl-induced contractions were similar in both thoracic and abdominal aortic segments without (PVAT—E+; THO: 8.0 ± 0.5 vs. ABD: 8.7 ± 0.4 mN/mm) or with PVAT (PVAT+E+; THO: 9.4 ± 0.5 vs. ABD: 7.7 ± 0.5 mN/mm).

We also assessed the endothelium-dependent relaxation response to acetylcholine in thoracic and abdominal aorta.

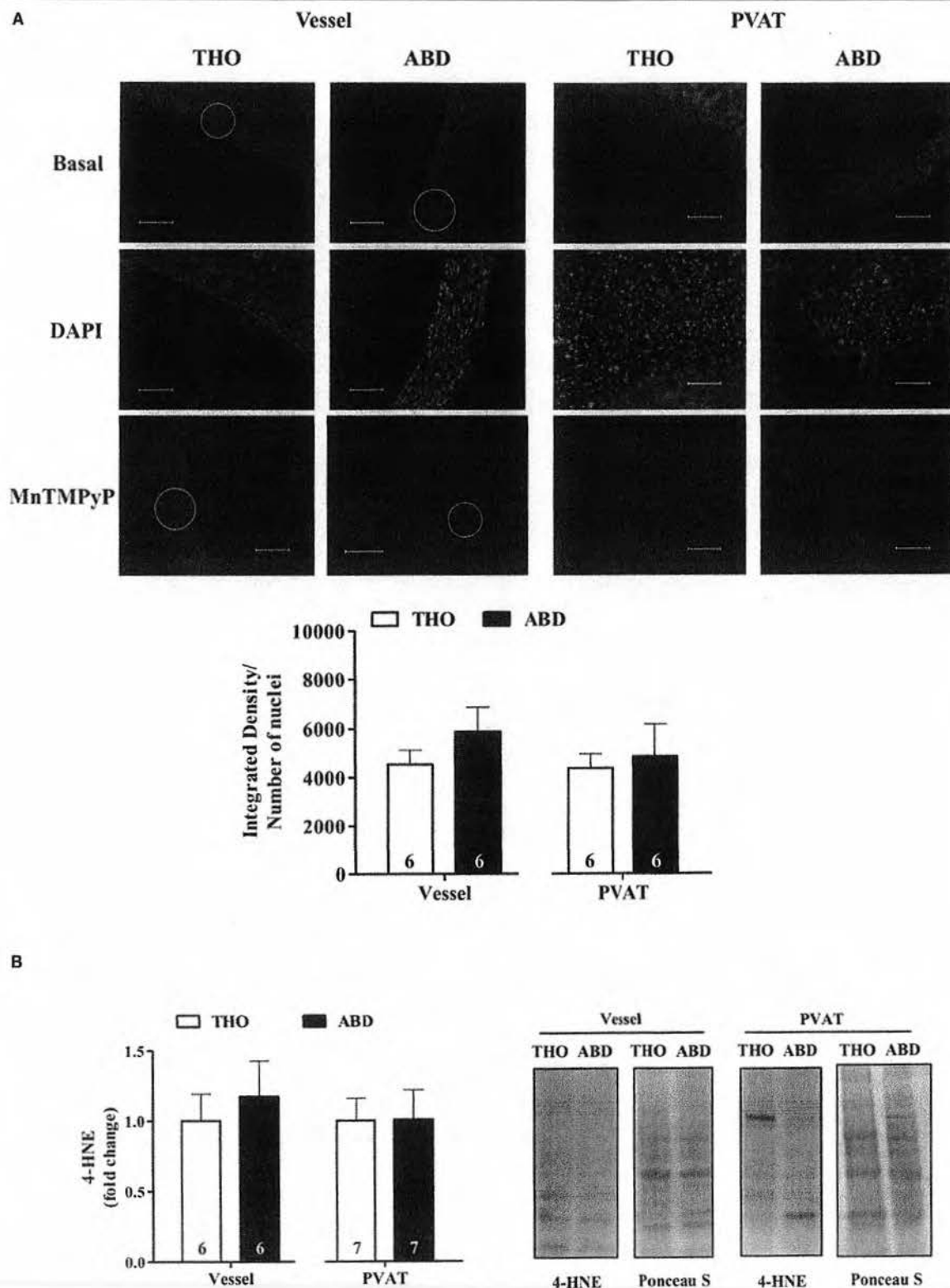


FIGURE 3 | Reactive oxygen species generation and lipid peroxidation are similar along the aorta. (A) Representative fluorographs (top) and quantified (bottom) DHE fluorescence obtained in transverse sections of vessel walls and PVAT from thoracic (THO) and abdominal (ABD) aorta. DHE fluorescence was

(Continued)

FIGURE 3 | Continued

evaluated at the basal level and in the presence of the SOD mimetic MnTMPyP. Scale bar = 100 μ m (20X objective). Values of the integrated density of hydroethidine-positive (EB-positive) nuclei fluorescence were normalized to nuclei number, which was analyzed by DAPI staining in each sample. **(B)** Expression of 4-hydroxynonenal (4-HNE) adducts in vessel walls and PVAT from ABD and THO aorta. Representative blots and Ponceau S staining were demonstrated at the right panel and densitometric analysis is expressed as the fold change of THO expression (left panel). Data are expressed as the means \pm SEM; the number of animals is indicated in the bars of the graph, Student's *t*-test.

As expected, endothelium damage blocked the vasodilatation induced by acetylcholine in both thoracic and abdominal aorta (Figures 1C,D). However, no effects of PVAT on the acetylcholine-induced relaxation were observed in either thoracic or abdominal aorta (Figures 1C,D).

eNOS Expression and NO Availability Is Impaired in PVAT of the Abdominal Aorta

There was a non-significant trend ($p < 0.07$) toward reduced eNOS protein expression in the abdominal when compared to the thoracic aorta (Figure 2A), whereas abdominal PVAT showed a 60% reduction in eNOS expression compared with thoracic PVAT (Figure 2A). In accordance with these data, NO availability evaluated based on DAF-2 fluorescence was not significantly altered in the endothelium of abdominal vs. thoracic aorta ($p < 0.053$), but abdominal PVAT showed a decrease in NO availability of 34% compared with thoracic PVAT (Figure 2B). L-NAME incubation significantly reduced NO bioavailability in both the endothelium and PVAT of abdominal and thoracic portions of aorta (Figure 2B).

The role of NO-derived from PVAT on phenylephrine-induced contraction was evaluated by the L-NAME incubation in thoracic and abdominal PVAT+E- rings. L-NAME increased the potency and maximal response to phenylephrine in thoracic (Rmax: PVAT+/E- = 8.7 ± 0.3 vs. PVAT+/E- L-NAME = 10.5 ± 0.4 mN/mm, $p < 0.05$; -LogEC50: PVAT+/E- = 6.6 ± 0.12 vs. PVAT+/E- L-NAME = 7.0 ± 0.07 , $p < 0.05$) but not in abdominal aorta (Rmax: PVAT+/E- = 10.9 ± 0.1 vs. PVAT+/E- L-NAME = 11.6 ± 0.4 mN/mm, $p > 0.05$; -LogEC50: PVAT+/E- = 6.7 ± 0.15 vs. PVAT+/E- L-NAME = 6.9 ± 0.08 , $p > 0.05$; Figure 2C).

ROS Production and Lipid Peroxidation Did Not Vary along the Aorta

ROS production was detected based on DHE fluorescence (Figure 3A), and lipid peroxidation was evaluated based on the expression of 4-HNE adducts (Figure 3B). ROS production was almost fully inhibited by MnTMPyP in abdominal and thoracic aorta, suggesting superoxide as the main ROS evaluated *in situ* by DHE fluorescence in both the vascular wall and PVAT (Figure 3A). Both ROS production and lipid peroxidation were similar in abdominal and thoracic aortic tissues and PVAT (Figures 3A,B).

Anti-Oxidative Profiles of Abdominal and Thoracic Aortic Tissue and PVAT

The protein expression levels of SOD isoforms were investigated in abdominal and thoracic tissues. EC-SOD did not differ between abdominal and thoracic aortic tissues and PVAT

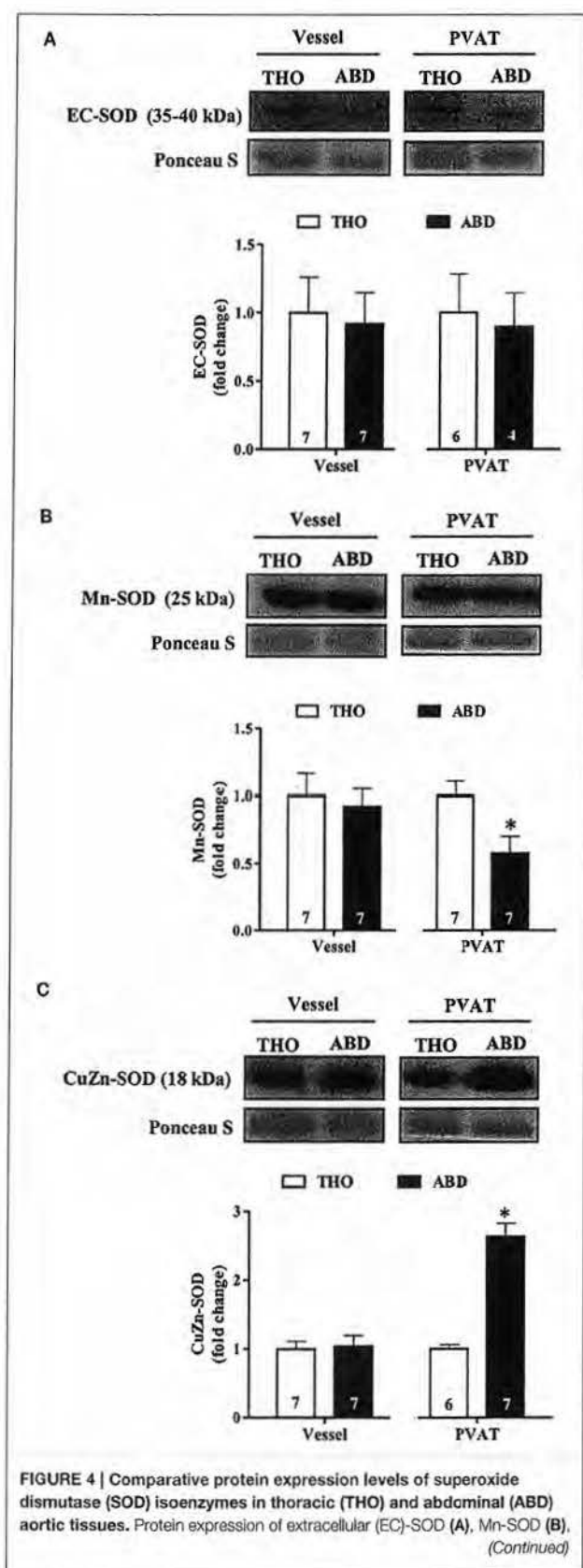
(Figure 4A), while reduced Mn-SOD expression was detected in abdominal compared with thoracic PVAT, without changes in the vascular wall (Figure 4B). In contrast, CuZn-SOD expression was increased in abdominal PVAT compared to thoracic PVAT, with no regional differences in the aortic wall (Figure 4C).

DISCUSSION

The present results showed that: (1) the anti-contractile effect of PVAT on alpha-adrenergic-induced contraction observed in thoracic aorta is completely lost in the abdominal section, (2) there is a significant reduction in eNOS-derived NO production in PVAT but not in the endothelium of the abdominal vs. the thoracic aorta, and (3) ROS production and lipid peroxidation levels appear to be similar along the aorta, although the relative expression levels of SOD isoforms are different. Therefore, a minor contribution of NO in the abdominal vs. the thoracic adipose depot, rather than changes in redox status, might be involved in the functional regional differences along the aorta.

Anti-contractile effects of murine thoracic periaortic fat have been demonstrated in response to several contractile agonists, including phenylephrine, serotonin and angiotensin II (Löhn et al., 2002; Fesus et al., 2007; Gao et al., 2007; Lee et al., 2011; Sun et al., 2013; Araujo et al., 2015). Importantly, the endothelium contributes to the anti-contractile effect of PVAT in the response to angiotensin II (Gálvez-Prieto et al., 2012), while it only attenuates or does not alter its effect on the alpha-adrenergic mediated contraction in the thoracic aorta (Gao et al., 2007; Lee et al., 2009, 2011). In agreement with these data, both endothelium and PVAT, independently of each other, restrain the contractile response to phenylephrine in the thoracic aorta. In contrast, in the abdominal aorta, only the endothelium exerted an anti-contractile effect in the phenylephrine-induced contraction. These data are consistent with previous data demonstrating anti-contractile effects of endothelium-derived NO in both thoracic and abdominal aortic tissues (Kleinbongard et al., 2013), while the anti-contractile function of periaortic fat on the angiotensin II-induced contraction is impaired in the abdominal section (Watts et al., 2011).

Although the contractile response to phenylephrine varies along the aorta, endothelium-dependent relaxation levels induced by acetylcholine were similar in abdominal and thoracic aorta. Similar relaxation responses to acetylcholine were also observed in abdominal vs. thoracic sections of aorta in male Sprague-Dawley rats (Oloyo et al., 2012). In addition, PVAT did not play a role in the aortic relaxation response to acetylcholine, as previously demonstrated (Ketonen et al., 2010; Gálvez-Prieto et al., 2012).

**FIGURE 4 | Continued**

and cytoplasmic CuZn-SOD (C) in vessel walls and perivascular adipose tissue (PVAT) from THO and ABD aorta. Representative blots and Ponceau S staining were demonstrated at the upper panels of the figures and densitometric analysis is expressed as the fold change of THO expression at the bottom panel. Data are expressed as the means ± SEM; the number of animals is indicated in the bars of the graph. Student's *t*-test, *P* < 0.05: *ABD vs. THO PVAT.

NO availability using DAF-2 fluorescence was previously demonstrated in PVAT of mouse mesenteric arteries (Gil-Ortega et al., 2010) and thoracic aorta (Xia et al., 2016). Here, for the first time, we demonstrated that NO availability in PVAT was significantly reduced in abdominal vs. thoracic aorta, whereas endothelium-derived NO levels were similar between the two portions of the aorta. The reduction in DAF-2 fluorescence in the abdominal periaortic fat was accompanied by a similar magnitude of reduction in eNOS expression in this tissue, while eNOS expression in the endothelium remained the same along the aorta. Reinforcing these results, it is interesting to observe that in PVAT preserved but endothelium denuded abdominal aortic rings the inhibition of NO synthesis did not change the phenylephrine-induced contraction, while it was increased in thoracic aortic rings. The cell-specific localization of the higher eNOS protein expression in thoracic aortic PVAT remains to be elucidated. Because microvessels are present throughout the thoracic PVAT, we cannot rule out endothelial cells from these vessels as a source of NO in PVAT, albeit the vast majority of eNOS positive cells in PVAT are adipocytes (Xia et al., 2016).

It is known that the abdominal aorta exhibits a different PVAT phenotype compared to the thoracic aorta: while abdominal PVAT exhibits a phenotype of pro-inflammatory fat, thoracic periaortic fat shares characteristics of BAT (Padilla et al., 2013). Interestingly, enlargement of lipid droplet morphology has been observed in thoracic periaortic fat from obese mice (Fitzgibbons et al., 2011). This change in phenotype induced by a high-fat diet is accompanied by a significant reduction in PVAT-derived NO production related to decreased eNOS phosphorylation (Xia et al., 2016). However, aerobic exercise training can overbrowning and enhances the eNOS expression in thoracic PVAT (Araujo et al., 2015). These studies support the hypothesis that physiological white fat depots surrounding the abdominal aorta may not exhibit a significant anti-contractile function due to less pronounced eNOS expression and NO production and availability.

In the absence of PVAT and endothelium, abdominal and thoracic portions of the aorta exhibit similar raw forces in response to phenylephrine, suggesting both as major mechanisms involved in the regional contractile differences along the aorta. However, we cannot exclude other intrinsic factors. Although contraction in response to phenylephrine of rat abdominal and thoracic aorta is mediated via α 1D-adrenergic receptor subtype (Asbún-Bojalil et al., 2002), prostanoids derived from smooth muscle cells contribute to contraction only in the abdominal aorta (Lamb et al., 1994). In addition, distal aortic segments are stiffer than proximal ones (Sokolis et al., 2008; Devos et al., 2015), although the mechanisms underlying this

regional difference within the aorta is not fully established. Previous study has shown that impairment of eNOS activity is an important mechanism inducing vascular extracellular matrix remodeling in a model of abdominal aortic aneurism (Gao et al., 2012). Therefore, the substantial reduction in NO availability observed in the present study at the abdominal aorta might be a relevant factor implicated in the susceptibility of this part of the aorta to vascular injury.

It is well-known that NO availability is impaired by the spontaneous reaction of NO with superoxide anion causing the generation of peroxynitrite, a potent oxidant with potential cytotoxicity. Gil-Ortega et al. (2014) demonstrated that an enhanced superoxide generation in PVAT surrounding mesenteric arteries of obese mice is associated with a loss of the anti-contractile effect of PVAT on the contractile response of mesenteric arteries to noradrenaline. Therefore, we attempted to investigate whether oxidative differences along the aorta could be involved in the impaired anti-contractile function and NO availability noted in the abdominal aorta. Interestingly, no regional differences were noted in either superoxide generation, based on DHE fluorescence, or lipid peroxidation, assessed based on the presence of 4-HNE-protein adducts between the vascular wall and PVAT of abdominal and thoracic portions of the aorta. Early dysfunction of thoracic aortic PVAT was associated with increased lipid peroxidation, evaluated based on the presence of thiobarbituric acid reactive species (TBARS), in response to high fructose diet (Rebolledo et al., 2010). However, this change reflected those reported in abdominal adipose depots (Alzamendi et al., 2009), suggesting that they are the consequence of general rather than local oxidative stress involved in the PVAT control of vascular function.

The major enzymatic control of superoxide anion levels in the vessel wall is exerted by SOD isoforms (Faraci and Didion, 2004). SOD activity was also detected in PVAT of murine mesenteric arteries and thoracic aorta, playing an important role in the redox status of vascular wall (Rebolledo et al., 2010; Gil-Ortega et al., 2014). SODs convert superoxide anion into hydrogen peroxide, thereby protecting NO availability and signaling. Although the three isoforms of SOD catalyze the same reaction, they differ in both localization and their importance for vascular function. Here, we noted similar patterns of SOD expression between the abdominal and thoracic aortic walls. However, in comparison

with the thoracic PVAT, abdominal PVAT exhibited reduced protein levels of Mn-SOD and enhanced cytosolic CuZn-SOD. Interestingly, CuZn-SOD overexpression protects the aorta from lipid peroxidation and DNA fragmentation, whereas Mn-SOD heterozygous-deficient mice exhibited enhanced aortic lipid peroxidation and apoptosis, mechanisms of importance for the development of atherosclerosis (Guo et al., 2001). However, the functional significance of differences in vascular expression or activity in PVAT is still poorly understood; future studies will be necessary to address this question.

Taken together, the present results demonstrate that, compared with the thoracic aorta, the anti-contractile function of PVAT is impaired in the abdominal portion of the aorta through a reduction in eNOS-derived NO production without changes in ROS generation and lipid peroxidation. Knowing that aortic atherosclerotic lesions and aneurysms are predominant in abdominal rather than thoracic portions of the aorta, these findings highlight a new specific regional role of PVAT depots in the control of vascular function that may drive differences in susceptibility to vascular injury between these two portions of the aorta.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceived and designed the study: LR, AD. Performed the experiments: JV, MF. Analyzed and interpreted the data: JV, MF, LR, AD. Wrote the manuscript: JV, MF, LR, AD.

FUNDING

This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP grants 14/07947-6 and 14/20303-0) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq grant #447507/2014-1). AD and LR are research fellows from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brazil).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Gisele K. Couto for the excellent technical assistance in the experiments evaluating DAF-2 and DHE fluorescence.

REFERENCES

- Alzamendi, A., Giovambattista, A., Raschia, A., Madrid, V., Gaillard, R. C., Rebolledo, O., et al. (2009). Fructose-rich diet-induced abdominal adipose tissue endocrine dysfunction in normal male rats. *Endocrine* 35, 227–232. doi: 10.1007/s12020-008-9143-1
- Araujo, H. N., Valgas da Silva, C. P., Sponton, A. C., Clerici, S. P., Davel, A. P., Antunes, E., et al. (2015). Perivascular adipose tissue and vascular responses in healthy trained rats. *Life Sci.* 125, 79–87. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.032
- Asbún-Bojalil, J., Castillo, E. F., Escalante, B. A., and Castillo, C. (2002). Does segmental difference in alpha 1-adrenoceptor subtype explain contractile difference in rat abdominal and thoracic aortae? *Vascul. Pharmacol.* 38, 169–175. doi: 10.1016/S1537-1891(02)00164-7
- Chatterjee, T. K., Stoll, L. L., Denning, G. M., Harrelson, A., Blomkalns, A. L., Idelman, G., et al. (2009). Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ. Res.* 104, 541–549. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.182998
- Davel, A. P., Fukuda, L. E., De Sa, L. L., Munhoz, C. D., Scavone, C., Sanz-Rosa, D., et al. (2008). Effects of isoproterenol treatment for 7 days on inflammatory mediators in the rat aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, H211–H219. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2007
- Davel, A. P., Kawamoto, E. M., Scavone, C., Vassallo, D. V., and Rossoni, L. V. (2006). Changes in vascular reactivity following administration of isoproterenol for 1 week: a role for endothelial modulation. *Br. J. Pharmacol.* 148, 629–639. doi: 10.1038/sj.bjp.0706749
- Devos, D. G., Rietzschel, E., Heyse, C., Vandemaële, P., Van Bortel, L., Babin, D., et al. (2015). MR pulse wave velocity increases with age faster in the thoracic

- aorta than in the abdominal aorta. *J. Magn. Reson. Imaging* 41, 765–772. doi: 10.1002/jmri.24592
- Fang, L., Zhao, J., Chen, Y., Ma, T., Xu, G., Tang, C., et al. (2009). Hydrogen sulfide derived from periaortic adipose tissue is a vasodilator. *J. Hypertens.* 27, 2174–2185. doi: 10.1097/HJH.0b013e328330a900
- Faraci, F. M., and Didion, S. P. (2004). Vascular protection: superoxide dismutase isoforms in the vessel wall. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1367–1373. doi: 10.1161/01.ATV.0000133604.20182.cf
- Fésus, G., Dubrovskaya, G., Gorzelnik, K., Kluge, R., Huang, Y., Luft, F. C., et al. (2007). Adiponectin is a novel humoral vasodilator. *Cardio Res.* 75, 719–727. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.05.025
- Fitzgibbons, T. P., Kogan, S., Aouadi, M., Hendricks, G. M., Sraubaar, J., and Czech, M. P. (2011). Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissue and their resistance to diet-induced inflammation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 301, H1425–H1437. doi: 10.1152/ajpheart.00376.2011
- Gálvez-Prieto, B., Somoza, B., Gil-Ortega, M., García-Prieto, C. F., de Las Heras, A. I., González, M. C., et al. (2012). Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue and Leptin are Reduced in Hypertension. *Front. Pharmacol.* 3:103. doi: 10.3389/fphar.2012.00103
- Gao, L., Siu, K. L., Chalupsky, K., Nguyen, A., Chen, P., Weintraub, N. L., et al. (2012). Role of uncoupled endothelial nitric oxide synthase in abdominal aortic aneurysm formation: treatment with folic acid. *Hypertension* 59, 158–166. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181644
- Gao, Y. J., Lu, C., Su, L. Y., Sharma, A. M., and Lee, R. M. (2007). Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide. *Br. J. Pharmacol.* 151, 323–331. doi: 10.1038/sj.bjp.0707228
- Gil-Ortega, M., Condezo-Hoyos, L., García-Prieto, C. F., Arribas, S. M., González, M. C., Arangué, I., et al. (2014). Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates long-term high-fat diet-derived endothelial dysfunction. *PLoS ONE* 9:e95312. doi: 10.1371/journal.pone.0095312
- Gil-Ortega, M., Stucchi, P., Guzmán-Ruiz, R., Cano, V., Arribas, S., González, M. C., et al. (2010). Adaptive nitric oxide overproduction in perivascular adipose tissue during early diet-induced obesity. *Endocrinology* 151, 3299–3306. doi: 10.1210/en.2009-1464
- Guo, Z., Van Remmen, H., Yang, H., Chen, X., Mele, J., Vijg, J., et al. (2001). Changes in expression of antioxidant enzymes affect cell-mediated LDL oxidation and oxidized LDL-induced apoptosis in mouse aortic cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 1131–1138. doi: 10.1161/hq0701.092092
- Ketonen, J., Shi, J., Martonen, E., and Mervaala, E. (2010). Periaortic adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57BL/6 mice. *Circ. J.* 74, 1479–1487. doi: 10.1253/circj.CJ-09-0661
- Kleinbongard, P., Schleiger, A., and Heusch, G. (2013). Characterization of vasomotor responses in different vascular territories of C57BL/6J mice. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 238, 1180–1191. doi: 10.1177/1535370213502621
- Lamb, V. L., Schwartz, A. J., Rohn, W. R., and Kaiser, L. (1994). Cyclooxygenase inhibitors depress norepinephrine constriction of rat abdominal, but not thoracic, aorta. *Eur. J. Pharmacol.* 256, 221–226. doi: 10.1016/0014-2999(94)90250-X
- Lee, R. M., Bader, M., Alenina, N., Santos, R. A., Gao, Y. J., and Lu, C. (2011). Mas receptors in modulating relaxation induced by perivascular adipose tissue. *Life Sci.* 89, 467–472. doi: 10.1016/j.lfs.2011.07.016
- Lee, R. M., Lu, C., Su, L. Y., and Gao, Y. J. (2009). Endothelium-dependent relaxation factor released by perivascular adipose tissue. *J. Hypertens.* 27, 782–790. doi: 10.1097/HJH.0b013e328328324ed86
- Löhn, M., Dubrovskaya, G., Lauterbach, B., Luft, F. C., Gollasch, M., and Sharma, A. M. (2002). Periaortic fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.* 16, 1057–1063. doi: 10.1096/fj.02-0024com
- Oloyo, A. K., Elias, S. O., and Sofola, O. A. (2012). Differential responses to endothelial-dependent relaxation of the thoracic and abdominal aorta from male Sprague-Dawley rats. *Niger. J. Physiol. Sci.* 27, 117–122.
- Oriowo, M. A. (2015). Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension. *Med. Princ. Pract.* 24, 29–37. doi: 10.1159/000356380
- Padilla, J., Jenkins, N. T., Vieira-Potter, V. J., and Laughlin, M. H. (2013). Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 304, R543–R552. doi: 10.1152/ajpregu.00567.2012
- Police, S. B., Thatcher, S. E., Charnigo, R., Daugherty, A., and Cassis, L. A. (2009). Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29, 1458–1464. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192658
- Rebolledo, A., Rebolledo, O. R., Marra, C. A., García, M. E., Roldán Palomo, A. R., Rimorini, L., et al. (2010). Gagliardino JJ. Early alterations in vascular contractility associated to changes in fatty acid composition and oxidative stress markers in perivascular adipose tissue. *Cardiovasc. Diabetol.* 9, 65. doi: 10.1186/1475-2840-9-65
- Schleifenbaum, J., Köhn, C., Voblova, N., Dubrovskaya, G., Zavaritskaya, O., Gloe, T., et al. (2010). Systemic peripheral artery relaxation by KCNQ channel openers and hydrogen sulfide. *J. Hypertens.* 28, 1875–1882. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833c20d5
- Sokolis, D. P., Boudoulas, H., and Karayannacos, P. E. (2008). Segmental differences of aortic function and composition: clinical implications. *Hellenic J. Cardiol.* 49, 145–154.
- Sun, X., Hou, N., Han, F., Guo, Y., Hui, Z., Du, G., et al. (2013). Effect of high free fatty acids on the anti-contractile response of perivascular adipose tissue in rat aorta. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 63, 169–174. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.07.018
- Szasz, T., and Webb, R. C. (2012). Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clin. Sci. (Lond)* 122, 1–12. doi: 10.1042/CS20110151
- Tsamis, A., Krawiec, J. T., and Vorp, D. A. (2013). Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J. R. Soc. Interface* 10:20121004. doi: 10.1098/rsif.2012.1004
- Watts, S. W., Shaw, S., Burnett, R., and Dorrance, A. M. (2011). Indoleamine 2,3-dioxygenase in periaortic fat: mechanisms of inhibition of contraction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 301, H1236–H1247. doi: 10.1152/ajpheart.00384.2011
- Xia, N., Horke, S., Habermeyer, A., Closs, E. L., Reifensberg, G., Gericke, A., et al. (2016). Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase in perivascular adipose tissue of diet-induced obese mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 36, 78–85. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306263

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Victorio, Fontes, Rossoni and Davel. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Complémentaire M1-3 et M1-5**

N° de PLACE

Réservé au
secrétariat

**EPREUVE DE UELC Complémentaire de M1-3/M1-5
DFGSP3 et DFASP1
Année 2016/2017**

*Semestre automne
Session initiale*

DUREE DE L'EPREUVE : 2 H

Ce fascicule comprend :

- Pages vierges pour composer

Sur ce fascicule vous devez :

- Répondre aux questions jointes à l'article
- Proposer un résumé de l'article en français de 250 mots
- Proposer 3 mots-clefs
- Proposer un titre pour l'article

Note

Nom du tuteur :

Calculatrice : autorisée

Surligneurs autorisés

Dictionnaire Français/Anglais « papier » autorisé

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

**UELC Complémentaire de M1-3 et M1-5
Responsable : S. Bourgeois**

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Ingénieur 5 : Thermodynamique*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE L'UELC Ingénieur 5

DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 1)

DUREE DE L'EPREUVE : 2h

Note

Calculatrice : autorisée
Les documents sont autorisés.

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

UELC Ingénieur 5 : Thermodynamique

Responsable de l'UELC: Cyril PAILLER MATTEI

Enseignant de l'UE: Christian JALLUT

Examen final de « Thermodynamique de l'Ingénieur ». Durée : 2 heures. Tous documents autorisés. Composer directement sur l'énoncé.

Dans le Tableau 1, on donne x_1^{eq} , la valeur expérimentale à l'équilibre de la fraction molaire de caféine dans une phase liquide contenant de la caféine (composé 1) et du lactate d'éthyle (composé 2) en présence de caféine solide et ceci en fonction de la température. Ces données sont représentées sur la figure 1 (page 4).

Température (K)	x_1^{eq}
296,2	0,0144
303,1	0,0198
312,7	0,0253
323	0,0319
333,3	0,0414

Tableau 1 : solubilité de la caféine dans le lactate d'éthyle liquide exprimée en fraction molaire (Manic *et al.* (2012), Solubility of high-value compounds in ethyl lactate: Measurements and modelling, *J. Chem. Thermodynamics*, 48, 93–100)

a) Exprimer la condition d'équilibre liquide-solide de la caféine.

Réponse :

b) A l'aide de la condition d'équilibre de la caféine et des rappels indiqués dans la partie **Propriétés** en fin d'énoncé, montrer que la quantité $\ln(\gamma_1 x_1^{eq})$ est donnée par la relation :

$$\ln(\gamma_1 x_1^{eq}) = -\frac{\Delta h_{sl,1}^*}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{fus,1}} \right) + \frac{\Delta c_{p1}^*}{R} \left(\frac{T_{fus,1} - T}{T} + \ln \left(\frac{T}{T_{fus,1}} \right) \right) \quad \text{dans l'hypothèse où}$$

$$\Delta c_{p1}^* = c_{p1,l}^* - c_{p1,s}^* = cte.$$

Démarche :

c) Calculer γ_1^{exp} , la valeur expérimentale du coefficient d'activité de la caféine dans le liquide pour une température de 303,1 K dans le cas où on néglige la quantité $\Delta c_{p1}^* = c_{p1,l}^* - c_{p1,s}^*$.

Démarche :

Réponse : $\gamma_1^{\text{exp}} =$

d) Calculer γ_1^{exp} , la valeur expérimentale du coefficient d'activité de la caféine dans le liquide pour une température de 303,1 K dans le cas où on ne néglige pas la quantité $\Delta c_{p,l}^* = c_{p1,l}^* - c_{p1,s}^*$.

Démarche :

Réponse : $\gamma_1^{\text{exp}} =$

Conclusion :

On réalise une opération de cristallisation industrielle en système fermé (ou batch) et à pression constante dans une cuve agitée refroidie grâce à une double-enveloppe dans laquelle circule un liquide réfrigérant (figure 2). La cuve contient $M_1 = 10$ kg de caféine et $M_2 = 190$ kg de lactate d'éthyle, la température à l'instant initial t_i étant $T_i = 330$ K. On diminue la température T du contenu de la cuve de telle façon que $\frac{dT}{dt} = -10 \text{ K.h}^{-1}$ jusqu'à atteindre la température finale $T_f = 296,2$ K à l'instant final t_f .

e) Calculer x_1 , la fraction molaire globale de caféine dans la cuve.

Démarche :

Réponse : $x_1 =$

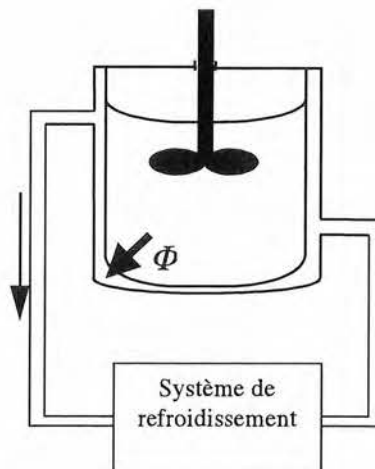


Figure 2 : principe d'une cristallisation industrielle en système fermé

f) Placer le point I représentatif de l'état initial sur la figure 1, page 4. Que contient la cuve dans ces conditions ?

Réponse :

g) Tracer sur la figure 1 (page 4) l'évolution de l'état du liquide contenu dans la cuve depuis le point I jusqu'au point F lorsque la température atteint sa valeur finale $T_f = 296,2 \text{ K}$.

Démarche :

h) A l'aide du tracé précédent, déterminer la température T_c à laquelle apparaît le premier cristal de caféine.

Démarche :

Réponse : $T_c =$

i) Calculer ω_{1f}^l , la fraction massique de caféine présente dans la phase liquide à l'état final.

Démarche :

Réponse : $\omega_{1f}^l =$

j) Calculer M_{1f}^l , la masse de caféine présente dans la phase liquide à l'état final.

Démarche :

Réponse : $M_{1f}^l =$

k) Calculer M_{1f}^s , la masse de caféine sous forme de solide pur à l'état final.

Réponse : $M_{1f}^s =$

l) Ecrire le bilan d'énergie relatif au contenu de la cuve au cours de l'opération. On utilisera la convention de signe du Génie des Procédés avec $\Phi > 0$, le flux de chaleur extrait du contenu de la cuve par le fluide réfrigérant (figure 2). On notera H l'enthalpie du contenu de la cuve.

Réponse :

m) Compte tenu de la faible quantité de caféine contenue dans le système par rapport à la quantité de lactate d'éthyle, exprimer approximativement l'enthalpie H du contenu de la cuve. On notera $h_{2,l}^*$ l'enthalpie massique du lactate d'éthyle liquide pur.

Réponse :

n) En déduire l'expression en Φ fonction de $\frac{dT}{dt}$.

Démarche :

Réponse :

o) Calculer Φ .

Réponse : $\Phi =$

Propriétés :

- constante universelle des gaz parfaits : $R = 8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$;
- masses molaires : caféine $\bar{M}_1 = 194,2 \text{ g.mol}^{-1}$, lactate d'éthyle $\bar{M}_2 = 118,1 \text{ g.mol}^{-1}$;
- capacité calorifique du lactate d'éthyle liquide pur (Handbook of Physics and Chemistry, CRC Press, 2016) : $c_{p2,l}^* = 254 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$;
- température et enthalpie de fusion de la caféine (Manic *et al.* (2012), *J. Chem. Thermodynamics*, 48, 93–100) : $T_{fus,1} = 505,4 \text{ K}$, $\Delta h_{sl,1}^* = 17,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$;
- différence des capacités calorifiques de la caféine entre l'état liquide et l'état solide : $\Delta c_{p1}^* = c_{p1,l}^* - c_{p1,s}^* = 12 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$;
- on donne les expressions suivantes pour les propriétés de la caféine pure :

$$\begin{cases} (h_{l,1}^* - h_{s,1}^*) = \Delta h_{sl,1}^*(T_{fus,1}) + \int_{T_{fus,1}}^T \Delta c_{p1}^* dT' \\ (s_{l,1}^* - s_{s,1}^*) = \frac{\Delta h_{sl,1}^*(T_{fus,1})}{T_{fus,1}} + \int_{T_{fus,1}}^T \frac{\Delta c_{p1}^*}{T'} dT' \end{cases}$$

Figure 1 : solubilité de la caféine dans le lactate d'éthyle en fonction de la température

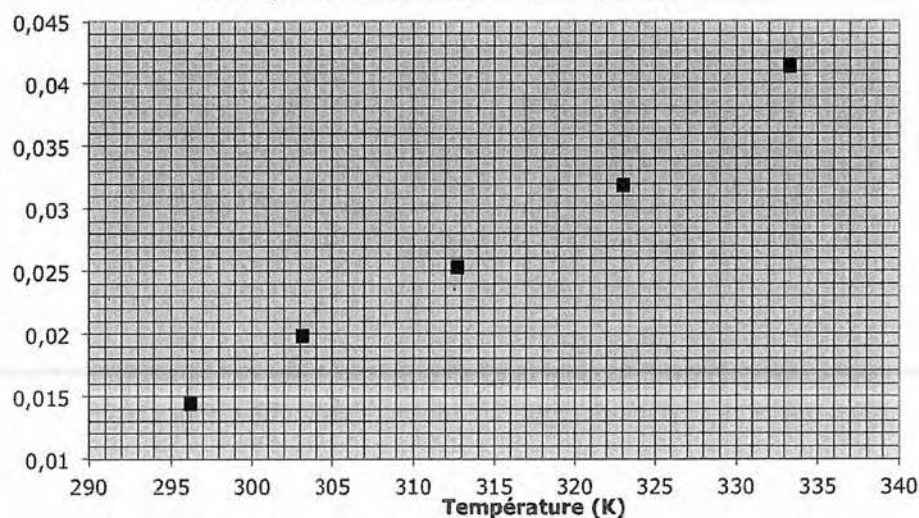
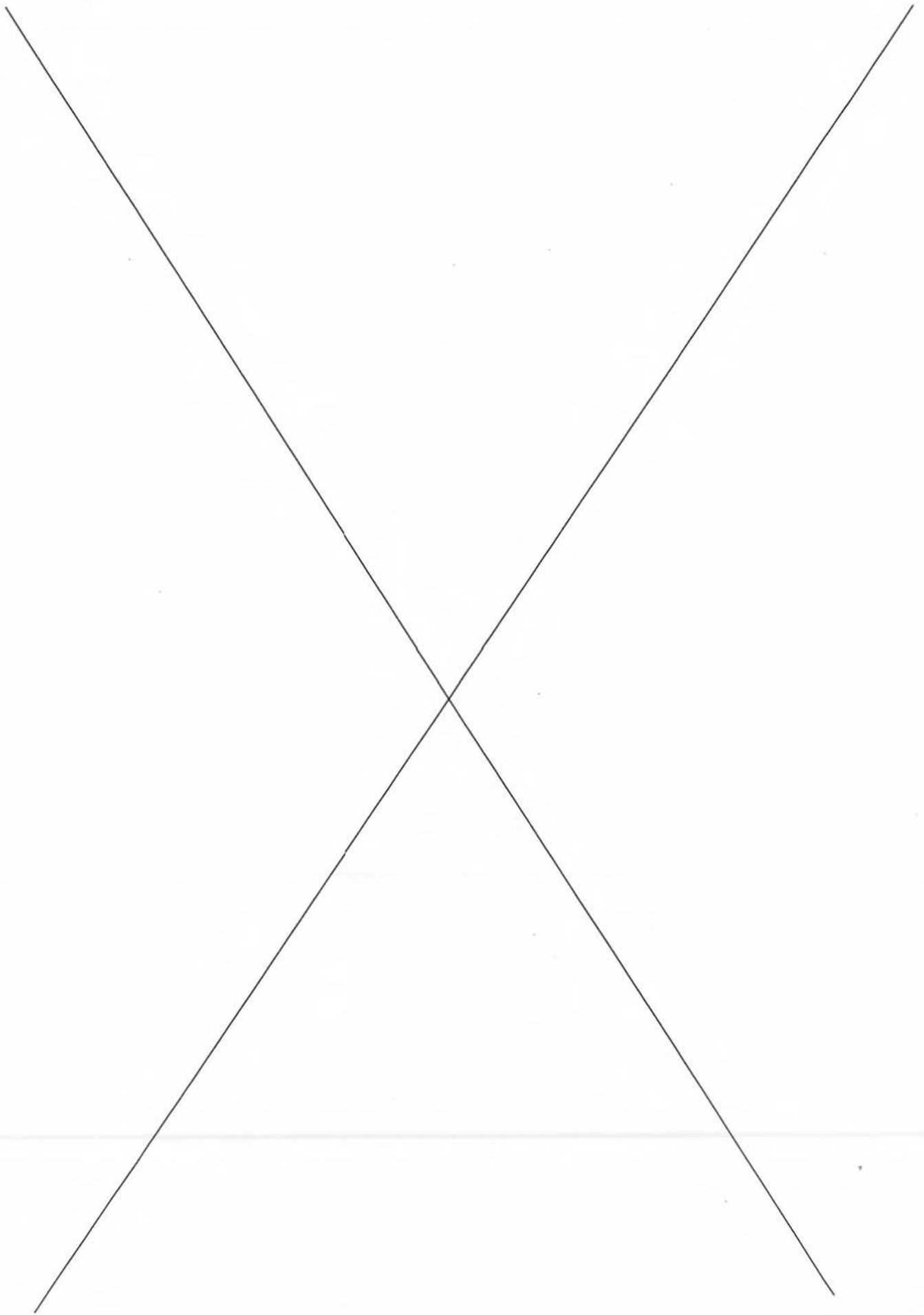


Figure 1 : la solubilité est exprimée en fraction molaire de caféine dans le liquide



ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE L'UELC3 Internat

4^{ème} année
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

Les questions sont présentes dans un ordre différent selon les fascicules. Ce jeu de questions correspond au

JEU DE QUESTIONS A

Cette lettre est à reporter sur votre grille de réponse (première question)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ 21 QCM

A répondre sur fiche adéquate avec un feutre ou stylo bille NOIR
Attention ! Ne pas utiliser les stylos billes ou encre effaçables

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

Responsable de l'UELC3 Internat : David KRYZA

QCM 1 : quel est le jeu de question auquel vous répondez ? Voir page de garde de votre fascicule.

- A- Jeu de questions A
- B- Jeu de questions B

QCM 2 : Concernant la dénutrition, quelle(s) est (sont) les réponses exactes :

- A. La dénutrition est responsable d'une perte de masse grasse qui peut être évaluée pour participer au diagnostic de l'état nutritionnel
- B. L'anorexie primaire est une cause de dénutrition principalement endogène
- C. La dénutrition est responsable d'une atrophie de la muqueuse digestive qui induit une malabsorption elle-même responsable d'une majoration des diarrhées qui entretiennent la malabsorption et la dénutrition initialement présente
- D. Un patient dénutri présente une diminution de son risque de morbi-mortalité par rapport à un sujet non dénutri
- E. Les index nutritionnels servent à définir le seuil de dénutrition en se basant bien souvent sur une combinaison de résultats de paramètres biologiques et anthropométriques

QCM 3 : Concernant les marqueurs biologiques de la dénutrition, quelle(s) est (sont) les réponses inexactes :

- A. La préalbumine est un marqueur plus spécifique de la dénutrition que l'albumine
- B. L'albumine est un marqueur utilisé dans le suivi de l'efficacité de la renutrition
- C. Les marqueurs biologiques de la dénutrition doivent être interprétés au regard de l'inflammation du sujet pour ne pas diagnostiquer à tort une situation de dénutrition
- D. La pré-albumine permet de diagnostiquer l'apparition d'un syndrome de renutrition inappropriée
- E. L'albumine peut être utilisée pour le dépistage de la dénutrition d'un patient cirrhotique

QCM 4 : Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) les réponses exactes :

- A. L'arginine et la glutamine sont des acides aminés de choix en immuno-nutrition qui permettent de réduire l'inflammation et d'améliorer l'immunité
- B. Un risque de renutrition inappropriée peut apparaître en cas de renutrition trop rapide et trop riche en glucides chez des sujets présentant un IMC < à 13kg/m²
- C. La prise en charge d'un patient dénutri est le plus souvent hypocalorique et hyperprotéique sauf en cas de contre-indication majeure.
- D. Un patient présentant une dénutrition modérée avec un apport supérieur à 2/3 de ces besoins se verra prescrire des compléments nutritionnels oraux pour prendre en charge sa dénutrition
- E. En cas de dénutrition, la nutrition artificielle sera privilégiée à l'enrichissement des plats ou à l'utilisation des compléments nutritionnels oraux

QCM 5 : Parmi les bactéries suivantes, quelles est (sont) celle (s) qui est (sont) appelée (s) « coliforme(s) » ?

- A. *Klebsiella*
- B. Entérocoques
- C. *Pseudomonas*
- D. *Enterobacter*
- E. *Legionella*

QCM 6 : Cocher la ou les propositions exactes concernant *Legionella pneumophila*.

- A. La température optimale de croissance est de 33°C
- B. La transmission peut se faire à la suite de toux
- C. La culture de la bactérie sur milieu de Baird-Parker
- D. La présence d'antigène urinaire permet environ 90 % du diagnostic de légionellose
- E. Les céphalosporines de 3^e génération sont généralement actives

QCM 7 : Cocher la ou les réponses exactes. L'enquête épidémiologique d'une infection par *Legionella pneumophila* se fait habituellement par l'une ou plusieurs des méthodes suivantes. La- ou lesquelles ?

- A. Spectrométrie de masse
- B. MLST
- C. Gonflement capsulaire
- D. Electrophorèse en champ pulsé
- E. Détermination du biotype

QCM 8 : Lors d'un sepsis sévère

- A. La tension artérielle peut être restaurée par des amines vasopressives.
- B. L'antibiothérapie ne doit jamais être commencée avant d'avoir prélevé les hémocultures.
- C. Une antibiothérapie probabiliste couvrant les bactéries multi-résistantes doit être prescrite.
- D. Une antibiothérapie bactériostatique, par exemple amoxicilline + gentamicine, est prescrite si l'on suspecte un streptocoque.
- E. Les hémocultures sont toujours positives.

QCM 9 : L'endocardite infectieuse (EI) du cœur gauche

- A. Est plus fréquente que l'EI du cœur droit.
- B. *S. aureus* est l'agent pathogène retrouvé le plus fréquemment dans le Monde.
- C. Atteint soit la valve aortique, soit la valve mitrale, soit les deux.
- D. Peut se manifester cliniquement par de la fièvre, un souffle cardiaque et une hypertension artérielle pulmonaire.
- E. Nécessite une antibiothérapie par voie IV.

QCM10. A propos de l'antibiothérapie (ATB) des EI, quelle(s) est(sont) la(les) association(s) exacte(s) ?

- A. ATB probabiliste des EI sur valve native : pénicilline M + pénicilline A + gentamicine
- B. ATB probabiliste des EI sur valve prothétique après une chirurgie cardiaque récente : vancomycine + rifampicine + gentamicine
- C. Administration des bêta-lactamines par voie IV à forte posologie, 3x/jour
- D. Durée de l'ATB : généralement 6 à 8 semaines
- E. ATB probabiliste des EI à *Candida* : amphotéricine B liposomale ± flucytosine ou caspofungine

QCM 11. Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ? Au cours d'une hémolyse pathologique intra-tissulaire :

- A. La durée de vie des érythrocytes est diminuée
- B. Le taux de réticulocytes est augmenté
- C. Le VGM est diminué
- D. On note la présence d'une hémoglobininémie
- E. L'haptoglobine sérique est diminuée

QCM 12. Parmi les propositions suivantes concernant les causes des anémies hémolytiques, une seule est fausse, laquelle ?

- A. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- B. Hémoglobinopathies
- C. Accidents de transfusion sanguine
- D. Chez le nouveau-né, l'incompatibilité rhésus fœto-maternelle
- E. Carence en fer

QCM 13. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est(sont) exacte(s), concernant la sphérocytose héréditaire (Maladie de Minkowski-Chauffard) :

- A. Il s'agit d'une hémoglobinopathie
- B. Elle entraîne une anémie hémolytique héréditaire
- C. Elle induit un ictère à bilirubine libre
- D. Les crises peuvent être engendrées par la prise d'un médicament dont les métabolites sont des oxydants
- E. On observe sur le frottis des patients des fantômes d'hématies

QCM 14. Concernant les anémies hémolytiques, la ou laquelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

- A. La sphérocytose héréditaire est la 1^{ère} cause d'anémie hémolytique constitutionnelle en France
- B. L'ektacytométrie est le test de référence pour le diagnostic de la sphérocytose héréditaire
- C. L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est diagnostiquée par la découverte de plus de 5% de cellules déficitaires en CD55 et CD59 en cytométrie en flux
- D. Le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne repose sur une thérapie ciblée par anticorps monoclonal anti-facteur 9 du complément
- E. Le déficit en G6PD est le déficit enzymatique érythrocytaire le plus répandu au monde

QCM 15. Concernant le déficit en G6PD, quelle proposition est fausse ?

- A. Il se transmet selon un mode récessif lié au sexe
- B. Certaines ethnies sont particulièrement touchées
- C. Il peut être responsable d'une neutropénie lors de la prise de certains médicaments
- D. Le diagnostic biologique est fondé sur le dosage de l'activité de la G6PD érythrocytaire
- E. L'ingestion de certains aliments déclenche des accidents hémolytiques aigus

QCM 16. Concernant la myélémie, la ou laquelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

- A. Correspond à la présence de précurseurs médullaires dans le sang circulant
- B. Est souvent retrouvée en cas d'infection bactérienne sévère
- C. Peut être observée après une hémolyse
- D. Est toujours réactionnelle, donc bénigne
- E. Est associée à un syndrome mononucléosique

QCM 17. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la/les affirmation(s) exacte(s) :

- A. La nutrition entérale est contre-indiquée chez le nouveau-né.
- B. La nutrition parentérale est contre-indiquée chez le nouveau-né.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale est possible
- D. La nutrition parentérale peut être réalisée dans les situations cliniques de mise au repos complet du tube digestif
- E. Les risques infectieux liés à la nutrition entérale sont inférieurs à ceux liés à la nutrition parentérale

QCM 18. Parmi les affirmations suivantes concernant les voies d'abord en nutrition parentérale, préciser la/les affirmation(s) caractérisant la voie d'abord centrale :

- A. Nutrition parentérale de durée supérieure à 1 mois
- B. Nutrition parentérale d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/l
- C. Nutrition parentérale irritante pour les vaisseaux sanguins
- D. Prévention nécessaire du risque infectieux
- E. Pose de la voie sous contrôle radiologique

QCM 19. Parmi les affirmations suivantes concernant la composition d'un mélange nutritif pour nutrition parentérale, préciser la/les affirmation(s) exacte(s) :

- A. Les apports énergétiques proviennent des acides aminés et des glucides
- B. Les besoins énergétiques de l'enfant sont inférieurs à ceux de l'adulte
- C. La répartition glucido-lipidique est de l'ordre de 70% de glucides pour 30% de lipides
- D. La taille du patient, son poids, son âge, son genre et sa fonction rénale sont pris en compte pour évaluer les besoins énergétiques.
- E. Les besoins énergétiques sont augmentés chez le grand brûlé

QCM 20. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la/les affirmation(s) exacte(s). Le remplissage vasculaire est indiqué dans :

- A. L'état de choc cardiogénique
- B. L'état de choc hypovolémique
- C. L'état de choc septique
- D. L'état de choc endotoxinique
- E. Les complications rénales de l'état de choc bactériémique

QCM 21. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la/les affirmation(s) exacte(s) :

- A. Les cristalloïdes sont contre-indiqués chez la femme enceinte
- B. Les cristalloïdes sont administrés à des volumes supérieurs à ceux des colloïdes
- C. Les colloïdes agissent plus rapidement que les cristalloïdes
- D. Les cristalloïdes sont associés à un risque potentiel anaphylactique
- E. Les dextrans sont associés à un risque potentiel hémorragique

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE L'UELC3 Internat

4^{ème} année
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

Les questions sont présentes dans un ordre différent selon les fascicules. Ce jeu de questions correspond au

JEU DE QUESTIONS B

Cette lettre est à reporter sur votre grille de réponse (première question)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ 21 QCM

A répondre sur fiche adéquate avec un feutre ou stylo bille NOIR
Attention ! Ne pas utiliser les stylos billes ou encre effaçables

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

Responsable de l'UELC3 Internat : David KRYZA

QCM 1 : quel est le jeu de question auquel vous répondez ? Voir page de garde de votre fascicule.

- A- Jeu de questions A
- B- Jeu de questions B

QCM 2 : Concernant les marqueurs biologiques de la dénutrition, quelle(s) est (sont) les réponses inexactes :

- A. La préalbumine est un marqueur plus spécifique de la dénutrition que l'albumine
- B. L'albumine est un marqueur utilisé dans le suivi de l'efficacité de la renutrition
- C. Les marqueurs biologiques de la dénutrition doivent être interprétés au regard de l'inflammation du sujet pour ne pas diagnostiquer à tort une situation de dénutrition
- D. La pré-albumine permet de diagnostiquer l'apparition d'un syndrome de renutrition inappropriée
- E. L'albumine peut être utilisée pour le dépistage de la dénutrition d'un patient cirrhotique

QCM 3 : Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) les réponses exactes :

- A. L'arginine et la glutamine sont des acides aminés de choix en immuno-nutrition qui permettent de réduire l'inflammation et d'améliorer l'immunité
- B. Un risque de renutrition inappropriée peut apparaître en cas de renutrition trop rapide et trop riche en glucides chez des sujets présentant un IMC < à 13kg/m²
- C. La prise en charge d'un patient dénutri est le plus souvent hypocalorique et hyperprotéique sauf en cas de contre-indication majeure.
- D. Un patient présentant une dénutrition modérée avec un apport supérieur à 2/3 de ces besoins se verra prescrire des compléments nutritionnels oraux pour prendre en charge sa dénutrition
- E. En cas de dénutrition, la nutrition artificielle sera privilégiée à l'enrichissement des plats ou à l'utilisation des compléments nutritionnels oraux

QCM 4 : Parmi les bactéries suivantes, quelles est (sont) celle (s) qui est (sont) appelée (s) « coliforme(s) » ?

- A. *Klebsiella*
- B. Entérocoques
- C. *Pseudomonas*
- D. *Enterobacter*
- E. *Legionella*

QCM 5 : Cocher la ou les propositions exactes concernant *Legionella pneumophila*.

- A. La température optimale de croissance est de 33°C
- B. La transmission peut se faire à la suite de toux
- C. La culture de la bactérie sur milieu de Baird-Parker
- D. La présence d'antigène urinaire permet environ 90 % du diagnostic de légionellose
- E. Les céphalosporines de 3^e génération sont généralement actives

QCM 6 : Cocher la ou les réponses exactes. L'enquête épidémiologique d'une infection par *Legionella pneumophila* se fait habituellement par l'une ou plusieurs des méthodes suivantes. La- ou lesquelles ?

- A. Spectrométrie de masse
- B. MLST
- C. Gonflement capsulaire
- D. Electrophorèse en champ pulsé
- E. Détermination du biotype

QCM 7 : Lors d'un sepsis sévère

- A. La tension artérielle peut être restaurée par des amines vasopressives.
- B. L'antibiothérapie ne doit jamais être commencée avant d'avoir prélevé les hémocultures.
- C. Une antibiothérapie probabiliste couvrant les bactéries multi-résistantes doit être prescrite.
- D. Une antibiothérapie bactériostatique, par exemple amoxicilline + gentamicine, est prescrite si l'on suspecte un streptocoque.
- E. Les hémocultures sont toujours positives.

QCM 8 : L'endocardite infectieuse (EI) du cœur gauche

- A. Est plus fréquente que l'EI du cœur droit.
- B. *S. aureus* est l'agent pathogène retrouvé le plus fréquemment dans le Monde.
- C. Atteint soit la valve aortique, soit la valve mitrale, soit les deux.
- D. Peut se manifester cliniquement par de la fièvre, un souffle cardiaque et une hypertension artérielle pulmonaire.
- E. Nécessite une antibiothérapie par voie IV.

QCM 9. A propos de l'antibiothérapie (ATB) des EI, quelle(s) est(sont) la(les) association(s) exacte(s) ?

- A. ATB probabiliste des EI sur valve native : pénicilline M + pénicilline A + gentamicine
- B. ATB probabiliste des EI sur valve prothétique après une chirurgie cardiaque récente : vancomycine + rifampicine + gentamicine
- C. Administration des bêta-lactamines par voie IV à forte posologie, 3x/jour
- D. Durée de l'ATB : généralement 6 à 8 semaines
- E. ATB probabiliste des EI à *Candida* : amphotéricine B liposomale ± flucytosine ou caspofungine

QCM 10. Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ? Au cours d'une hémolyse pathologique intra-tissulaire :

- A. La durée de vie des érythrocytes est diminuée
- B. Le taux de réticulocytes est augmenté
- C. Le VGM est diminué
- D. On note la présence d'une hémoglobinémie
- E. L'haptoglobine sérique est diminuée

QCM 11. Parmi les propositions suivantes concernant les causes des anémies hémolytiques, une seule est fausse, laquelle ?

- A. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- B. Hémoglobinopathies
- C. Accidents de transfusion sanguine
- D. Chez le nouveau-né, l'incompatibilité rhésus fœto-maternelle
- E. Carence en fer

QCM 12. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est(sont) exacte(s), concernant la sphérocytose héréditaire (Maladie de Minkowski-Chauffard) :

- A. Il s'agit d'une hémoglobinopathie
- B. Elle entraîne une anémie hémolytique héréditaire
- C. Elle induit un ictère à bilirubine libre
- D. Les crises peuvent être engendrées par la prise d'un médicament dont les métabolites sont des oxydants
- E. On observe sur le frottis des patients des fantômes d'hématies

QCM 13. Concernant les anémies hémolytiques, la ou laquelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

- A. La sphérocytose héréditaire est la 1^{ère} cause d'anémie hémolytique constitutionnelle en France
- B. L'ektacytométrie est le test de référence pour le diagnostic de la sphérocytose héréditaire
- C. L'hémoglobininurie paroxystique nocturne est diagnostiquée par la découverte de plus de 5% de cellules déficitaires en CD55 et CD59 en cytométrie en flux
- D. Le traitement de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne repose sur une thérapie ciblée par anticorps monoclonal anti-facteur 9 du complément
- E. Le déficit en G6PD est le déficit enzymatique érythrocytaire le plus répandu au monde

QCM 14. Concernant le déficit en G6PD, quelle proposition est fausse ?

- A. Il se transmet selon un mode récessif lié au sexe
- B. Certaines ethnies sont particulièrement touchées
- C. Il peut être responsable d'une neutropénie lors de la prise de certains médicaments
- D. Le diagnostic biologique est fondé sur le dosage de l'activité de la G6PD érythrocytaire
- E. L'ingestion de certains aliments déclenche des accidents hémolytiques aigus

QCM 15. Concernant la myélémie, la ou laquelle(s) de ces propositions est (sont) exacte(s) ?

- A. Correspond à la présence de précurseurs médullaires dans le sang circulant
- B. Est souvent retrouvée en cas d'infection bactérienne sévère
- C. Peut être observée après une hémolyse
- D. Est toujours réactionnelle, donc bénigne
- E. Est associée à un syndrome mononucléosique

QCM 16. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la/les affirmation(s) exacte(s) :

- A. La nutrition entérale est contre-indiquée chez le nouveau-né.
- B. La nutrition parentérale est contre-indiquée chez le nouveau-né.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale est possible
- D. La nutrition parentérale peut être réalisée dans les situations cliniques de mise au repos complet du tube digestif
- E. Les risques infectieux liés à la nutrition entérale sont inférieurs à ceux liés à la nutrition parentérale

QCM 17. Parmi les affirmations suivantes concernant les voies d'abord en nutrition parentérale, préciser la/les affirmation(s) caractérisant la voie d'abord centrale :

- A. Nutrition parentérale de durée supérieure à 1 mois
- B. Nutrition parentérale d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/l
- C. Nutrition parentérale irritante pour les vaisseaux sanguins
- D. Prévention nécessaire du risque infectieux
- E. Pose de la voie sous contrôle radiologique

QCM 18. Parmi les affirmations suivantes concernant la composition d'un mélange nutritif pour nutrition parentérale, préciser la/les affirmation(s) exacte(s) :

- A. Les apports énergétiques proviennent des acides aminés et des glucides
- B. Les besoins énergétiques de l'enfant sont inférieurs à ceux de l'adulte
- C. La répartition glucido-lipidique est de l'ordre de 70% de glucides pour 30% de lipides
- D. La taille du patient, son poids, son âge, son genre et sa fonction rénale sont pris en compte pour évaluer les besoins énergétiques.
- E. Les besoins énergétiques sont augmentés chez le grand brûlé

QCM 19. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la/les affirmation(s) exacte(s). Le remplissage vasculaire est indiqué dans :

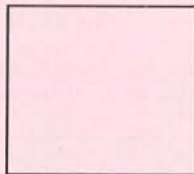
- A. L'état de choc cardiogénique
- B. L'état de choc hypovolémique
- C. L'état de choc septique
- D. L'état de choc endotoxinique
- E. Les complications rénales de l'état de choc bactériémique

QCM 20. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la/les affirmation(s) exacte(s) :

- A. Les cristalloïdes sont contre-indiqués chez la femme enceinte
- B. Les cristalloïdes sont administrés à des volumes supérieurs à ceux des colloïdes
- C. Les colloïdes agissent plus rapidement que les cristalloïdes
- D. Les cristalloïdes sont associés à un risque potentiel anaphylactique
- E. Les dextrans sont associés à un risque potentiel hémorragique

QCM 21 : Concernant la dénutrition, quelle(s) est (sont) les réponses exactes :

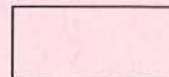
- A. La dénutrition est responsable d'une perte de masse grasse qui peut être évaluée pour participer au diagnostic de l'état nutritionnel
- B. L'anorexie primaire est une cause de dénutrition principalement endogène
- C. La dénutrition est responsable d'une atrophie de la muqueuse digestive qui induit une malabsorption elle-même responsable d'une majoration des diarrhées qui entretiennent la malabsorption et la dénutrition initialement présente
- D. Un patient dénutri présente une diminution de son risque de morbi-mortalité par rapport à un sujet non dénutri
- E. Les index nutritionnels servent à définir le seuil de dénutrition en se basant bien souvent sur une combinaison de résultats de paramètres biologiques et anthropométriques



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC3 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat

DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 1

Note



Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 8

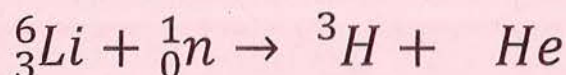
UELC3 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : David Kryza

Exercice de Biophysique

Le tritium ${}^3\text{H}$ est un isotope radioactif de l'hydrogène obtenu par bombardement d'une cible de lithium ${}^6\text{Li}$ par des neutrons. Sa période est $T = 12,3$ ans.

- 1) Compléter les trois cases vides dans l'équation de formation du tritium ci-dessous :



- 2) Ecrire l'équation de transformation du tritium sachant qu'il s'agit d'une transformation isobarique de type β^- et que le noyau Y formé est à l'état fondamental. Préciser la nature du noyau Y.

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

$Z = 2$: hélium

$Z = 3$: lithium

$Z = 4$: béryllium

- 3) Calculer, en keV, l'énergie maximale du β^- émis.

On donne : la masse de l'atome de tritium $M({}^3\text{H}) = 3,0160492 \text{ u}$
la masse de l'atome de Y $M(\text{Y}) = 3,0160293 \text{ u}$

- 4) Quelle est la probabilité (exprimée en pourcentage) pour qu'un noyau de tritium se transforme pendant l'année ?

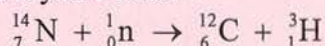
- 5) Soit une source de tritium d'activité égale à 1,00 MBq.

a) Quelle masse de tritium correspond à cette activité ?

b) Au bout de combien de périodes l'activité de la source devient-elle inférieure à 50,0 kBq ? Donner le résultat avec 3 chiffres significatifs.

-9-

- 6) Le tritium est produit dans la haute atmosphère par réaction entre un neutron rapide du rayonnement cosmique et un noyau d'azote :



Il est transporté par la pluie à la surface de la terre où on le retrouve sous forme d'eau tritiée, avec une activité volumique constante au cours du temps. On suppose que toutes les autres sources de tritium sont négligeables.

On mesure dans une bouteille de vin vieux (qui a été conservée bouchée) une activité due au tritium 13 fois plus faible que celle d'un vin d'aujourd'hui. Déduire de ces données l'âge (en années) du vin vieux. Donner le résultat avec 3 chiffres significatifs.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC3 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre automne

1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 2

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 8

UELC3 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : Christelle Machon

Exercice de Chimie Analytique

Question 1

En trois lignes maximum, donnez une définition d'un acide et d'une base.

Question 2

On pèse 87 mg de dihydrogénophosphate de potassium (KH_2PO_4) et 53 mg d'hydrogénophosphate de sodium (Na_2HPO_4). Les poudres pesées sont ensuite mises en solution dans 20 ml d'eau. La solution obtenue est appelée solution 1.

Calculez le pH de la solution 1.

Question 3

On ajoute 9 ml d'hydroxyde de sodium (NaOH) de concentration 0,1 mol/l à la solution 1. La solution obtenue est appelée solution 2.

Calculez le pH de la solution 2.

Rq : on considère que la base forte réagit d'abord avec le composé le plus acide du couple acide/base.

Question 4

Calculez la molarité de la solution 2.

Données :

Masses molaires :	K = 39 g/mol	Na = 23 g/mol	H = 1 g/mol
	P = 31 g/mol	O = 16 g/mol	
$\text{pKa} (\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 2,15$	$\text{pKa} (\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}) = 7,20$	$\text{pKa} (\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}) = 12,42$	

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC3 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre automne

1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 8

UELC3 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : Magali Bolon

Exercice de pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques d'un médicament M administré par perfusion intraveineuse ou par bolus intraveineux sont données dans le tableau ci-dessous. Le médicament suit une cinétique à un compartiment.

Temps (h)	Concentration en mg/L (bolus IV 1 mg/kg)	Concentration en mg/L (perfusion IV 0.2mg/kg/h)
0	10.0	0
2	6.7	3.3
4	4.5	5.5
6	3.0	7
8	2.0	8
10	1.35	8.6
12		9.1
18		9.7
24		9.9

Question 1 : Calculer la constante d'élimination

Question 2 : Calculer le volume de distribution

Question 3 : Ecrire l'équation des concentrations en fonction du temps pour chaque administration

Question 4 : Pour la perfusion intraveineuse, au bout de combien de temps aura-t-on atteint 95% de la concentration à l'équilibre ?

Question 5 : Calculer la concentration plasmatique obtenue 4 heures après l'administration d'un bolus IV de 1mg/kg suivi d'une perfusion à la vitesse de 0.2 mg/kg/h ?

Question 6 : Le clinicien souhaite augmenter la concentration cible à 12 mg/L. Quelle doit-être la nouvelle vitesse de perfusion ? A quelle condition peut-on faire ce calcul ? Au bout de combien de temps le clinicien pourra-t-il déterminer la concentration plasmatique pour vérifier que la concentration cible est atteinte ?

Question 7 : Sachant que le médicament est complètement éliminé par voie rénale et que la liaison aux protéines plasmatiques est de 10%, déterminer le mécanisme d'excrétion rénale chez un individu de 70kg dont la fonction rénale est normale. L'administration concomitante de probénécide aura-t-elle une influence sur les concentrations en médicament M ? Justifiez votre réponse.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC Toxicologie générale

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC de toxicologie générale

DFGSP3 et DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

8 QROCs

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 3

Questions de FOUILLET Bruno

UELc Toxicologie générale
Pr PAYEN GAY Léa et Dr FOUILLET Bruno

1- Différences entre Danger et Risque ?

2- Pollution de l'air aux Particule fines :

2.1. Définition des Particules fines ?

2.2. Quelle est leur principale source ?

2.3. Quels sont leurs effets sur la santé humaine ?

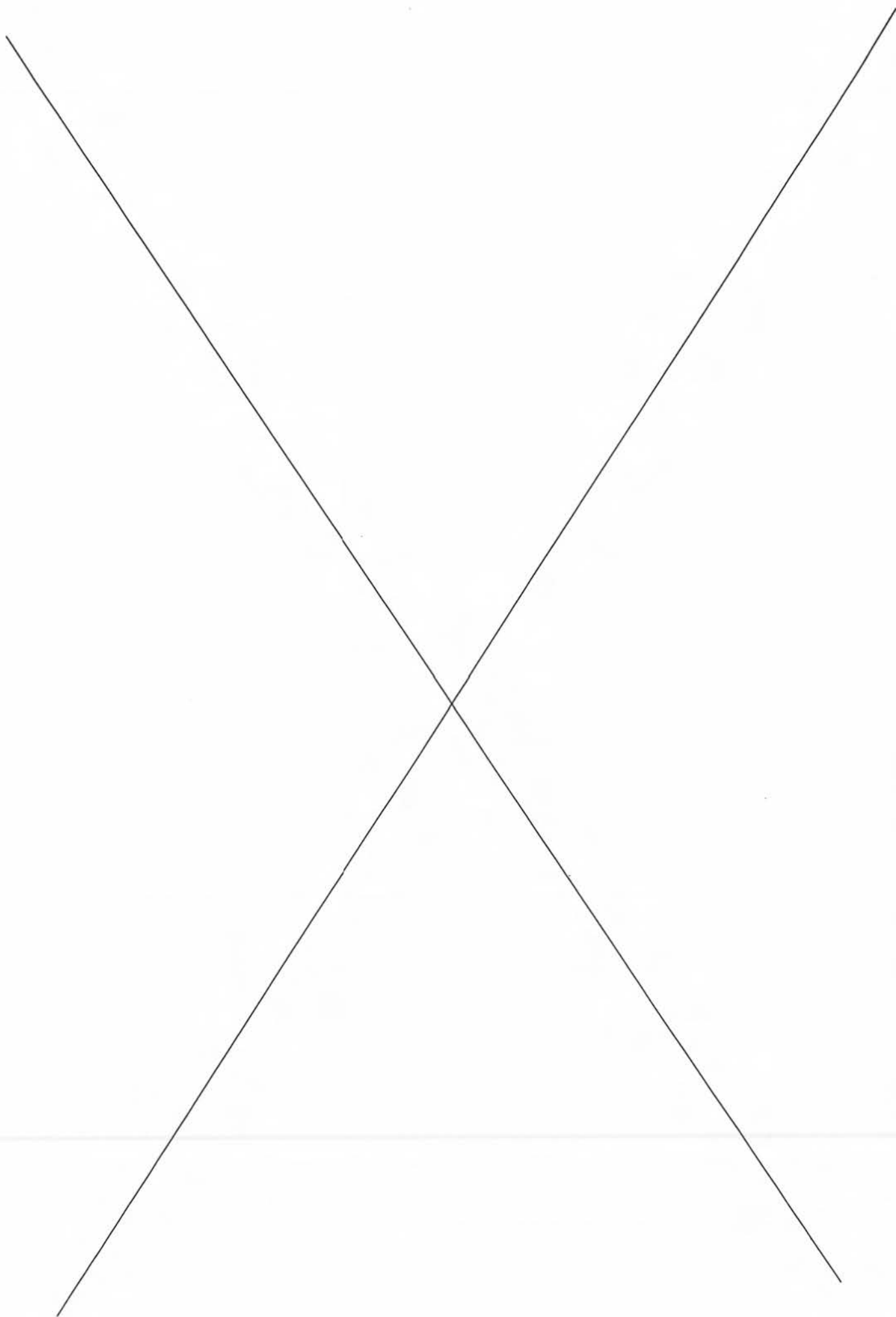
2.4. Précisez les populations sensibles ?

3. Les perturbateurs endocriniens

3.1. Comment une substance peut perturber le système endocrinien ?

3.1. Les perturbateurs endocriniens suivent-ils la définition de Paracelse « c'est la dose qui fait le poison » ? Justifiez ?

3.2. Citer 4 pathologies induites par l'exposition à un perturbateur endocrinien ?



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Toxicologie générale**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC de toxicologie générale

DFGSP3 et DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

3 questions : **1 ; 2.1 ; 2.2**

Note

Calculatrice : non autorisée

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait **5** pages numérotées de 1 à 5*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de **3** fascicule(s) numéroté(s) de **1 à 3***

Questions de GUITTON Jérôme

UELC Toxicologie générale
Pr PAYEN GAY Léa et Dr FOUILLET Bruno

Question 1.

Pour chacune des familles de composés, vous choisirez un exemple de substances et vous répondrez aux questions pour la substance que vous avez choisie. (Ne pas répondre dans le tableau).

Famille de composés	Substance choisie	Formation	Aliment(s) conduisant à l'exposition	Principales toxicités
Pesticides		xxxxxxxxx		
Mycotoxines				
Composés néoformés				
Composés inorganiques		xxxxxxxxx		

Question 2.

Un industriel souhaite estimer l'impact sur le milieu aquatique de deux médicaments : VER-1 et POIS-2.

Tableau 1: Propriétés écotoxiques du VER-1 et de POIS-2

Propriétés écotoxiques	VER-1	POIS-2
CE50 algue (mg/L)	13	
CE50 invertébré (mg/L)	0,0005 (essai sur insecte)	0,0341(essai sur insecte)
CE50 poisson (mg/L)	0,0041	211
NOEC algue		10
NOEC invertébré (mg/L)	6.10^{-5} (essai sur insecte)	0,002 (essai sur insecte)
NOEC poisson (mg/L)	0,021	9,02

Tableau 2 : Facteur de sécurité

Résultats de tests validés	Facteur de sécurité
Au moins un test de toxicité aiguë pour chacun des trois niveaux trophiques (CE50 sur poissons, daphnies, algues)	1 000
Un test de toxicité long terme (NOEC sur daphnies ou poissons)	100
Deux tests de toxicité long terme (NOEC) pour des espèces représentant deux niveaux trophiques (poissons et/ou daphnies et/ou algues)	50
Trois tests de toxicité long terme (NOEC) pour des espèces représentant trois niveaux trophiques (poissons, daphnies, algues)	10

Question 2.1. En vous basant sur leurs propriétés écotoxiques (tableau 1), déterminez (en justifiant) pour lequel de ces deux composés l'usage vous semble moins nocif à l'égard des écosystèmes aquatiques.

Question 2.2. En vous aidant du tableau 2 et de la formule ci-dessous, calculez la PNEC du VER-1 et de POIS-2. Justifiez vos calculs.

Formule de la : $PNEC = \text{CE50 (la plus basse) ou NOEC (la plus basse)} / \text{facteur de sécurité}$

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC Toxicologie générale

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC de toxicologie générale

DFGSP3 et DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre automne

Session initiale

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

1 question

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 3 pages numérotées de 1 à 3

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 3

Questions de PAYEN Léa

**UELc Toxicologie générale
Pr PAYEN GAY Léa et Dr FOUILLET Bruno**

Décrire la toxicité oculaire des acides et proposer des moyens expérimentaux pour mettre en évidence l'effet corrosif au niveau oculaire.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Biophysique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : David KRYZA

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

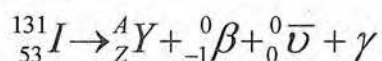
Le 26 avril 1986 un réacteur de la centrale nucléaire de Tchernobyl s'emballe et explose. Le panache ainsi rejeté dans l'atmosphère a disséminé des radionucléides importants sur le plan sanitaire tels que l'iode 131 et le césium 137.

Données :

- constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- 1 an = 365,25 jours
- numéro atomique de quelques éléments :

Z	51	52	53	54	55	56
Symbole	Sb	Te	I	Xe	Cs	Ba
Nom	antimoine	tellure	iode	xénon	césium	baryum

L'iode 131 est un émetteur β^- de période radioactive $T = 8,0$ jours qui se désintègre selon l'équation :



Y représente le noyau formé dans son état fondamental.

Question 1

- a) Préciser le nombre de masse A, le numéro atomique Z et le nom du noyau Y.
- b) Calculer, en MeV, l'énergie cinétique maximale emportée par le rayonnement β^- . On donne les masses des atomes et l'énergie $E_\gamma = 0,364 \text{ MeV}$ du rayonnement γ émis lors du retour à l'état fondamental du noyau Y. $M({}^{131}\text{I}) = 130,906114 \text{ u}$ et $M({}^A\text{Y}) = 130,905072 \text{ u}$
- c) Calculer la constante radioactive λ en j^{-1} , de l'iode 131. Donner sa signification physique.
- d) L'activité de l'iode 131 rejeté lors de l'explosion de Tchernobyl est évaluée à $A_0 = 1,76 \cdot 10^9 \text{ GBq}$. Au bout de combien de jours cette activité est-elle devenue inférieure à 1 Bq ?

Question 2

Le césium 137 est également un émetteur β^- mais de période radioactive $T = 30,1$ ans. La contamination des sols à la suite de l'explosion est principalement due à ce radionucléide. Selon le comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements atomiques (UNSCEAR), une surface d'aire $S = 10\,000 \text{ km}^2$ de territoire de l'ex-Union Soviétique a été contaminée en 1986 avec du césium 137 produisant une radioactivité surfacique de $555 \text{ kBq} \cdot \text{m}^{-2}$.

- a) Calculer le nombre de noyaux de césium 137 qui correspondent à une activité de 555 kBq.

- b) Calculer la masse, en kg, de césium 137 qui a été déposée sur les territoires contaminés de l'ex-Union Soviétique d'aire $S = 10\,000\text{ km}^2$.
- c) Si on suppose que la décroissance radioactive est la seule cause de décontamination et qu'il n'y a pas de nouvel apport de césium 137, au bout de combien d'années la radioactivité surfacique des territoires contaminés passera-t-elle de 555 kBq.m^{-2} à 37 kBq.m^{-2} , limite inférieure de contamination selon l'UNSCEAR.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Magali LARGER

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Un médicament est administré à un patient normorénal à la dose de 50 mg en intraveineuse bolus. Les concentrations 1h et 12h après l'administration sont de 2.04 mg/L et 0.22 mg/L respectivement. Le médicament suit une cinétique à 1 compartiment. La liaison aux protéines plasmatiques est de 70%. 20 mg de médicaments sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Question 1 : Tracer l'allure de la courbe concentration en fonction du temps que l'on aurait obtenue sur papier semi logarithmique.

Question 2 : Ecrire l'équation concentration en fonction du temps correspondant à cette administration.

Question 3 : Calculer la demi-vie d'élimination.

Question 4 : Calculer le volume de distribution.

Question 5 : Calculer la clairance d'élimination

Question 6 : Quel est le mécanisme d'excrétion rénal du médicament chez ce patient ?

Question 7 : Quel(s) paramètre(s) peut (peuvent) avoir une influence sur la clairance hépatique du médicament. On considérera que le débit sanguin hépatique du patient est de 72L/h.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Chimie Analytique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Lars Peter JORDHEIM

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Nous avons à disposition les solutions aqueuses suivantes :

- Acétate de sodium (CH_3COONa) à 0,55 mol/l ($pK_a (\text{CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-) = 4,76$)
- Acide chlorhydrique (HCl) à 0,95 mol/l
- Acide sulfurique (H_2SO_4) à 1,00 mol/l
- Hydroxyde de sodium (NaOH) à 0,91 mol/l
- Hydroxyde de potassium (KOH) à 1,02 mol/l
- Eau distillée

- Calculer le pH de la solution d'acétate de sodium.
- Indiquer la solution ou les solutions que vous pouvez utiliser pour faire une solution tampon à partir de la solution d'acétate de sodium à pH 4,24.
- Décrire deux façons de fabriquer 100 ml d'une solution tampon à pH 4,24 en utilisant 15 ml de la solution d'acétate de sodium et les solutions à disposition.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

Note

Calculatrice autorisée

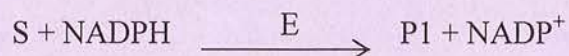
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Anthony FOURIER

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

L'enzyme E intervient dans la réaction enzymatique suivante :



L'évolution de la vitesse initiale, mesurée par la consommation du NADPH exprimée en variation d'absorbance ($\Delta\text{DO}/\text{min}$) à 340 nm en fonction de concentrations croissantes en NH_4^+ est représentée par les valeurs ci-dessous :

S (mmol/L)	$\Delta\text{DO}/\text{min}$
1	0.14
2	0.26
8	0.65
20	0.93

Le coefficient d'extinction molaire du NADPH à 340 nm est de $6300 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ et la longueur de la cuve de mesure est de 1 cm.

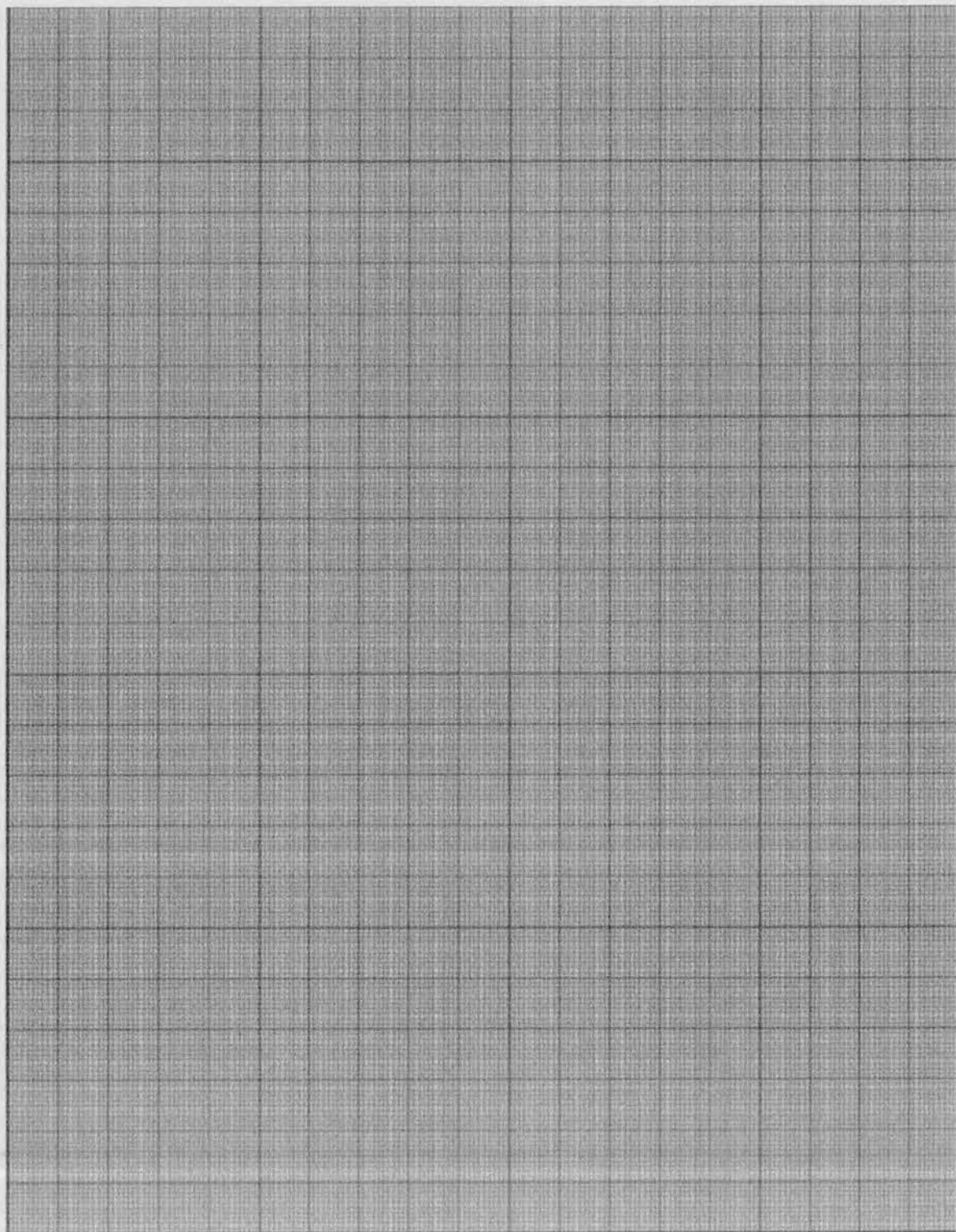
Question 1

A partir des conditions expérimentales données dans l'énoncé et de la loi de Beer Lambert, quelle est la vitesse initiale mesurée pour une concentration de substrat égale à 1 mmol/L ?

Pour une concentration de substrat égale à 8 mmol/L ?

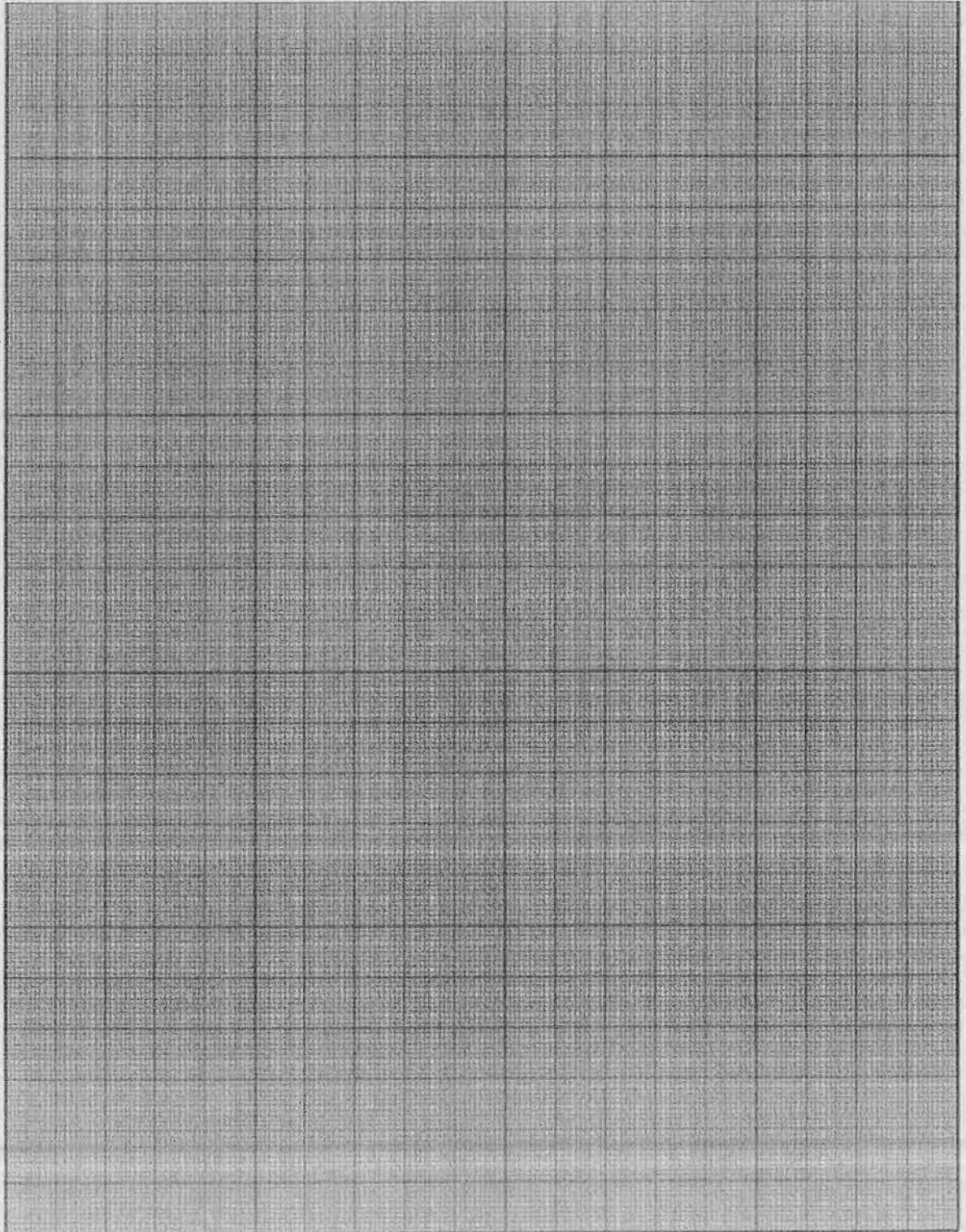
Question 2

Déterminez graphiquement les paramètres K_m et V_{max} du couple S / E à l'aide de la représentation de Lineweaver-Burke.



Question 2

Déterminez graphiquement les paramètres K_m et V_{max} du couple S / E à l'aide de la représentation de Lineweaver-Burke.



Question 3

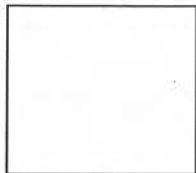
La constante catalytique (k_{cat}) de l'enzyme E est de 100/min. Quelle est la définition de la constante catalytique ? Quelle était la concentration de l'enzyme E dans les conditions opératoires ?

Question 4

Un inhibiteur I est ajouté dans le milieu réactionnel à la concentration $I = 3 \cdot 10^{-5}$ mol/L et des nouvelles séries de mesure sont réalisées.

En présence de l'inhibiteur I, on retrouve un $K_m \text{ app} = 8.80$ mmol/L et une $V_{\text{max app}} = 1.5 \cdot 10^{-4}$ mol/L/min.

De quel type d'inhibiteur s'agit-il ? Justifiez votre réponse.



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Épreuve de : UELC PED

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



ÉPREUVE DE PHARMACIENS ET PAYS EN DÉVELOPPEMENT

UELC
Année 2016-2017

Semestre automne
1^{ère} Session

DUREE DE L'ÉPREUVE : 1 h

Ce fascicule comprend :

- 7 questions rédactionnelles

Note



Calculatrice : non autorisée
Documents : non autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC Pharmaciens et pays en développement

Responsable : S. AZZOUZ-MAACHE

Enseignant(s) de l'UE : S. AZZOUZ-MAACHE, J. GOUDABLE, A. DOLEANS-JORDHEIM,

Question 1 : quels sont les différents moyens de rendre de l'eau trouble potable ?

Ne rien écrire dans ce cadre

Question 2 : Expliquez les interrelations métaboliques entre dénutrition et infection.
Quelles en sont les conséquences ?

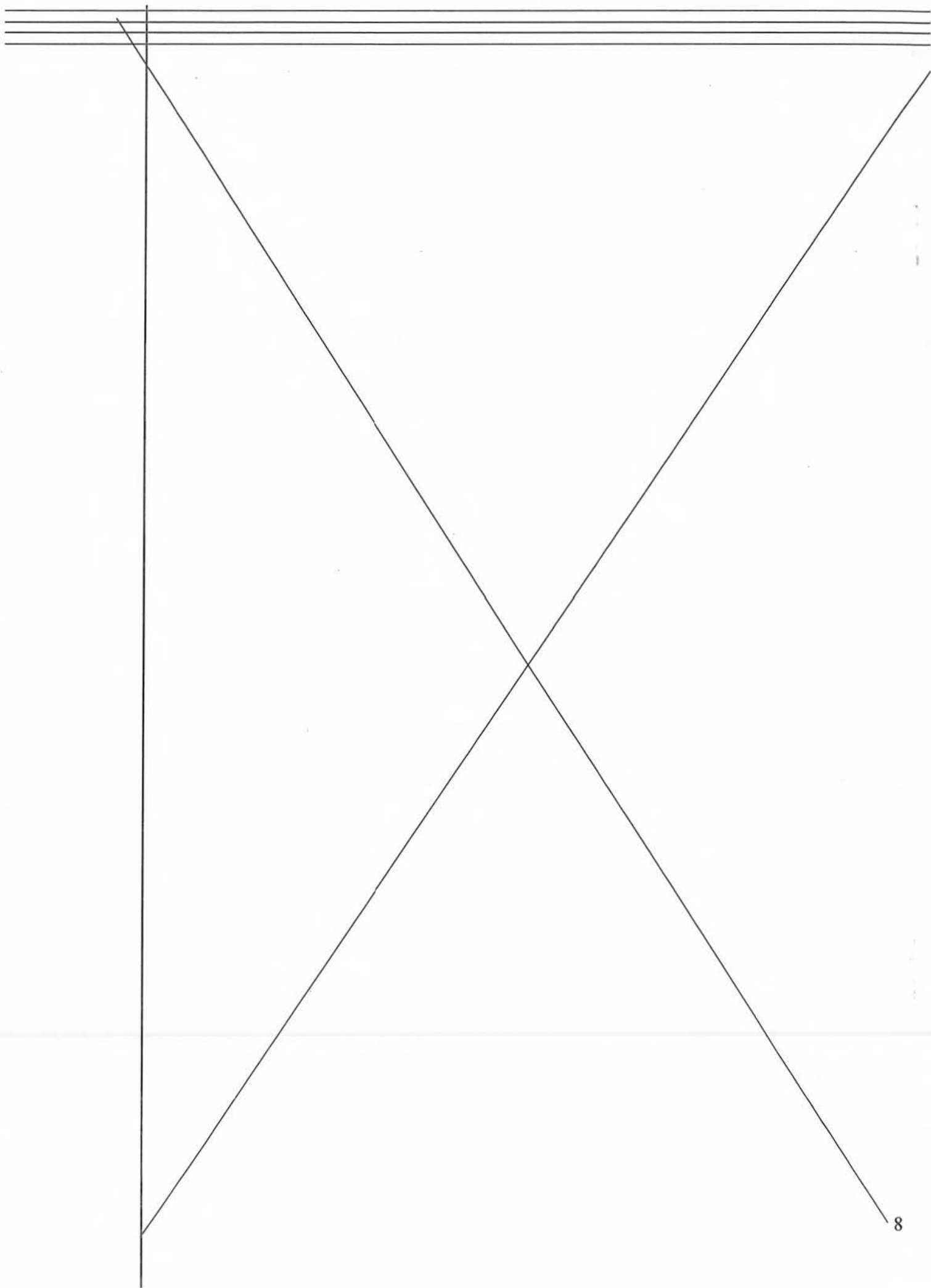
Question 3 : Différents accords internationaux, vus en cours, ont eu pour objectif d'améliorer les problèmes de santé dans les pays en développements, discutez les principes de ces accords en abordant les problèmes de santé dans ces pays.

Question 4 : les médicaments contrefaits constitue un marché fructifiant dans les pays en développement, quelles sont les raisons de ce phénomène, et quels en sont les dangers sur la population ?

Question 5 : Pourquoi les médecines traditionnelles sont largement utilisées dans les pays en développement ? Quels sont les problèmes d'une mauvaise utilisation de ce type de médecine?

Question 6: Le docteur Vincent Jamonneau vous a parlé durant son intervention d'une maladie parasitaire, quelle est cette maladie, quel est son vecteur et quel est l'agent pathogène en cause? Quelles sont les méthodes de lutte que le docteur Jamonneau vous a détaillé, et quels sont les problèmes rencontrés par lui et son équipe?

Question 7 : Le péril fécal représente un énorme problème de santé public dans les pays en voie de développement. En vous appuyant sur des exemples de micro-organismes cités en cours, indiquez des moyens de traitements et de prévention de cette problématique aussi bien pour les habitants de ces pays que pour les voyageurs s'y rendant.



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines

DFGSP2
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale
Fascicule n°1

DUREE DE L'EPREUVE : 1 h

Ce fascicule comprend les QROC de Mme Touillaud et Mme Donini

Note

Calculatrice : (non autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

UELCL Facteurs environnementaux et pathologies humaines
Responsables : D. Blaha et P. Cohen

Sujet n°1 :

Question n°1 : Quelles sont les quatre types d'activité physique utilisés qui permettent d'évaluer l'activité physique d'une population ? (1 point)

.....

.....

.....

.....

Question n°2 : Présenter deux méthodes permettant d'évaluer les apports nutritionnels d'une population et, pour chacune, un avantage et un inconvénient méthodologique (1 point).

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Question n°3 : Commenter la phrase suivante : « Le thé vert et le curcuma font partie des aliments anti-cancer » (1 point).

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

[illegible]

Décrivez le rôle des microARNs en cancérologie :

This image shows a full page of primary-ruled paper. It features multiple sets of horizontal dashed lines for writing, separated by a single solid horizontal line in the center. The paper is otherwise blank, with no text or markings.

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines, typical of primary school writing paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Question n°2 : Indiquez, comment les facteurs environnementaux peuvent modifier l'expression des microARNs (2 points)

This image shows a full page of white paper with horizontal dashed lines, typical of primary school writing paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines

DFGSP2
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale
Fascicule n°2

DUREE DE L'EPREUVE : 1 h

Ce fascicule comprend les QROC de M. Fouillet et Mme Rodriguez Nava

Note

Calculatrice : (non autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

UELCL Facteurs environnementaux et pathologies humaines
Responsables : D. Blaha et P. Cohen

Sujet n°1 : Pollution de l'air à l'ozone

- 1.1. Quelle est la principale source d'ozone atmosphérique ? (1 point)**
- 1.2. Lors d'un pic de pollution quels sont ses effets sur la santé humaine ? (1 point)**
- 1.3. Précisez les populations sensibles (0.5 point)**

2. L'ozone stratosphérique (> 10km d'altitude)

2.1. Quel est son rôle ? (1 point)

2.2. Citez les composés qui le détruisent ? (0.5 point)

2.3. Quelles sont les conséquences sanitaires chez l'homme de la diminution de la couche d'ozone ? (1 point)

Sujet n°2 :

1. Le milieu terrestre est un réservoir majeur de biodiversité microbienne. Donner quelques exemples de microflore présente dans cet environnement. (0,5 points)

2. Quelles sont les techniques les plus appropriées pour étudier la biodiversité du sol ? (1 point)

3. Les activités humaines ont appauvri les sols en matières organiques et en éléments minéraux. Indiquer les conséquences et les principaux polluants engendrés. (1 point)

4. Qu'est qu'un pesticide ? Quelles sont les conséquences pour l'environnement ? (1,5 points)

5. Quels sont les mécanismes d'acquisition de la résistance des bactéries aux antibiotiques ? (1 point)

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Complémentaire de M1-1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Complémentaire de M1-1

DFGSP2
Année 2016/2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 1)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

➤ 11 QROC

L'article est distribué en parallèle.

Note

Calculatrice autorisée
Dictionnaire français/anglais « papier » autorisé
Aucun autre document autorisé
Surligneurs autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule numéroté(s) de 1 à 1

Nom de l'UELC Complémentaire de M1-1
Nom du responsable-enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil

Question 1 : Quels sont les objectifs de cette étude ?

Question 2 : De quel type d'étude s'agit-il ?

Question 3 : Quels patients ont été inclus dans l'étude ?

Question 4 : L'indication de prescription du paracétamol n'a pas été colligée. Est-ce selon vous une information pertinente qui aurait dû être colligée ? Justifiez votre réponse.

Question 5 : Quelle est la posologie supra thérapeutique de paracétamol prise en compte dans cette étude ?

Question 6 : Vous semble-t-il pertinent de confronter « les risques de prescription de paracétamol à posologie suprathérapeutique aux risques avérés par les doses réellement administrées » ? Comment cela a-t-il été réalisé ?

Question 7 : Comment pouvez-vous justifier entre autres, que l'âge médian des patients était de 83 ans ? Que cela signifie-t-il ?

Question 8 : Précisez les 3 services où :

(i) la prescription de paracétamol est la plus importante ? (vous les indiquerez dans l'ordre décroissant en précisant les ratios par rapport au nombre d'ordonnances)

(ii) la prescription de paracétamol à posologie supra-thérapeutique est la plus importante ? (vous les indiquerez dans l'ordre décroissant en précisant les ratios par rapport au nombre d'ordonnances de paracétamol)

Question 9 : Les prescriptions de paracétamol à posologie supra thérapeutique selon les critères de surdose prises en compte dans cette étude concernaient réellement combien de patients ?

Question 10 : L'étude répond-elle aux questions posées ?

Question 11 : Quelles sont selon les auteurs les différentes mesures permettant de limiter les surdoses en paracétamol, tant au niveau officinal qu'au niveau hospitalier ?



Disponible en ligne sur

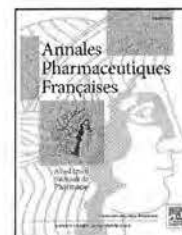
ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Impact du pharmacien clinicien à l'hôpital pour prévenir les posologies supra-thérapeutiques du paracétamol[☆]



Clinical pharmacist influence at hospital to prevent overdosed prescription of acetaminophen

F. Viguié*, C. Roessle, L. Zerhouni, A. Rouleau, C. Benmelouka, A. Chevallier, F. Chast, O. Conort

Service de pharmacie clinique, hôpitaux universitaires Paris-Centre, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Reçu le 23 novembre 2015 ; reçu sous la forme révisée le 22 mars 2016 ; accepté le 23 mars 2016

Disponible sur Internet le 25 avril 2016

MOTS CLÉS

Pharmacien clinicien ;
Paracétamol ;
Intervention pharmaceutique ;
Posologie supra-thérapeutique ;
Bon usage du médicament

Résumé

Objectifs. — Selon les recommandations de bon usage, la posologie du paracétamol est de 60 mg/kg/j avec un maximum de 3 g/j chez l'adulte de poids inférieur à 50 kg ou présentant certains facteurs de risque. L'objectif de notre étude a été d'apprécier la mise en application de ces recommandations et l'impact éventuel sur le bilan hépatique d'une posologie supra-thérapeutique.

Méthodes. — Il s'agit d'une étude sur un jour donné dans 9 services. Les caractéristiques patients, la posologie de paracétamol, la dose administrée journalière, le terrain physiopathologique, les marqueurs d'insuffisance hépatique ont été colligés.

Résultats. — Sur 542 prescriptions analysées, 343 ordonnances contenaient du paracétamol. Sur une population d'un âge médian de 81 ans, un tiers des patients avaient un poids inférieur à 50 kg. Les prescriptions de paracétamol à posologie supra-thérapeutique par rapport au poids n'ont concerné que 14% des patients et 17% si on incluait le terrain physiopathologique. La présence de pharmaciens dans les services a été plus efficace que l'utilisation de protocoles informatiques limitant la posologie à 3 g/j ou qu'une validation pharmaceutique à distance des services de soins pour limiter le risque de surdose au paracétamol. Selon le relevé des administrations, seuls 4 sur 49 patients ont reçu des posologies supérieures à 60 mg/kg/j avec un faible retentissement sur le bilan hépatique.

[☆] Cet article a fait l'objet d'une communication lors du 35^e congrès de pharmacie hospitalière APHF qui s'est déroulé à Paris en novembre 2013 (« Évaluation de la prescription du paracétamol chez le sujet âgé »).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : florent.viguiere@aphp.fr (F. Viguiere).

KEYWORDS

Clinical pharmacist;
Acetaminophen;
Pharmaceutical
interventions;
Supra-therapeutic
dosing of
acetaminophen;
Drug safety;
Audit;
Guidelines

Conclusion. — La présence pharmaceutique continue dans les services de soins a constitué la mesure la plus efficace pour assurer une mise en application effective de ces recommandations. © 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Objectives. — The recommended daily dose of acetaminophen is limited to 60 mg/kg/day with a maximum of 3 g daily dose in adults weighing less than 50 kg or in patients undergoing certain risk factors. This study aimed at assessing the fulfillment of those recommendations and the possible impact on the liver dysfunction at supra-therapeutic doses of acetaminophen.

Methods. — This study was performed one day in 9 services. Patients characteristics, acetaminophen dose, daily dose administered, physiopathological aspects, markers of liver damage were collected.

Results. — Among 542 prescriptions analyzed, 343 of them contained acetaminophen. The median age of patients studied was 81 years and one third weighed less than 50 kg. The main risk factor of supra-therapeutic prescriptions was the lack of dose acetaminophen based on weight with 14% patients concerned and this risk raised at 17% when the pathophysiological conditions were included. The presence of pharmacists in medicals departments was more effective than the use of informatics programs limiting the dose systematically to 3 g/day, or a distant pharmaceutical validation from care services to reduce the risk of acetaminophen overdose. According to the statement of administrations, only 4 of 49 patients received doses above 60 mg/kg/day with a low impact on liver function tests.

Conclusion. — The continuous presence in pharmaceutical care services was the most effective measure to ensure effective implementation of acetaminophen recommendations.

© 2016 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le problème de l'intoxication aiguë au paracétamol, pour des doses supérieures à 120 mg/kg voire à 75 mg/kg en cas d'alcoolisme, est un problème décrit et bien connu des professionnels de santé [1]. Si les mécanismes physiopathologiques de l'hépatotoxicité aiguë semblent bien acquis paradoxalement les conditions de survenue d'hépatites à des doses infra-thérapeutiques, thérapeutiques, voire supra-thérapeutiques (prescription de 4 g/j de paracétamol pour un poids inférieur à 50 kg) restent encore mal établies [2–9]. Les tentatives de suicide ne sont pas les seules explications du surdosage au paracétamol, pour moitié les hépatites médicamenteuses étaient le fait d'un mésusage selon Larson et al. [10]. Ce constat de surdose chronique fait l'objet de nombreuses publications, mais contrairement à l'intoxication aiguë, les auteurs font état de difficultés pour limiter ce problème. Ce dernier est d'ampleur internationale et arrive au top du palmarès des interventions pharmaceutiques (I.P.) avec 4,6% au Danemark selon l'étude de Kjeldsen et al. ou 5,3% des I.P. en France dans l'étude de Bedouch et al. [11,12]. Une sous-estimation et/ou une méconnaissance du potentiel toxique du paracétamol, perçu comme l'antalgique le plus sûr par les prescripteurs et les patients eux-mêmes, sont régulièrement avancées [13,14,5]. L'utilisation concomitante de paracétamol en association avec d'autres antalgiques

contenant du paracétamol est une autre source de surdosage. Ce risque serait d'ailleurs significativement diminué si la quantité de paracétamol était limitée à 325 mg dans ces associations [13–15]. Enfin, le fait d'être une femme et la recherche soulagement des douleurs ostéoarticulaires sont présentés comme étant également des situations à plus grand risque de surdosage [14]. Les nombreuses publications sur le sujet ont cependant défini une surdose ou une dose supra-thérapeutique comme étant toutes posologies supérieures à 4 g/j [2,9,10,12,14–16] or selon les recommandations de l'ANSM la dose journalière est de 15 mg/kg par prise en 4 fois par jour (soit 60 mg/kg/j) sans dépasser 3 g/j chez les patients dont le poids est inférieur à 50 kg et/ou pour certains profils physiopathologiques (insuffisance rénale, dénutrition, alcoolisme) [17,18].

Notre étude s'intéresse donc à évaluer, en milieu hospitalier, le niveau de prescriptions en surdose de paracétamol par rapport aux recommandations ANSM et celles du Martindale® et son retentissement sur les fonctions hépatiques en cas d'administrations avérées.

Par ailleurs, la stratégie du libre accès à certains médicaments dans les pays anglo-saxon questionne très fréquemment le monopole pharmaceutique, voire le rôle du pharmacien, en France. Pourtant, la limitation du nombre de surdosage au paracétamol illustre l'action préventive du pharmacien en tant que professionnel de santé. La dispensation en officine de ville associée à un conditionnement

limité à 8 g comptent bien évidemment dans la moindre intoxication volontaire ou non au paracétamol, mais on ne peut ignorer le conseil pharmaceutique dans la sécurisation d'utilisation de ce médicament [19]. Nous avons donc regardé l'impact éventuel du pharmacien hospitalier en évaluant le nombre, la qualité des interventions pharmaceutiques émises pour limiter ce problème.

Méthode

C'est une étude prospective bicentrique (hôpital Cochin/hôpital Broca), réalisée un jour donné, à partir d'une cohorte de 542 patients. L'ensemble des pharmaciens ont analysé les prescriptions informatiques (logiciel Actipidos®) dans 9 services cliniques: deux en chirurgie et sept en médecine (chirurgie digestive, chirurgie orthopédique, gastro-entérologie, hématologie/oncologie, gériatrie, médecine interne, pneumologie, rhumatologie). Parmi ces services, quatre (cardiologie, médecine interne, pneumologie et rhumatologie) bénéficiaient en plus d'une présence pharmaceutique quotidienne par l'implantation in situ d'une antenne de pharmacie.

Ont été colligées toutes les prescriptions des patients hospitalisés bénéficiant d'une prescription de paracétamol. Les paramètres suivants ont été collectés: les caractéristiques patients (âge, sexe, poids), la posologie cumulée journalière du paracétamol (seul et/ou en association), la dose administrée journalière (d'après le plan de soin infirmier), la recherche d'éventuelles intoxications hépatiques par une induction des cytochromes hépatiques avec des inducteurs coprescrits avec le paracétamol (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifinamide, rifampicine, éfavirenz, étravirine, lopinavir, nelfinavir, névirapine, ritonavir, miltépertuis, bosentan, oxcarbazépine, modafinil, vécurafénib) [20], l'insuffisance rénale estimée par le calcul de la clairance (Cockcroft-Gault), le bilan hépatique (ALAT, γ -GT, biliburine, TP, albumine).

La posologie supra-thérapeutique (PST) de paracétamol, issue de la prescription médicale, a été définie en se basant, d'une part, sur celle donnée par le Martindale® comme étant toute posologie cumulée journalière supérieure à 60 mg/kg pour des patients dont le poids est inférieur ou égale à 55 kg et, d'autre part, sur celle de l'ANSM qui inclut les profils physiopathologiques (insuffisance rénale, dénutrition, alcoolisme) [17,18]. Pour chaque patient, la dose journalière a été déterminée à la fois selon la prescription et aussi selon les quantités réellement administrées via le plan d'administration infirmier. Les risques de PST liés aux posologies prescrites ont été confrontés aux risques avérés par les doses réellement administrées. Lorsque le poids n'était pas renseigné, toute posologie supérieure à 4 g/j a été classée par défaut en PST en estimant que la posologie recommandée usuelle est de 3 g/j dans les résumés des caractéristiques du produit des différentes spécialités à base de paracétamol.

Les pharmaciens ayant été sensibilisés à l'adaptation posologique du paracétamol au cours de l'étude, leur activité a été mesurée en renseignant la nature et l'acceptation/refus de ces interventions dans la base de données Act IP® [21]. Le nombre d'interventions pharmaceutiques concernant le surdosage en paracétamol a été

Tableau 1 Répartition du pourcentage de prescriptions de paracétamol par service le jour de l'audit.
Distribution of the percentage of acetaminophen prescriptions in each studied medical department the day of the survey.

Services	Pourcentages	Ratio
Orthopédie	94	75/79
Rhumatologie	84	36/43
Gériatrie	73	185/254
Hématologie/Oncologie	55	5/9
Cardiologie	42	7/17
Pneumologie	41	11/27
Gastro-entérologie	24	6/25
Médecine interne	21	10/48
Chirurgie digestive	20	8/40

comptabilisé sur les périodes pré- et post-enquêtes, selon les critères de codification: posologie supra-thérapeutique et/ou même principe actif prescrit plusieurs fois.

Le test exact de Fischer a été utilisé pour la comparaison des valeurs observées à celles correspondant à des situations théoriques ou de références.

Résultats

Profil de la population étudiée

Le jour de l'enquête, 343 ordonnances sur les 542 analysées (63,3%) contenaient au moins une ligne de paracétamol. La répartition du pourcentage de prescriptions avec du paracétamol et par service est dressée dans le Tableau 1. Comme attendu des propriétés antalgiques du paracétamol, les services les plus consommateurs sont la chirurgie orthopédique pour soulager des douleurs postopératoires et la rhumatologie dans la prise en charge symptomatique des douleurs aiguës et/ou chroniques.

L'âge médian des 343 patients était de 83 ans avec une fourchette d'âges s'échelonnant de 15 à 106 ans et 75% de la population étudiée avait un âge supérieur à 70 ans. On compte environ deux fois plus de femmes que d'hommes (sex-ratio = 129 hommes/214 femmes). La médiane était de 61 kg (30–124 kg), seuls 16 prescriptions sur les 343 (4,6%), n'avaient pas de poids renseigné. Près d'un tiers des patients (n = 116) avaient un poids inférieur à 55 kg.

Prescriptions de paracétamol à des posologies supra-thérapeutiques

Les prescriptions à PST concernaient 49 patients sur 343, soit 14% de nos patients (Fig. 1). Sur les 14%, 35 patients se situaient dans l'intervalle 60 à 90 mg/kg, 13 patients dans l'intervalle 90 à 120 mg/kg et 1 seul dans l'intervalle 120–140 mg/kg (Fig. 1). Si les prescripteurs n'avaient jamais tenu compte du poids pour le calcul de la posologie et mis d'emblée tous les patients à 4 g/j, nous aurions eu 33% de prescriptions en PST (Fig. 1). La différence entre les 33% de prescriptions à PST de paracétamol attendues versus les 14% observées était significative ($p < 0,01$, Fisher's exact test).

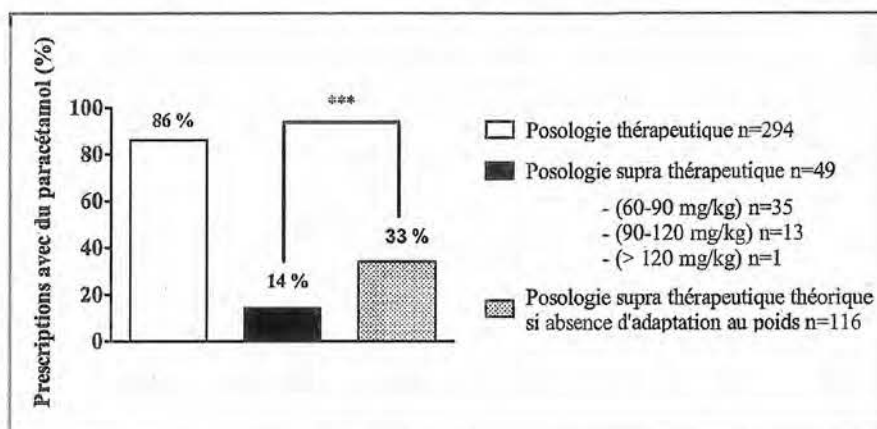


Figure 1. Pourcentage des prescriptions de paracétamol à des posologies thérapeutiques versus des posologies supra-thérapeutiques. Sous l'hypothèse d'une absence de prise en compte du poids des patients dans le calcul de la posologie, le pourcentage théorique s'élèverait à 33%.

Acetaminophen prescriptions ratio at therapeutic doses compared to supra-therapeutic doses. In a speculated case of a lack of dose acetaminophen based on weight, the estimated percentage would rise to 33%.

Dans notre enquête, nous avons également regardé si les prescripteurs prenaient en compte le terrain physiopathologique des patients dans la détermination de la posologie du paracétamol. Dans les cas d'insuffisance rénale sévère (IRS), d'alcoolisme ou de dénutrition la posologie maximale est, selon les recommandations, de 3 g/j. Nous avons comptabilisé 5 cas de patients avec une posologie à 4 g/j alors qu'ils avaient une IRS. Ces derniers étaient inclus dans les 49 patients avec PST. Dix-neuf patients, à 4 g de paracétamol, présentaient un état de dénutrition avec une albumine inférieure à 35 g/L, dont 10 avec une PST (i.e. inclus dans les 49 patients de la Fig. 1). Enfin, 2 patients en sevrage alcoolique avaient également une posologie de 4 g/j de paracétamol. Ainsi sur les 63,3% de patients exposés au paracétamol, 17% avaient des prescriptions à une posologie supra-thérapeutique selon les recommandations de l'ANSM.

Facteurs limitant les prescriptions supra-thérapeutiques de paracétamol

D'après la Fig. 1, une adaptation de la posologie du paracétamol au poids du patient a été partiellement réalisée par les prescripteurs. Nous nous sommes donc interrogés sur les éléments permettant d'expliquer cette limitation des prescriptions à PST de paracétamol. La Fig. 2 présente le nombre de prescriptions à PST, respectif à chaque service, rapporté au nombre total de prescription contenant du paracétamol. Parmi les 9 services audités, 4 d'entre eux (cardiologie, médecine interne, pneumologie, rhumatologie) bénéficiaient de la présence d'un pharmacien clinicien et d'une antenne de pharmacie au sein du service. Dans ce contexte de travail, 4% (2/64) de prescriptions à PST ont été rapportés versus 12,5% (12/94), dans les services qui ne disposaient pas d'antenne. En gériatrie, où le taux de prescription en surdosage s'élevait à 20% (37/185), la validation des prescriptions informatisées se faisait à distance depuis le service de pharmacie, selon le niveau 2 de la SFPC.

Parmi les services sans antenne, on peut noter que le service d'orthopédie, le plus consommateur en paracétamol (Tableau 1), était doté de protocoles informatisés limitant la posologie de paracétamol à 3 g/j. Très peu de prescriptions PST ont donc été relevées.

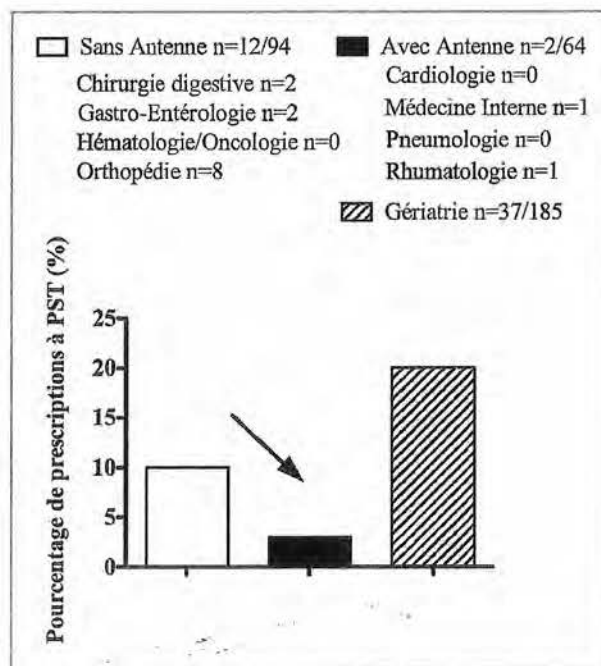


Figure 2. Répartition des prescriptions à posologie supra-thérapeutique, exprimées sous la forme de pourcentage, en fonction de la présence ou non d'un pharmacien clinicien dans les différents services audités.

Supra-therapeutic prescriptions ratio taking into account either the presence or the absence of clinical pharmacists into health care departments audited.

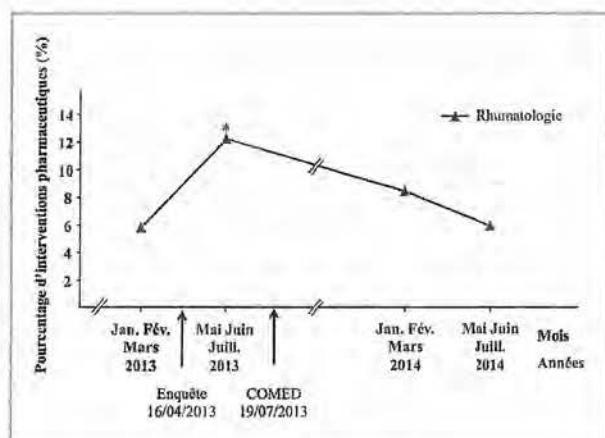


Figure 3. Pourcentage d'interventions pharmaceutiques concernant le surdosage en paracétamol avant et après l'audit.
Pharmaceutical interventions ratio of acetaminophen overdose before and after the audit.

Administrations de paracétamol à des posologies supra-thérapeutiques

Le relevé des plans d'administration infirmier a montré que seuls 4 cas, sur les 49 patients en surdosage thérapeutique potentiel, avaient reçu des posologies supérieures à 60 mg/kg/j. La durée d'exposition aux surdoses de paracétamol était courte pour 1 seul patient (un jour) et pour les trois autres cette durée a varié de 14 à 274 jours. Ces 4 cas présentaient une hypoalbuminémie (≤ 35 g/L), mais des valeurs d'ALAT normales; 2 patients avaient cependant les PAL (608 UI/L) et/ou γ -GT (642 et 92 UI/L) au-dessus des valeurs normales.

Impact de l'enquête sur le nombre d'interventions pharmaceutiques

La Fig. 3 illustre l'impact de l'enquête, a posteriori, sur le nombre d'interventions pharmaceutiques (I.P.) réalisées sur le paracétamol dans le service de rhumatologie — service fortement consommateur de paracétamol (84 % c.f. Tableau 1). Dans les 3 mois qui ont suivi l'enquête, le nombre d'I.P. a significativement doublé par rapport au taux initial pré-enquête ($p < 0,05$, Fisher's exact test). Le pourcentage d'I.P. a par la suite diminué progressivement au cours de l'année 2014 pour revenir à une valeur comparable à celle avant enquête (Fig. 3). On peut noter une restitution de ces travaux par le COMED (le 19/07/2013) ainsi qu'une large diffusion des résultats via le site intranet de l'hôpital.

Discussion

Dans notre étude, 17 % des prescriptions étaient en surdosage selon les recommandations de l'ANSM et du Martindale®, ce résultat est en adéquation avec les 22,3 % de prescriptions à PST retrouvés par Zhou et al. [15]. Si on prend comme seul critère, l'adaptation posologique au poids du patient, ce taux était diminué à 14 % sur les 343 prescriptions contenant du paracétamol, soit 9 % de

l'ensemble des 542 prescriptions analysées. Cette valeur reste cependant neuf fois supérieure au 1 % des prescriptions à PST publiés par Charpiat et al. [22]. La méthodologie entre les deux études étant similaire, cette divergence peut s'expliquer par le moindre niveau d'exhaustivité sur le recueil du poids des patients. Seuls 4,6 % des prescriptions analysées n'avaient pas de poids indiqué contre 16 % dans l'étude de Charpiat et al. [22]. Compte tenu qu'un tiers de nos patients avaient un poids inférieur à 55 kg, cette absence de donnée pourrait expliquer en partie la différence observée. Toutefois, il est intéressant de noter que la répartition des prescriptions à PST dans les intervalles (60–90 mg/kg), (90–120 mg/kg) et (> 120 mg/kg) était similaire entre les deux études (71 %, 26 %, 2 % respectivement dans notre étude versus 72 %, 25 %, 2 % dans celle de Charpiat et al. [22]). Ce résultat impliquerait une connaissance insuffisante des recommandations sur le paracétamol par les médecins des deux centres hospitaliers français concernés.

Cependant, notre étude a montré qu'il serait erroné de conclure à une absence totale de prise en compte du poids dans le calcul de la posologie. Le service d'orthopédie, le plus consommateur de paracétamol n'a que très peu de prescriptions supra-thérapeutiques par l'utilisation systématique de protocoles informatisés où la posologie est limitée à 3 g/j. Cette stratégie a néanmoins présenté certaine faiblesse pour les petits poids aux alentours de 30–40 kg où la posologie maximale par prise devrait être réévaluée à 500 mg (15 mg/kg). Il est également intéressant de relever que les services, avec un pharmacien présent dans l'unité, avaient trois fois moins de prescription à PST que les services sans antenne de pharmacie. Notamment, la rhumatologie (service avec antenne de pharmacie) avait 10 fois moins de prescriptions PST alors que selon Zhou et al. [15] le traitement des douleurs ostéoarticulaires constituerait un facteur de risque. Aussi, l'idée que la présence pharmaceutique directement dans les services de médecine serait un atout a été appuyée par le fort taux de prescriptions à PST observé en gériatrie (20 %). Les analyses pharmaceutiques de la prescription réalisée à distance des services cliniques avec des messages transmis essentiellement via l'outil informatique auraient un impact limité sur les prescripteurs. Cette notion serait généralisable à l'ensemble des professionnels de santé comme l'a souligné l'étude descriptive d'Albertson et al. à l'égard des pharmaciens [2]. À partir de dispensations officinales du paracétamol, un nombre important de patients était exposé à des doses supra-thérapeutiques de paracétamol et pour certains sur une longue période en dépit des alertes — les doublons thérapeutiques ou les posologies élevées de paracétamol étaient trop souvent ignorées des pharmaciens. Il est probable que les services avec présence pharmaceutique quotidienne soient la clef pour permettre avec certitude la transmission de l'information comme le précise Bedouch et al. [11].

Les nombreuses publications sur le surdosage thérapeutique au paracétamol sont parties du principe qu'une prescription supra-thérapeutique conduisait à une administration de facto d'une surdose. Notre étude a montré à l'inverse un écart entre la prescription à PST et les administrations en surdosage. L'explication réside dans l'administration non systématique par les infirmières du fait d'une prescription à la demande. Sur les 60 cas en surdosage, seuls 4 patients ont reçu une surdose sur des

durées supérieures à 14 jours. Pour ces patients, l'analyse des résultats biologiques n'a pas permis d'établir une toxicité patente du paracétamol. Une explication pourrait être liée à une adaptation de l'organisme à des doses chroniques supra-thérapeutiques par une induction d'un des processus d'élimination (notamment la glucurono-conjugaison) [23]. En outre, dans la littérature, ce sont les doses supérieures à 4 g/j soit 120 mg/kg qui ont été à l'origine de défaillance hépatique [24,25].

Les limites de l'étude sont dues à sa durée courte sur un seul jour et à sa réalisation en fin de semestre où les médecins (internes) ont eu l'information par les pharmaciens dès le début. Ils ont pu ainsi adapter les recommandations de bon usage du paracétamol. De fait, le nombre d'interventions pharmaceutiques concernant les posologies supra-thérapeutiques a significativement augmenté au moment du changement des internes en médecine sur la période de mai/juin/juillet 2013 versus janvier/février/mars 2013. Néanmoins, à plus longue échéance, on a pu noter que les actions de diffusion de l'information sur les recommandations du paracétamol via le COMED a permis un net recul du nombre d'interventions sur ce problème. Il aurait été intéressant de mettre en perspective ces résultats avec ceux obtenus dans d'autres services avec un pharmacien clinicien (cardiologie, médecine interne, pneumologie). Mais, compte tenu des restructurations opérées dans ces services au décours de l'année 2014, les données n'étaient pas exploitables.

Enfin, cet audit de prescription a été aussi l'occasion pour l'ensemble des pharmaciens de réfléchir sur une problématique spécifique et de standardiser des interventions pharmaceutiques à l'adresse des médecins.

La posologie supra-thérapeutique du paracétamol reste un problème d'actualité. Il subsiste encore des écarts entre les recommandations rédigées par les organismes de tutelles sur le bon usage du paracétamol et la pratique clinique. Cet article met en avant le travail réalisé par les pharmaciens dans les services avec antenne pour faciliter la diffusion et la mise en application de ces recommandations auprès des médecins. Au travers de la conciliation médicamenteuse, la prochaine étape sera de sensibiliser directement le patient qui se trouve en première ligne concernant les mésusages potentiels du paracétamol comme le rappel très justement Boudjemaï et al. [26].

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ferner RE, Dear JW, Bateman DN. Management of paracetamol poisoning. *BMJ* 2011;342:d2218.
- [2] Albertson TE, Walker VM, Stebbins MR, Ashton EW, Owen KP, Sutter ME. A population study of the frequency of high-dose acetaminophen prescribing and dispensing. *Ann Pharmacother* 2010;44:1191–5.
- [3] Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2459–63.
- [4] Craig DG, Bates CM, Davidson JS, Martin KG, Hayes PC, Simpson KJ. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *Br J Clin* 2012;73:285–94.
- [5] Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27:1219–30.
- [6] Forget P, Wittebole X, Laterre PF. Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. *Br J Anaesth* 2009;103:899–900.
- [7] Kurtovic J, Riordan S. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med* 2003;253:240–3.
- [8] Moling O, Cairon E, Rimenti G, Rizza F, Pristerà R, Mian P. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther* 2006;28:755–60.
- [9] Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:87–93.
- [10] Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364–72.
- [11] Bedouch P, Sylvos N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose FX, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:32–40.
- [12] Kjeldsen LJ, Birkholm T, Fischer H, Graabæk T, Kibsdal KP, Ravn-Nielsen LV, et al. Characterization of drug-related problems identified by clinical pharmacy staff at Danish hospitals. *Int J Clin Pharm* 2014;36:734–41.
- [13] Baker D. Acetaminophen: is it time for a change in utilization to decrease the risk of hepatotoxicity? *Hospital Pharmacy* 2009;9:843–84.
- [14] Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol* 2012;18(12):11.
- [15] Zhou L, Maviglia SM, Mahoney LM, Chang F, Orav EJ, Plasek J, et al. Supratherapeutic dosing of acetaminophen among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2012;172:1721–8.
- [16] Civan JM, Navarro V, Herrine SK, Riggio JM, Adams P, Rossi S. Patterns of acetaminophen use exceeding 4 grams daily in a hospitalized population at a tertiary care center. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:27–34.
- [17] Martindale – The complete drug reference. Online version. <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>. Last consultation: February 13th, 2012.
- [18] ANSN Lettre. Risque d'hépatotoxicité inhérent au paracétamol et en particulier aux solutions pour perfusion Perfalgan® (paracétamol); 2008.
- [19] Paracétamol : ces pays qui reviennent vers l'officine. *J Ordre Pharmaciens* 2014;41:8–9.
- [20] Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Rev Prescrire* 2011;338:154–5.
- [21] Allenet B, Bedouch P, Rose FX, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. *Pharm World Sci* 2006;28:181–8.
- [22] Charpiat B, Henry A, Leboucher G, Tod M, Allenet B. Overdosed prescription of paracetamol (acetaminophen) in a teaching hospital. *Ann Pharm Fr* 2012;70:213–8.
- [23] Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR, Slattery JT. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:840–8.

- [24] Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig Dis* 2015;33: 464–71.
- [25] Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;2: 201–32.
- [26] Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, Géffard F, Leboucher G, Brazier JL, et al. Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department. *Ann Pharm Fr* 2013;71:260–7.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *actualités de l'officine - niveau 1*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

UELC Actualités de la Pharmacie d'Officine 1
EPREUVE DE THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

4^{ème} année - OFFICINE
Année 2016/ 2017.

Semestre automne
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (trois fascicules)

Ce fascicule comprend :



QROC

(5 questions Homéopathie
6 questions Phytothérapie
3 questions Aromathérapie)

Répondre directement sur le fascicule

Calculatrice : non autorisée
Aucun document autorisé

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 7 pages numérotées de 1 à 7

UELC– Actualités de la Pharmacie d'Officine – Niveau 1

Responsables de l'UE: V. Siranyan/ O. Catala
Enseignants de l'UE (thérapeutiques alternatives) :
S. Michalet, L. Montreuil, M-G Dijoux Franca

Note

QROC (Homéopathie) :
a) Quels sont les principes de l'Homéopathie ?

[illegible]

b) Donnez le principe des posologies en homéopathie (types de maladies, symptômes, posologies).

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

c) Donnez les différentes formes galéniques rencontrées en homéopathie.

d) Donnez le principe des dilutions homéopathiques. Comment prépare-t-on une solution à 15 CH ?

e) Expliquer ce qu'est la pathogénésie et quel est son intérêt dans le traitement homéopathique.

Tournez la page, s'il vous plaît

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

4

QROC (Phytothérapie):

- a) Qu'est-ce qu'une « préparation à base de drogue végétale » selon la Pharmacopée ?
Donner des exemples

- b) Voici la composition de 2 spécialités contenant de l'Aubépine :

Spécialité 1 : Pour une gélule : Aubépine (sommité fleurie) : 350 mg de poudre totale.

Spécialité 2 : Pour une gélule : Aubépine (extrait hydroalcoolique sec de sommité fleurie) : 200 mg

Donner les principales différences entre ces spécialités en termes d'obtention, de posologies, d'absorption et de profils d'effets indésirables

- c) Citer les 2 types d'interactions qu'on peut observer entre les produits à base de plantes et les médicaments. Donner au moins un exemple à chaque fois

-

-

QROC (Aromathérapie):

- a) Le pharmacien d'officine participe aux soins de premier recours. Dans ce cadre-là, deux grands types de pathologies peuvent être pris en charge grâce à l'aromathérapie, correspondant aux deux premiers degrés d'intervention de l'aromathérapie vus pendant l'enseignement ? Citez 2 huiles essentielles (HE) utiles pour chacun de ces deux types de pathologies.

-

-

- b) Citez au moins quatre informations que l'on doit retrouver sur l'emballage ou sur le flacon d'une HE pour que celle-ci soit proposée en pharmacie pour permettre un usage scientifique.

-

-

-

-

- c) Parmi les risques que les HE peuvent faire encourir, citez trois types de toxicités potentielles des HE. Pour chacune de ces toxicités, citez le nom de la famille chimique responsable de la toxicité citée et/ou une HE pouvant provoquer la toxicité citée.

-

-

-

- d) Citez deux sites internet ou autres ressources fiables en aromathérapie :

-

-

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Actualités de l'officine niveau 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE *Actualités de la pharmacie d'officine niveau 1*
DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (trois fascicules)

Ce fascicule comprend :

- 5 questions

Note

Calculatrice : non autorisée
Les documents ne sont PAS autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 6

UELC– Actualités de la Pharmacie d'Officine – Niveau 1

Responsables de l'UE : V. Siranyan/ O. Catala

Question n°1 :

Confusion plantes toxiques / plantes comestibles.

Une partie du robinier, *Robinia pseudoacacia* (Fabacées), peut être récoltée et consommée en beignet. La cueillette et la consommation de cette plante doit être réalisée avec précaution et attention puisqu'elle peut être confondue avec une autre espèce végétale toxique.

Indiquez quelle partie du Robinier peut être consommée.

Indiquez ensuite quelle est la plante qui peut être confondue avec ce robinier (donnez ses noms latin et français) et donnez la (les) substance(s) responsable(s) de la toxicité de cette plante. Décrivez quelles sont les similarités entre ces plantes et quels critères permettent de distinguer ces 2 espèces.

Question n°2 :

Chez l'adulte, l'**ingestion** est un des **modes** d'intoxication par les plantes toxiques.

Citez de façon générale quelles sont les **différentes circonstances** d'intoxications par ingestion.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

Question n°3 :

Parmi les propositions suivantes, répondre par **VRAI** ou **FAUX**.

1- D'après les centres antipoison, les familles végétales les plus souvent responsables d'intoxications sont les Lamiacées, les Astéracées et les Alliées.

2- D'après les données des centres antipoison, les appels concernant des intoxications par les plantes chez des enfants concernent principalement les fruits.

3- Parmi les substances toxiques végétales, les hétérosides cyanogènes sont retrouvés couramment chez les plantes de la famille des Rosacées.

4- Les feuilles opposées du vérâtre (*Veratrum album*, Mélanthiacées) sont un des critères permettant de le différencier de la gentiane (*Gentiana lutea*, Gentianacées).

Question n°4 :

Classez les plantes toxiques suivantes dans le tableau ci-dessous suivant le port de la plante et les caractéristiques de leur fruit. Pour cela, placez leur lettre dans la case correspondante du tableau.

- A- Le redoul, *Coriaria myrtifolia* (Coriariacées).
B- La salsepareille, *Smilax aspera* (Smilacacées).
C- Le phytolaque, *Phytolacca americana* (Phytolaccacées).
D- Le muguet, *Convallaria majalis* (Asparagacées).
E- Le marronnier, *Aesculus hippocastanum* (Sapindacées).
F- La belladone, *Atropa belladonna* (Solanacées).
G- Le lierre grimpant, *Hedera helix* (Araliacées).
H- La symphorine, *Symphoricarpos alba*, (Caprifoliacées).
I- Le gouet, *Arum italicum* (Aracées).
J- Le daphné garou, *Daphne gnidium* (Thyméléacées).
K- Le sceau de Salomon, *Polygonatum odoratum* (Asparagacées).
L- Le sureau hièble, *Sambucus ebulus* (Adoxacées).

		Fruits charnus			Fruits secs
		Noir	Rouge	Blanc	
Port de la plante	Arbres, arbustes, arbrisseaux				
	Plantes herbacées dressées				
	Plantes grimpantes				

Question n°5 :

Une patiente arrive à l'officine avec son enfant qui a mangé quelques fruits lors d'une promenade à la campagne et qui a vomi à plusieurs reprises. Vous devez identifier la plante incriminée et contacter un centre antipoison. La personne vous a apporté un échantillon de la plante que son enfant a goûté : il s'agit d'une plante herbacée grimpante non piquante, avec des feuilles en forme de cœur, et qui porte des fruits sphériques rouge luisant. En ouvrant plusieurs fruits, vous constatez qu'il s'agit de baies contenant de 5 graines sphériques brunes.

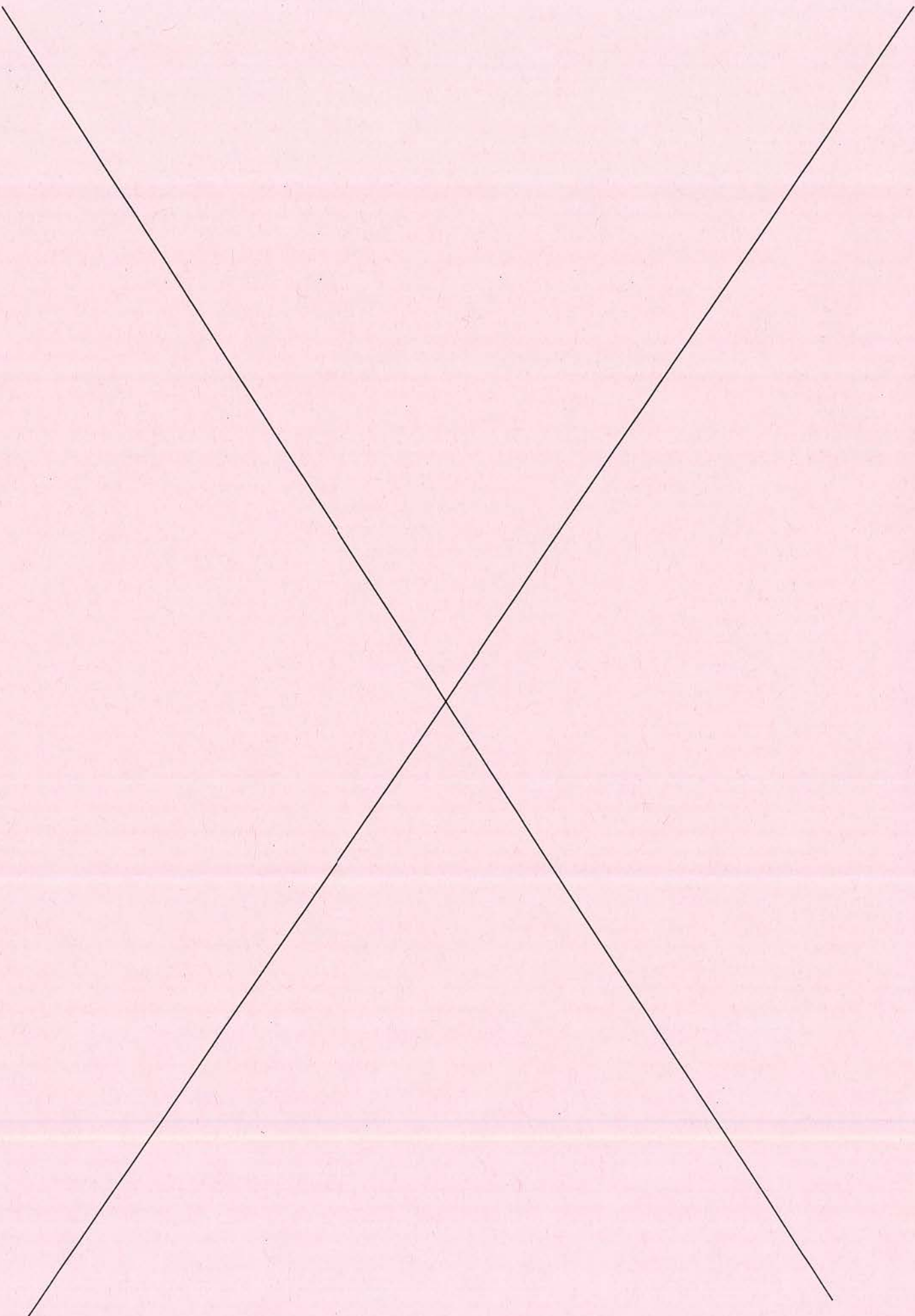
Parmi les propositions suivantes, indiquez par **VRAI** ou **FAUX** quelle est la plante correspondant à la plante incriminée :

1- Il s'agit de la salsepareille, *Smilax aspera* (Smilacacées).

2- Il s'agit de la bryone, *Bryonia dioica*, (Cucurbitacées).

3- Il s'agit du tamier, *Tamus communis* (Dioscoréacées).

4- Il s'agit de la douce amère, *Solanum dulcamara* (Solanacées).



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *actualités de l'officine niveau 1*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UE actualités de la pharmacie d'officine 1
DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (trois fascicules)

Ce fascicule comprend :

- Deux questions et 1 cas pratique

Note

Calculatrice : non autorisée
Les documents ne sont PAS autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 5

Actualités de l'officine niveau 1
Noms des responsables-enseignants de l'UE
V. Siranyan / O. Catala

Question 1:

Décrivez les 2 phases du syndrome phalloïdien ?

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

Question 2 :

Donnez la différence majeure entre une incubation courte et une incubation longue et mycotoxicologie et indiquez une conséquence pour chaque type d'incubation (2 points)

CAS n° 1 de MYCETISME

M. X a été hospitalisé le 12 novembre 2014 à l'hôpital de Lyon pour un syndrome de déshydratation intense.

Sa famille a indiqué « qu'il se sentait fatigué, avec des douleurs dans les reins et dans les articulations, des frissons mais pas de température ... ».

Selon ses proches, « ce n'était pas à cause des champignons qu'il a consommé il y a au moins trois semaines. Même s'il avait eu quelques douleurs d'estomac et vomissements le lendemain après les avoir mangés et qu'il avait même eu des vomissements, cela n'avait duré que quelques jours. Depuis, il allait mieux. C'est autre chose maintenant ... ».

Question 1 : (1 point)

Quel serait le nom d'un organisme potentiellement responsable et le syndrome associé

Question 2 : (1 point)

Pourquoi le patient s'est senti mieux suite aux vomissements et fait une rechute 3 semaines plus tard ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **dermocosmétologie**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *Dermocosmétologie*

UELC dermocosmétologie 6A
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 1)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- Description du contenu du fascicule (QCM, dossier, QROC)
- Ce fascicule comprend 4 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 9 pages numérotées de 1 à 9

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 9

UELC de dermocosmétologie
M.A. Bolzinger – E. Almouazen

Question 1 :

Madame X, souffre d'avoir le cuir chevelu qui tiraille, qui parfois présente des rougeurs, et d'avoir des pellicules qui tombent en neige sur le col de sa veste.

Elle vous demande des informations sur cette pathologie et un programme de soin complet pour enrayer ce processus qui rend sa chevelure brune et raide très inesthétique.

Question 2 :

Madame Y vient à la pharmacie renouveler son ordonnance et en profite pour s'arrêter devant le rayon des produits cosmétiques. Elle tient dans ses mains deux produits qui potentiellement l'intéressent, quand vous l'abordez.

1. Conduisez l'interrogatoire et prodiguez les conseils de vente.

Vous menez un interrogatoire – vous décrivez les produits et les éléments marquants de la composition (parce qu'elle vous le demande) – vous dressez son ordonnance beauté.



Produit 1 : AQUA, CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDES, MINERAL OIL (PARAFFINUM LIQUIDUM), GLYCERYL STEARATE, PEG 100 STEARATE, SQUALANE, PROPYLENE GLYCOL, MICROCRYSTALLINE WAX, PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL, BHT, CAPRYLYL GLYCOL, CARBOMER, DISODIUM EDTA, OLEYL DIPEPTIDE 15 OLEYL TETRAPEPTIDE 31, RED 33, RETINAL, TOCOPHERYL GLUCOSIDE, TRIETHANOLAMINE.

Bienfaits produits :

Rétinaldéhyde : actif anti-âge de référence à l'efficacité antirides cliniquement prouvée sous contrôle dermatologique

OGG : potentialise l'action du rétinaldéhyde et protège le capital élastique pour une peau plus tonique et plus rebondie.

Le prétophéryl : puissant agent anti-oxydant – bouclier protecteur contre les méfaits des radicaux libres.

Produit 2 :

AQUA, OCTOCRYLENE, ISOPROPYL LAUROYL SARCOSINATE, GLYCERIN, ETHYLHEXYL SALICYLATE, HOMOSALATE, DIMETHICONE, BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE, SUCROSE STEARATE, CERA ALBA (BEESWAX), PEG 12 DIMETHICONE, CARBOMER, TRIETHANOLAMINE, DIMETHICONOL, SODIUM HYALURONATE, DISODIUM EDTA, HYDROLYZED HYALURONIC ACID, CAPRYLYL GLYCOL, XANTHAN GUM, SODIUM BENZOATE, PHENOXYETHANOL, FRAGRANCE ;

PROPRIETES PRODUIT : peaux sensibles déshydratées à tendance sèche. Protection anti-UV renforcée - Formule enrichie en filtres UVB et UVA.

Question 3 :

Madame, Z présente une peau qui brille avec des lésions d'acné. Elle est adepte des produits de maquillage (fond de teint, poudre, maquillage des yeux....) pour cacher ses lésions d'acné inflammatoires et rétentionnelles. Elle vient à la pharmacie vous demander conseil sur les produits de nettoyage de la peau car elle doit appliquer son traitement médicamenteux par voie topique sur une peau parfaitement propre. Elle nettoie son visage avec une lotion hydro alcoolique, le soir, qui revendique de libérer les pores, d'éviter les points noirs et de prévenir l'apparition des imperfections, mais elle ressent des irritations et des sensations d'inconfort surtout depuis le début du traitement et aimerait changer. Elle se lave, un jour sur deux, le visage avec de l'eau mais ce n'est pas très efficace et a peur que le médicament ne soit pas très efficace.

La lotion utilisée : Alcohol denat – Water – Hamamelis virginiana – glycerin – menthol – Red 6 – Red 33.

Son traitement voie topique : adapalène 0,1 % + peroxyde de benzoyle 2,5 % gel
Appliquer une fois par jour, le soir, sur une peau parfaitement propre.

Effets indésirables du traitement : peau sèche – éruption cutanée localisée (dermite de contact irritative) – sensation de brûlure – irritation de la peau – rougeurs – desquamation.

Vous lui expliquez :

1. Pourquoi il est important de bien nettoyer sa peau et pourquoi son protocole est inadapté.
2. Les avantages et les inconvénients des différents produits de nettoyage de la peau, dont le sien.
- 3 Vous lui conseillez une galénique et vous expliquez pourquoi elle est en adéquation avec sa problématique.
- 4 Vous lui décrivez un protocole de nettoyage qui lui permettra d'avoir une réponse au traitement optimale.

Exemples de galénique :

solution micellaire : aqua - pentylene glycol. PEG-6 caprylic/capric glycerides. disodium EDTA. fragrance (parfum). PEG-40 hydrogenated castor oil. sclerotium gum. sodium benzoate. sodium chloride

Huile démaquillante : Paraffinum liquidum, caprylic/capric triglyceride, ethylhexyl stearate, isohexadecane, PEG-20 glyceryl, triisostearate, aqua, camellia oleifera seed oil, phenoxyethanol, tocopherol acetate, parfum

Lait démaquillant : water (aqua), glycerin, ethylhexyl palmitate, mineral oil (paraffinum liquidum), ammonium acryloyldimethyltaurate/ vp copolymer, pentylene glycol, ethylhexylglycerin, disodium EDTA, caprylic/capric triglyceride, sodium hydroxide

Question 4 :

Une jeune femme veut préparer sa peau avant l'été et camoufler les capitons qu'elle a sur ses hanches, qu'elle n'arrive pas à faire disparaître par le sport ou un régime. Elle voudrait un produit cosmétique efficace et ne sait lequel choisir car ils renferment tous de la caféine.

- 1. Elle vous demande ce qu'est la cellulite.**
- 2. Elle vous demande à quoi sert la caféine.**
- 3. Comment doit-elle appliquer le produit ?**

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Microbiologie pour l'officine**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Microbiologie clinique 5A/6A

Année 2015/ 2016

Semestre automne

Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

➤ 5 QROC

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 7

UELC Microbiologie clinique
Pr F. Laurent

Q1- Mr TASSE, expert-comptable, que vous connaissez bien et qui est un randonneur averti, rentre dans votre officine. Il est inquiet. Il vous explique avoir été piqué, il y a deux semaines, par une tique qu'il a découvert le lendemain d'une ballade dans les Monts d'or. Son médecin traitant n'a pas voulu lui prescrire des antibiotiques bien qu'il ait insisté. Il a fini par aller voir un autre médecin qui, lui, lui a prescrit une prise de sang, il vient de recevoir le résultat et il est positif.
Il est très remonté contre son médecin traitant qui "est vraiment nul ! Et il va changer, c'est sûr !"

		LABORATOIRE de BIOLOGIE MEDICALE MULTI SITES du CHU de LYON GHN - Centre de Biologie Nord INSTITUT DES AGENTS INFECTIEUX Pr J. ETIENNE - Pr B. LINA - Pr G. LINA - Dr S. TIGAUD - Pr F. VANDENESCH - Pr M. WALLON 103, grande rue de la Croix-Rousse - 69317 LYON CEDEX 04	
Né(e) : [REDACTED] DDN : [REDACTED] N° venue : [REDACTED]		SEXE : Femme	
DEMANDE N° 0161878781 Ref. ext : Prescrit le : 03/10/2016 11:29 Reçu le : 03/10/2016 11:29		36388 HC RHUMATOLOGIE TEBIB GROUPEMENT HOP SUD Chemin du Grand-Revoyet 69495 PIERRE BENITE CEDEX FRANCE	

SEROLOGIES INFECTIEUSES

Biologistes responsables : Dr Marie Paule MILON — Dr Chantal SOBAS
 Résultats Sérologies virales : 04 72 00 37 52 — Résultats Sérologies bactériennes : 04 72 07 18 37

Résultats	Unités	Valeurs de référence	Antécédents
Sérum (GEL-7ML) - Echantillon N° : 016187878101 du 03/10/16 à 11:30			
SEROLOGIE BORRELIOSE DE LYME (sérum)			
Elisa IgG B. burgdorferi serum <small>Immunochromatographique</small>	*40.00 Positif	9-11	
Elisa IgM B. burgdorferi serum <small>Immunochromatographique</small>	0.07 Négatif		
Immuno-blot Lyme IgG <small>Immunoblot Enzygnotique</small>	Blot positif VLsE+ p83- p39- p31+ p30- OspG p25- p21- p19- p17- Profil en faveur d'une borreliose de Lyme : infection évolutive ou cicatrice sérologique selon le contexte clinico-épidémiologique		
Immuno-blot Lyme IgM <small>Immunoblot Enzygnotique</small>	Blot négatif VLsE- p83- p39- p31- p30- OspC p25- p21- p19- p17-		

En structurant et détaillant votre propos afin d'être didactique et pédagogique, expliquez à ce patient habituel de votre officine pourquoi son médecin traitant est un bon médecin, les analyses qui lui ont été faites et leur intérêt.

En structurant et détaillant votre propos afin d'être didactique et pédagogique, expliquez lui le résultat de ses analyses et ce qu'il faut en penser.

Vous en profitez pour lui donner quelques conseils.

Q2- Une de vos clientes régulières, Mme ROURE, jeune cadre supérieure chez L'OREAL a accouché il y a 4 mois. Elle rentre dans votre officine. Elle est venue la semaine dernière et vous vous souvenez lui avoir donné un sirop anti-tussif. Son médecin vient de lui dire qu'elle avait peut-être la coqueluche. Elle est dubitative "*la coqueluche c'est une maladie d'enfants*" et "*en plus elle a été vaccinée*" !

En structurant et détaillant votre propos afin d'être didactique et pédagogique, vous tentez de lui expliquer que son médecin a peut-être bien raison. Expliquez-lui sur quel principe individuel et collectif fonctionne la vaccination.

Q3- Expliquer à Nina, étudiante en prépa Vétô, qui vient chercher une boîte d'AUGMENTIN prescrite par son médecin pour une infection urinaire. Elle vous demande comment marche cet antibiotique. Pourquoi dans le cas présent ce n'est pas un bon choix ?

Q4 - La maman de Thomas, Mme TAFANI, 4 ans, 20 kg, se présente au comptoir de votre officine. Elle sort d'une consultation chez son médecin traitant qui vient de diagnostiquer chez Thomas une otite moyenne aiguë bilatérale.

Elle vous explique que son nez coulait depuis une semaine mais elle n'avait pas pris sa température car « il allait bien ». Elle a commencé à s'inquiéter hier après-midi. Thomas ne voulait plus manger et elle a mesuré une fièvre à 39,8 la nuit dernière. Elle lui a donné du paracétamol qu'elle avait à la maison et cela a permis de normaliser sa température rapidement.

Voici l'ordonnance qui a été faite pour Thomas :

Thomas C., 4 ans, 20 kg

Céfuroxime-axétil ZINNAT 125 mg / 5 mL suspension buvable, flacon 40 mL

1 dose-poids matin et soir pendant 8 jours

Paracétamol 300 mg suppositoire

1 à 4x/jour, au maximum toutes les 6 heures, si douleurs et/ou fièvre

Q4.1 Thomas n'a jamais fait d'otite depuis qu'il est né. Elle vous demande comment cela peut lui arriver si tard et si c'est contagieux pour sa petite sœur qui a tout juste 14 mois. Que lui répondez-vous ?

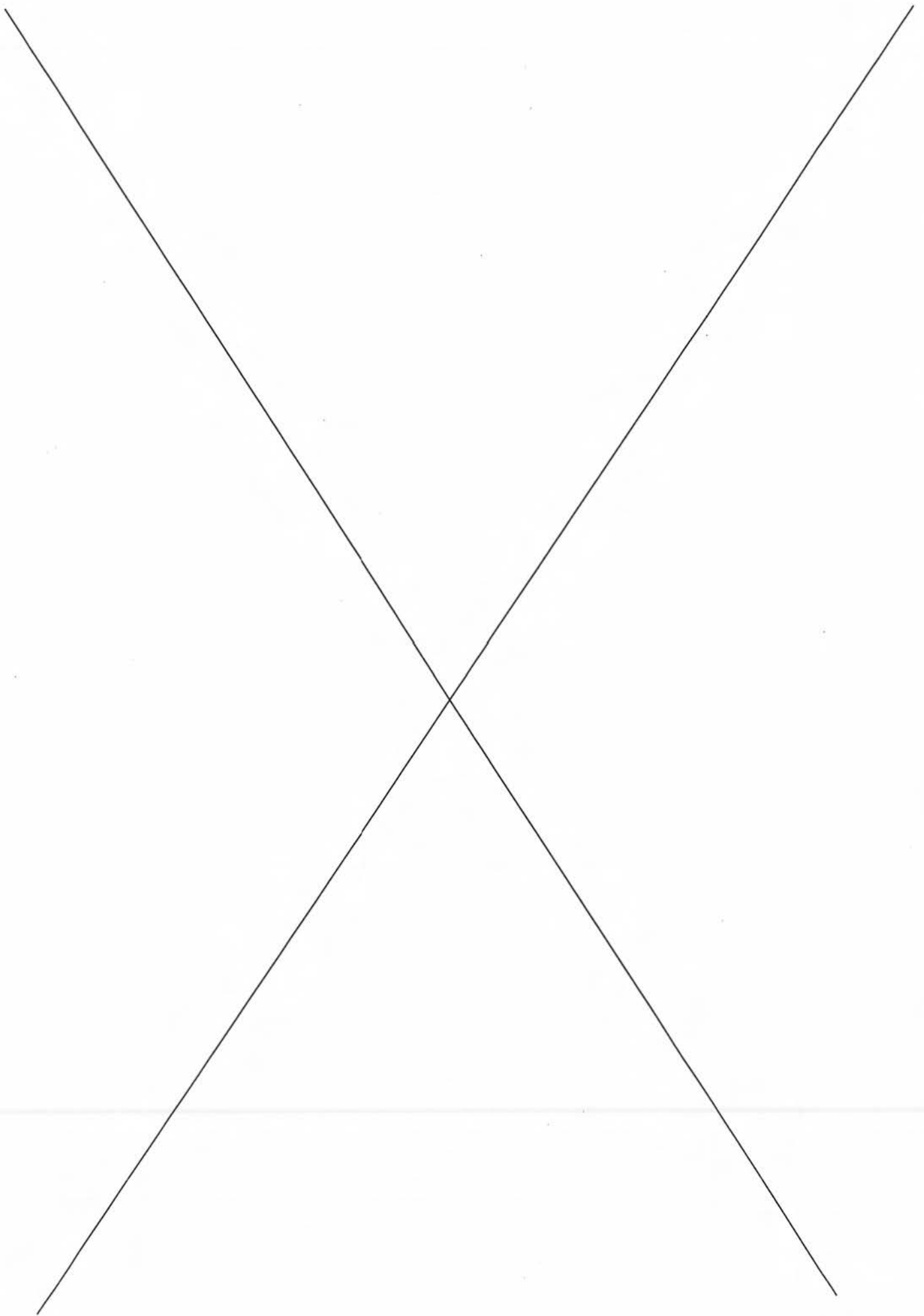
Q4.2. Mme C. a lu dans le bus que « les antibiotiques, c'est pas automatique ». Elle ne comprend pas pourquoi son médecin en a prescrit d'emblée à son fils. Que lui répondez-vous ?

Q4.3. Cette prescription vous paraît-elle adaptée ?

NB : la posologie de céfuroxime-axétil est de 30 mg/kg/j

Q4.4. Combien de flacons devriez-vous délivrer ? Expliciter les calculs.

Q5. Vous êtes surpris de voir arriver dans votre officine, le vieux professeur qui vous a enseigné la bactériologie à la fac. Il est maintenant à la retraite et arrive avec les yeux collés. Que faites-vous ? Que lui conseillez-vous ?



NOM et Prénoms :

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC1 Statistiques**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *Statistiques*

UELC1

Année 2016/ 2017

Semestre automne

Contrôle Continu

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 30 minutes, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- un exercice 1
- un exercice 2 avec QROC

Note

Calculatrice : obligatoire

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 8

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule numéroté(s) de 1 à 8

Statistiques UELC1

Responsable de l'UELC3 : Magali Bolon

Larger Correcteur : Marie-Paule Gustin

Exercice 1

Une étude conduite sur 4 années dans un hôpital français rapporte que sur 5903 patients ayant bénéficié d'une chirurgie colo-rectale, 418 ont été infectés à la suite de l'opération.

Donner un intervalle de confiance à 95% des infections nosocomiales après chirurgie colo-rectale dans cet hôpital et pour cette période d'étude.

Vous rendrez le résultat en % avec un chiffre après la virgule.

Exercice 2

Lors d'un examen fonctionnel respiratoire, Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS en litres) est mesuré sur 10 sujets sportifs (Groupe A1) et 10 sujets non sportifs (Groupe A2). Les valeurs mesurées sur les 2 séries sont les suivantes :

A1	3.9	4.4	4.2	3.8	4.0	3.8	4.1	4.2	3.5	3.8
A2	3.2	3.6	4.1	3.0	3.1	3.6	3.0	3.6	3.2	3.3

Peut-on dire qu'en moyenne le VEMS chez les sujets sportifs augmente par rapport au VEMS chez les non sportifs. Vous prendrez un risque α de 1%.

Vous donnerez les conditions d'application du test sans les vérifier.

1) Position du problème

2) Nom du test

3) Hypothèses statistiques

4) Conditions d'application

5) Loi de la statistique de test sous H_0

6) Valeur calculée de la statistique de test sous H_0

7) Valeur seuil lue dans la table au risque α

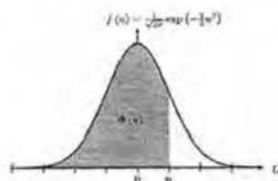
8) Décision statistique au risque α

9) Encadrement du degré de signification (ou probabilité critique ou p-value)

10) Conclusion

Fonction de répartition $\Phi(u)$ de la loi normale standard

La table de la loi normale centrée réduite (ou loi standard) donne la fonction de répartition $\Phi(u)$ pour différentes valeurs u de la variable aléatoire centrée réduite (standard) U .



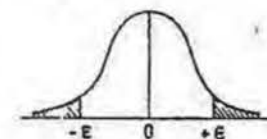
u	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0	0,5000	0,5040	0,5080	0,5120	0,5160	0,5199	0,5239	0,5279	0,5319	0,5359
0,1	0,5398	0,5438	0,5478	0,5517	0,5557	0,5596	0,5636	0,5675	0,5714	0,5753
0,2	0,5793	0,5832	0,5871	0,5910	0,5948	0,5987	0,6026	0,6064	0,6103	0,6143
0,3	0,6179	0,6217	0,6255	0,6293	0,6331	0,6368	0,6406	0,6443	0,6480	0,6517
0,4	0,6554	0,6591	0,6628	0,6664	0,6700	0,6736	0,6772	0,6808	0,6844	0,6879
0,5	0,6915	0,6950	0,6985	0,7019	0,7054	0,7088	0,7123	0,7157	0,7190	0,7224
0,6	0,7257	0,7290	0,7324	0,7357	0,7389	0,7422	0,7454	0,7486	0,7517	0,7549
0,7	0,7580	0,7611	0,7642	0,7673	0,7704	0,7734	0,7764	0,7794	0,7823	0,7852
0,8	0,7881	0,7910	0,7939	0,7967	0,7995	0,8023	0,8051	0,8078	0,8106	0,8133
0,9	0,8159	0,8186	0,8212	0,8238	0,8264	0,8289	0,8315	0,8340	0,8365	0,8389
1,0	0,8413	0,8438	0,8461	0,8485	0,8508	0,8531	0,8554	0,8577	0,8599	0,8621
1,1	0,8643	0,8665	0,8686	0,8708	0,8729	0,8749	0,8770	0,8790	0,8810	0,8830
1,2	0,8849	0,8869	0,8888	0,8907	0,8925	0,8944	0,8962	0,8980	0,8997	0,9015
1,3	0,9032	0,9049	0,9066	0,9082	0,9099	0,9115	0,9131	0,9147	0,9162	0,9177
1,4	0,9192	0,9207	0,9222	0,9236	0,9251	0,9265	0,9279	0,9292	0,9306	0,9319
1,5	0,9332	0,9345	0,9357	0,9370	0,9382	0,9394	0,9406	0,9418	0,9429	0,9441
1,6	0,9452	0,9463	0,9474	0,9484	0,9495	0,9505	0,9515	0,9525	0,9535	0,9545
1,7	0,9554	0,9564	0,9573	0,9582	0,9591	0,9599	0,9608	0,9616	0,9625	0,9633
1,8	0,9641	0,9649	0,9656	0,9664	0,9671	0,9678	0,9686	0,9693	0,9699	0,9706
1,9	0,9713	0,9719	0,9726	0,9732	0,9738	0,9744	0,9750	0,9756	0,9761	0,9767
2,0	0,9772	0,9779	0,9783	0,9788	0,9793	0,9798	0,9803	0,9808	0,9812	0,9817
2,1	0,9821	0,9826	0,9830	0,9834	0,9838	0,9842	0,9846	0,9850	0,9854	0,9857
2,2	0,9861	0,9864	0,9868	0,9871	0,9875	0,9878	0,9881	0,9884	0,9887	0,9890
2,3	0,9893	0,9896	0,9898	0,9901	0,9904	0,9906	0,9909	0,9911	0,9913	0,9916
2,4	0,9918	0,9920	0,9922	0,9925	0,9927	0,9929	0,9931	0,9932	0,9934	0,9936
2,5	0,9938	0,9940	0,9941	0,9943	0,9945	0,9946	0,9948	0,9949	0,9951	0,9952
2,6	0,9953	0,9955	0,9956	0,9957	0,9959	0,9960	0,9961	0,9962	0,9963	0,9964
2,7	0,9965	0,9966	0,9967	0,9968	0,9969	0,9970	0,9971	0,9972	0,9973	0,9974
2,8	0,9974	0,9975	0,9976	0,9977	0,9977	0,9978	0,9979	0,9979	0,9980	0,9981
2,9	0,9981	0,9982	0,9982	0,9983	0,9984	0,9984	0,9985	0,9985	0,9986	0,9986

Table pour les grandes valeurs de u

u	3,0	3,1	3,2	3,3	3,4	3,5	3,6	3,8	4,0	4,5
$\Phi(u)$	0,99865	0,99904	0,99931	0,99952	0,99966	0,99975	0,999841	0,999928	0,999988	0,999997

Table de l'écart-réduit (loi normale) (*).

La table donne la probabilité α pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée ε , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle $(-\varepsilon, +\varepsilon)$.



α	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	∞	2,576	2,326	2,170	2,054	1,960	1,881	1,812	1,751	1,695
0,10	1,645	1,598	1,555	1,514	1,476	1,440	1,405	1,372	1,341	1,311
0,20	1,282	1,254	1,227	1,200	1,175	1,150	1,126	1,103	1,080	1,058
0,30	1,036	1,015	0,994	0,974	0,954	0,935	0,915	0,896	0,878	0,860
0,40	0,842	0,824	0,806	0,789	0,772	0,755	0,739	0,722	0,706	0,690
0,50	0,674	0,659	0,643	0,628	0,613	0,598	0,583	0,568	0,553	0,539
0,60	0,524	0,510	0,496	0,482	0,468	0,454	0,440	0,426	0,412	0,399
0,70	0,385	0,372	0,358	0,345	0,332	0,319	0,305	0,292	0,279	0,266
0,80	0,253	0,240	0,228	0,215	0,202	0,189	0,176	0,164	0,151	0,138
0,90	0,126	0,113	0,100	0,088	0,075	0,063	0,050	0,038	0,025	0,013

La probabilité α s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

Exemple : pour $\varepsilon = 1,960$ la probabilité est $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$.

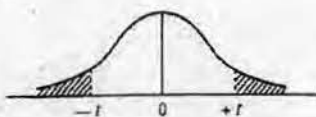
Table pour les petites valeurs de la probabilité.

α	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
ε	3,29053	3,89059	4,41717	4,89164	5,32672	5,73073	6,10941

(*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de t (*).

La table donne la probabilité α pour que t égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



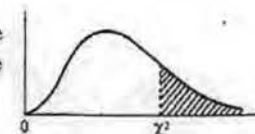
d.d.l. \ α	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	0,727	1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,869
6	0,131	0,718	1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
7	0,130	0,711	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
8	0,130	0,706	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
9	0,129	0,703	1,100	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	0,129	0,700	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
11	0,129	0,697	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
12	0,128	0,695	1,083	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
13	0,128	0,694	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
14	0,128	0,692	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
15	0,128	0,691	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
16	0,128	0,690	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
17	0,128	0,689	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
18	0,127	0,688	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
19	0,127	0,688	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
20	0,127	0,687	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
21	0,127	0,686	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
22	0,127	0,686	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
23	0,127	0,685	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,767
24	0,127	0,685	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
25	0,127	0,684	1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	0,127	0,684	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
27	0,127	0,684	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,690
28	0,127	0,683	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
29	0,127	0,683	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,659
30	0,127	0,683	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
∞	0,126	0,674	1,036	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

Exemple : avec d.d.l. = 10, pour $t = 2,228$ la probabilité est $\alpha = 0,05$.

(*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de χ^2 (*).

La table donne la probabilité α pour que χ^2 égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



d.d.l. \ α	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,0158	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	0,211	1,386	2,408	3,219	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	0,584	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	16,266
4	1,064	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	18,467
5	1,610	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	20,515
6	2,204	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	2,833	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	24,322
8	3,490	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	26,125
9	4,168	8,343	10,656	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	4,865	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	5,578	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	6,304	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	7,042	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	25,472	27,688	34,528
14	7,790	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	36,123
15	8,547	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	37,697
16	9,312	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	39,252
17	10,085	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	40,790
18	10,865	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	42,312
19	11,651	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	43,820
20	12,443	19,337	22,775	25,038	28,412	31,410	35,020	37,566	45,315
21	13,240	20,337	23,858	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	46,797
22	14,041	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	48,268
23	14,848	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	38,968	41,638	49,728
24	15,659	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	51,179
25	16,473	24,337	28,172	30,675	34,382	37,652	41,566	44,314	52,620
26	17,292	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	42,856	45,642	54,052
27	18,114	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	44,140	46,963	55,476
28	18,939	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	45,419	48,278	56,893
29	19,768	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	46,693	49,588	58,302
30	20,599	29,336	33,530	36,250	40,256	43,773	47,962	50,892	59,703

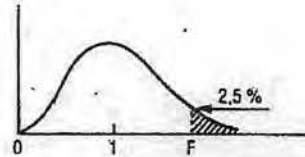
Exemple : avec d.d.l. = 3, pour $\chi^2 = 0,584$ la probabilité est $\alpha = 0,90$.

Quand le nombre de degrés de liberté est élevé, $\sqrt{2} \chi^2$ est à peu près distribué normalement autour de $\sqrt{2}(\text{d.d.l.}) - 1$ avec une variance égale à 1.

(*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de F (point 2,5 %) (*)

La table donne la limite supérieure de $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ pour le risque 2,5 % (valeur ayant 2,5 chances sur 100 d'être égale ou dépassée). en fonction des nombres de degrés de liberté l_A et l_B .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647,8	799,5	864,2	899,6	921,8	937,1	948,2	956,7	963,3
2	38,51	39,00	39,17	39,25	39,30	39,33	39,36	39,37	39,39
3	17,44	16,04	15,44	15,10	14,88	14,73	14,62	14,54	14,47
4	12,22	10,65	9,98	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,90
5	10,01	8,43	7,76	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,68
6	8,81	7,26	6,60	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,52
7	8,07	6,54	5,89	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,82
8	7,57	6,06	5,42	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,36
9	7,21	5,71	5,08	4,72	4,48	4,32	4,20	4,10	4,03
10	6,94	5,46	4,83	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,78
11	6,72	5,26	4,63	4,28	4,04	3,88	3,76	3,66	3,59
12	6,55	5,10	4,47	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,44
13	6,41	4,97	4,35	4,00	3,77	3,60	3,48	3,39	3,31
14	6,30	4,86	4,24	3,89	3,66	3,50	3,38	3,29	3,21
15	6,20	4,77	4,15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,12
16	6,12	4,69	4,08	3,73	3,50	3,34	3,22	3,12	3,05
17	6,04	4,62	4,01	3,66	3,44	3,28	3,16	3,06	2,98
18	5,98	4,56	3,95	3,61	3,38	3,22	3,10	3,01	2,93
19	5,92	4,51	3,90	3,56	3,33	3,17	3,05	2,96	2,88
20	5,87	4,46	3,86	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,84
21	5,83	4,42	3,82	3,48	3,25	3,09	2,97	2,87	2,80
22	5,79	4,38	3,78	3,44	3,22	3,05	2,93	2,84	2,76
23	5,75	4,35	3,75	3,41	3,18	3,02	2,90	2,81	2,73
24	5,72	4,32	3,72	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,70
25	5,69	4,29	3,69	3,35	3,13	2,97	2,85	2,75	2,68
26	5,66	4,27	3,67	3,33	3,10	2,94	2,82	2,73	2,65
27	5,63	4,24	3,65	3,31	3,08	2,92	2,80	2,71	2,63
28	5,61	4,22	3,63	3,29	3,06	2,90	2,78	2,69	2,61
29	5,59	4,20	3,61	3,27	3,04	2,88	2,76	2,67	2,59
30	5,57	4,18	3,59	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,57
40	5,42	4,05	3,46	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,45
60	5,29	3,93	3,34	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,33
120	5,15	3,80	3,23	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,22
∞	5,02	3,69	3,12	2,79	2,57	2,41	2,29	2,19	2,11

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	968,6	976,7	984,9	993,1	997,2	1001	1006	1010	1014	1018
2	39,40	39,41	39,43	39,45	39,46	39,46	39,47	39,48	39,49	39,50
3	14,42	14,34	14,25	14,17	14,12	14,08	14,04	13,99	13,95	13,90
4	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31	8,26
5	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07	6,02
6	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90	4,85
7	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20	4,14
8	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73	3,67
9	3,96	3,87	3,77	3,67	3,61	3,56	3,51	3,45	3,39	3,33
10	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14	3,08
11	3,53	3,43	3,33	3,23	3,17	3,12	3,06	3,00	2,94	2,88
12	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79	2,72
13	3,25	3,15	3,05	2,95	2,89	2,84	2,78	2,72	2,66	2,60
14	3,15	3,05	2,95	2,84	2,79	2,73	2,67	2,61	2,55	2,49
15	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,46	2,40
16	2,99	2,89	2,79	2,68	2,63	2,57	2,51	2,45	2,38	2,32
17	2,92	2,82	2,72	2,62	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,25
18	2,87	2,77	2,67	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,26	2,19
19	2,82	2,72	2,62	2,51	2,45	2,39	2,33	2,27	2,20	2,13
20	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,16	2,09
21	2,73	2,64	2,53	2,42	2,37	2,31	2,25	2,18	2,11	2,04
22	2,70	2,60	2,50	2,39	2,33	2,27	2,21	2,14	2,08	2,00
23	2,67	2,57	2,47	2,36	2,30	2,24	2,18	2,11	2,04	1,97
24	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01	1,94
25	2,61	2,51	2,41	2,30	2,24	2,18	2,12	2,05	1,98	1,91
26	2,59	2,49	2,39	2,28	2,22	2,16	2,09	2,03	1,95	1,88
27	2,57	2,47	2,36	2,25	2,19	2,13	2,07	2,00	1,93	1,85
28	2,55	2,45	2,34	2,23	2,17	2,11	2,05	1,98	1,91	1,83
29	2,53	2,43	2,32	2,21	2,15	2,09	2,03	1,96	1,89	1,81
30	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87	1,79
40	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72	1,64
60	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58	1,48
120	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43	1,31
∞	2,05	1,94	1,83	1,71	1,64	1,57	1,48	1,39	1,27	1,00

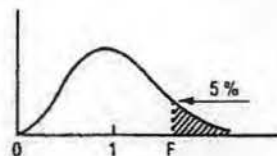
La valeur cherchée $F_{l_B}^{l_A}$ est lue à l'intersection de la colonne l_A et de la ligne l_B .

Exemple : pour les degrés de liberté $l_A = 6$, $l_B = 10$, la limite supérieure de F est $F_{10}^6 = 4,07$.

(*) D'après E. S. Pearson et H. O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press. Cambridge.

Table de F (point 5 %) (*).

La table donne la limite supérieure de $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$, pour le risque 5 % (valeur ayant 5 chances sur 100 d'être égale ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté l_A et l_B .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	241,9	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
∞	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

La valeur cherchée F_{l_A, l_B}^{α} est lue à l'intersection de la colonne l_A et de la ligne l_B .

Exemple : pour les degrés de liberté $l_A = 6$, $l_B = 10$, la limite supérieure de F est $F_{6, 10}^{0,05} = 3,22$.

(*) D'après E.S. Pearson et H.O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC5 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC5 Préparation à l'internat

DFASP
Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 1

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC5 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : Magali Bolon

Exercice de pharmacocinétique

Un médicament est administré une fois par jour à la dose de 6.75 mg par bolus intraveineux. La liaison aux protéines plasmatiques est de 99.4%. Le volume de distribution est de 10 L, la demi-vie d'élimination de 20 h. 0.2% de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

Question 1 : Ecrire l'équation de la courbe concentration en fonction du temps. Expliciter les différents termes, ainsi que leurs unités.

Question 2 : Calculer la concentration minimale et la concentration maximale au temps 48 heures.

Question 3 : Si les 3^{ème} et 4^{ème} doses ont été omises, calculer la concentration maximale et minimale au temps 120 heures.

Question 4 : Calculer la concentration moyenne à l'équilibre.

Question 5 : Quel est le probable mécanisme d'excrétion rénale chez un patient dont la clairance de la créatinine est de 100 mL/min ?

Question 6 : De quel(s) facteur(s) dépend la clairance hépatique ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC5 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC5 Préparation à l'internat

DFASP
Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 2

Note

Calculatrice : (autorisée)

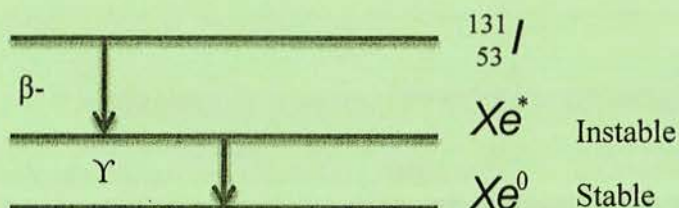
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC5 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : David Kryza

Exercice de biophysique

La désintégration de l'iode 131 est représentée par le schéma ci-dessous.



On donne : $1 \text{ u.m.a} = 931,5 \text{ MeV}$; énergie associée à l'électron au repos : $0,511 \text{ MeV}$

Période radioactive de l'iode 131 : 8,02 jours

$N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

1. Ecrire les réactions nucléaires.
2. Sachant que la différence de masse des noyaux d'iode et de xénon stable est $1,593 \cdot 10^{-3} \text{ u.m.a}$ et que l'énergie de l'émission γ est de $0,364 \text{ keV}$, calculer l'énergie cinétique maximum des électrons émis.
3. Calculer la masse d'une source radioactive d'iode 131 de 3700 MBq .
4. Calculer la durée de vie moyenne de l'iode 131 en seconde.
5. Calculer la proportion d'atomes radioactifs d'iode 131 contenus dans une préparation d'activité spécifique égale à $1,85 \text{ GBq} \cdot \mu\text{g}^{-1}$.
6. Les photons émis ont un coefficient massique d'atténuation global égal à $0,11 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ dans l'eau. Calculer l'épaisseur de demi-atténuation de l'eau pour ce rayonnement. On donne $\rho_{\text{eau}} = 1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC5 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC5 Préparation à l'internat

DFASP
Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC5 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : Lars Jordheim

Exercice de chimie Analytique

Les comprimés effervescents Guronsan contiennent de l'acide ascorbique (500 mg), de la caféine (50 mg) et du glucuronamide (400 mg). Afin de déterminer le contenu en acide ascorbique et en caféine dans un comprimé, un comprimé est dissout dans 100 ml d'eau (solution M). Un millilitre de la solution M est mis dans une fiole jaugée de 200 ml qui est ensuite remplie jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée (solution F). On détermine ensuite l'absorption de la solution F à 251 ($A_{251} = 0,668$) et à 271 nm ($A_{271} = 0,148$). Le glucuronamide et les excipients n'interfèrent pas avec ce dosage spectrophotométrique. En parallèle, deux solutions pures d'acide ascorbique à 40 mg/l ($A_{251} = 0,937$, $A_{271} = 0$) et de caféine à 4 mg/l ($A_{251} = 0,122$, $A_{271} = 0,244$) ont été analysées au spectrophotomètre.

Donnée: longueur de la cuve spectrophotométrique : 1 cm

Question 1. Calculer les coefficients d'absorption massique de l'acide ascorbique et de la caféine à 251 et 271 nm.

Question 2. Déterminer les concentrations en acide ascorbique et en caféine dans la solution M puis la quantité d'acide ascorbique et de caféine dans un comprimé de Guronsan.

Question 3. Calculer l'absorbance à 251 nm d'une solution aqueuse contenant 20 mg/l d'acide ascorbique et 10 mg/l de caféine ?

**Année universitaire
2016-2017**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

UELC

Session 1

**Semestre
Printemps**

EPREUVE DE L'UELC 6B : Contrôle terminal

DFASP2 – Filière Internat

Année 2016/ 2017

Semestre printemps

1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 0 h 30

Le sujet est composé de 15 QCM

A côté de chaque n° de QCM la lettre M (multiple) ou S (simple) indique si le choix est multiple ou simple (une seule réponse exacte ou fausse).

Calculatrice : autorisée

Aucun document n'est autorisé

UELC 6B Préparation à la prise de fonction d'interne en biologie médicale

Responsable-enseignant de l'UELC : Brigitte DURAND

QCM 1 (M)

Etre conforme au référentiel ISO 15189 garantit que :

- A. le LBM a un personnel motivé
- B. le LBM est compétent pour réaliser ses prestations analytiques
- C. le LBM a une bonne réputation
- D. le LBM a un système de management efficace
- E. le LBM pratique une écoute de ses clients

QCM 2 (M)

Quels sont les textes opposables dont dispose le LBM pour mettre en place sa démarche d'accréditation ?

- A. SH réf.02
- B. ISO 9001 v 2015
- C. ISO 15189 v 2012
- D. Décret n° 2016-46 du 26 janvier 2016
- E. SH GTA 01

QCM 3 (M)

Concernant le métier de biologiste en 2017 :

- A. Le biologiste valide des résultats mais il ne peut pas apporter de conseil
- B. Le biologiste met en place une analyse de risque des pratiques au LBM
- C. Pour le biologiste médical, le diplôme de « médecin ou pharmacien biologiste » donne directement lieu à une qualification des pratiques.
- D. La responsabilité du biologiste est engagée à l'arrivée des échantillons dans son LBM
- E. Le biologiste doit réaliser des revues de contrôle qualité régulièrement avec son personnel

QCM 4 (S)

Concernant les équipements d'analyse des LBM :

- A. Le biologiste réalise sa veille scientifique auprès du fournisseur de l'automate
- B. Afin de vérifier la fiabilité analytique d'un automate, le biologiste utilise les contrôles de son fournisseur d'automate
- C. Lors de la réception d'un nouvel automate au LBM, le biologiste doit réaliser une qualification installation (QI) des équipements avec le fournisseur
- D. Lors de la réception d'un nouvel automate au LBM, le biologiste doit réaliser une qualification des équipements et une validation de méthodes mais il peut passer des échantillons patients et rendre des résultats
- E. Lors de la réception d'un nouvel automate au LBM, le biologiste doit réaliser une qualification des équipements et une validation de méthodes et les échantillons ne seront passés uniquement quand la qualification et la validation de méthodes correspondra aux besoins analytiques du LBM.

QCM 5 (M)

La focalisation hydrodynamique dans les automates d'hématologie est un procédé :

- A. Couplé à l'impédance
- B. Couplé à la cytométrie en flux
- C. Garantissant l'unicité de passage des cellules dans la zone de mesure
- D. Garantissant le parfait centrage de la cellule dans la zone de mesure
- E. Garantissant l'absence de déformation des cellules pendant la mesure

QCM 6 (M)

Concernant le dosage de l'hémoglobine, cocher la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. La mesure est réalisée par spectrophotométrie
- B. L'hémoglobine est dosée directement après lyse des globules rouges par un diluant spécifique
- C. Le Lauryl sulfate de sodium fixé à l'hémoglobine forme un composé coloré stable
- D. Tout taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L doit être confirmé par un 2^{ème} dosage
- E. Un taux d'hémoglobine supérieur à 200 g/L peut être physiologique

QCM 7 (S)

La découverte d'une thrombopénie chez un patient sans antécédent, nécessite en 1^{ère} intention :

- A. Le repassage du tube sur l'automate pour confirmer le taux de plaquettes
- B. La confirmation de la thrombopénie sur un 2^{ème} échantillon de sang prélevé sur EDTA
- C. La confirmation de la thrombopénie sur un échantillon de sang prélevé sur tube citraté
- D. La vérification de la lame de sang pour confirmer la thrombopénie
- E. Aucune de ces propositions n'est exacte

QCM 8 (M)

Concernant la fluoro-cytométrie en flux (cytométrie en flux après marquage à l'aide d'un fluochrome) appliquée à l'hémogramme, cocher la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. La diffusion frontale de la lumière (FSC) renseigne sur le contenu cellulaire
- B. La diffusion latérale de la lumière (SSC) informe sur la taille de la cellule
- C. La fluorescence mesurée latéralement indique le contenu en ADN et ARN de la cellule
- D. Cette méthode est utilisée pour la numération des réticulocytes
- E. Cette méthode est utilisée pour la numération des érythroblastes

QCM 9 (M)

Devant cet hémogramme d'un patient hospitalisé en unité de réanimation médicale, quelle attitude adoptez-vous ?

Hémoglobine : 54 g/L ; Hématocrite : 23,4 % ; VGM : 111 fL ; TCMH : 25,6 pg ; CCMH : 231 g/L

- A. Vous suspectez une anémie de Biermer et validez le résultat
- B. Vous suspectez la présence d'agglutinines froides et validez le résultat
- C. Vous suspectez une dilution par une perfusion et demandez un nouveau prélèvement pour contrôle
- D. Vous ne validez pas ce résultat car l'hémogramme est incohérent
- E. Aucune de ces propositions n'est exacte

QCM 10 (M)

Femme de 44 ans hospitalisée en réanimation pour complications suite à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un contexte d'hémopathie.

Les résultats bruts de l'hémogramme vous sont présentés ci-dessous avec les antécédents dans la colonne de droite pour les numérations globulaires :

GB	2.38	B	3.39	NEU	72.0	&	1.71
GR	2.20	B	2.34	EOS	0.4		0.01
HB	74.0	B	74.0	BAS	0.4		0.01
HT	19	B	20	LY	9.2		0.22
VGM	86.4		86.3	MONO	11.3		0.27
CCMH	389	H	366	ERB	1.3		0.03
TCMH	33.6	H	31.6	IG	6.7	H	0.16
IDR-CV	18.20	h	18.10	NE-SSC	148.40		
PLQ	49	B	32	HFLC	0.00		
VPM	9.5		9.0	MorphoGB			

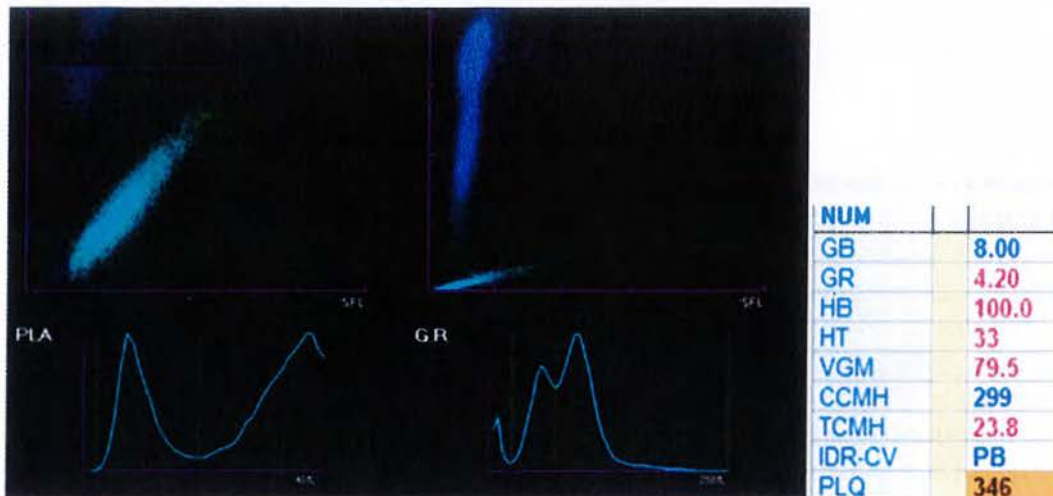
Quelle est votre attitude ?

- A. L'hémogramme est cohérent et vous validez les résultats
- B. L'hémogramme est incohérent et vous ne validez pas les résultats
- C. Vous demandez un nouveau prélèvement pour contrôle
- D. Vous suspectez une interférence sur le dosage de l'hémoglobine
- E. Vous suspectez la présence d'agglutinines froides et contrôlez le frottis sanguin au microscope

QCM 11 (M)

Hémogramme d'un patient de 55 ans hospitalisé pour adénocarcinome de l'estomac.

Graphes : plaquettes en fluorescence (en haut à gauche) et globules rouges en méthode optique (en haut à droite) / courbes de distribution des plaquettes et des globules rouges (en bas).

**Que pensez-vous de cet hémogramme ?**

- A. Patient ayant une anémie microcytaire hypochrome
- B. Présence d'une double population plaquettaire observée sur la courbe de distribution des plaquettes
- C. Présence d'une double population érythrocytaire observée sur le graphe et sur la courbe de distribution des globules rouges
- D. Taux de plaquettes à vérifier sur un autre prélèvement
- E. L'IDR-CV n'a pas été calculé par l'automate en raison probablement de la double population érythrocytaire

QCM 12 (M)

Concernant les étapes d'une analyse de biologie médicale, quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La prescription d'analyses de biologie médicale est rédigée par un médecin ou un pharmacien
- B. La prescription a une durée de validité d'un an
- C. La prescription peut être dématérialisée par une connexion à un système informatisé de dossiers médicaux
- D. Les tubes prélevés sont immédiatement étiquetés avec l'identification du patient
- E. Les étapes de prélèvement et de transport du tube sont sous la responsabilité du technicien qui réalisera les analyses

QCM 13 (M)

Concernant les étapes d'une analyse de biologie médicale, quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'enregistrement d'une demande d'analyses de biologie médicale fait partie de la phase pré-analytique
- B. La centrifugation des tubes de sang fait partie de la phase analytique
- C. La réalisation des techniques pour obtenir des résultats fait partie de la phase analytique
- D. La validation technique fait partie de la phase analytique
- E. La validation biologique fait partie de la phase post-analytique

QCM 14 (M)

Concernant la validation biologique, quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle est réalisée par un biologiste médical
- B. Elle tient compte des valeurs usuelles applicables au patient et des renseignements cliniques fournis par le prescripteur
- C. Durant cette phase, le biologiste peut décider de la réalisation d'analyses complémentaires
- D. Elle entraîne si besoin la rédaction d'un commentaire à destination du prescripteur
- E. Elle est le pré-requis pour la diffusion des résultats au prescripteur

QCM 15 (M)

Concernant l'informatisation d'un laboratoire de biologie médicale, quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. C'est une obligation réglementaire
- B. Elle permet la traçabilité de toutes les étapes d'une analyse
- C. Elle permet la diffusion rapide des résultats via un serveur de résultats
- D. Elle permet de réaliser de façon automatique la facturation des actes réalisés
- E. Elle permet de gérer les non-conformités

EPREUVE DE L'UELC 6A : Contrôle terminal

DFASP2 – Filière Internat

Année 2016/ 2017

Semestre printemps

1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 0 h 30

Le sujet est composé de 2 fascicules : 1 pour les QCM et 1 QROC

Ce fascicule correspondant aux QCM et comprend **7 QCM**

A côté de chaque n° de QCM la lettre M (multiple) ou S (simple) indique si le choix est multiple ou simple (une seule réponse exacte ou fausse).

Calculatrice : autorisée

Aucun document n'est autorisé

UELC 6A Préparation à la prise de fonction d'interne en Pharmacie Hospitalière

Responsable-enseignant de l'UELC : Catherine RIOUFOL

QCM 1 (M)

Concernant les essais cliniques portant sur les médicaments, quelles sont les réponses exactes

- A. Il existe quatre phases d'étude clinique (phase I, phase II, phase III, Phase IV)
- B. Les sujets volontaires qui participent à une étude clinique doivent être malades
- C. Un essai clinique est obligatoirement comparatif (versus placebo ou traitement de référence), quelle que soit sa phase
- D. Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur une personne sans son consentement libre et éclairé

QCM 2 (M)

Concernant les préparations des anticancéreux injectables, quelles sont les réponses exactes

- A. A l'hôpital, elles sont centralisées et sous responsabilité pharmaceutique
- B. Elles sont obligatoirement réalisées dans une Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC)
- C. Elles peuvent être réalisées sous isolateur ou sous hotte à flux d'air laminaire
- D. Un habillage spécifique n'est pas requis pour l'entrée en Zone d'Atmosphère Contrôlée (ZAC)
- E. Une hotte à flux d'air laminaire horizontal peut être utilisée pour la préparation des chimiothérapies anticancéreuses car elle permet la protection du personnel manipulateur

QCM 3 (M)

Concernant la prise en charge d'une maladie rare telle que l'hémophilie, quel est l'intérêt de l'implication d'un pharmacien hospitalier ? Indiquer les réponses exactes :

- A- Favoriser le lien ville-hôpital afin de prendre en charge le patient dans la globalité de son traitement
- B- Inciter les patients à déclarer eux-mêmes les effets secondaires de leurs médicaments
- C- Réserver la rétrocession des médicaments spécifiques uniquement dans les structures hospitalières spécialisées de type centre de Référence des maladies rares
- D- Développer les thématiques liées aux médicaments dans les programmes d'éducation thérapeutique
- E- Contribuer à la constitution du registre national des patients hémophiles

QCM 4 (M)

Concernant les modalités d'administration de la nutrition parentérale, indiquer les réponses exactes :

- A - Voie veineuse périphérique, si durée de la nutrition supérieure à 2 semaines et osmolalité < 800 mOsm/kg
- B - Voie veineuse périphérique, si durée de la nutrition inférieure à 2 semaines et osmolalité < 800 mOsm/kg
- C - Voie veineuse centrale, si osmolalité > 800 mOsm/kg
- D - Sonde gastrique
- E - Sonde naso-gastrique

QCM 5 (M)

Concernant l'analyse pharmaceutique de prescription, indiquer les réponses exactes

- A- L'analyse pharmaceutique peut se faire à la pharmacie ou dans l'unité de soins
- B- Lors de l'analyse pharmaceutique, le dossier médical et la biologie sont consultés
- C- Le Vidal est la seule source utilisée lors de l'analyse pharmaceutique
- D- Les interventions pharmaceutiques ne sont pas standardisées
- E- Tous les logiciels de prescription permettent une transmission des interventions pharmaceutiques au médecin

QCM 6 (M)

Concernant l'entretien pharmaceutique sur les traitements anticoagulants, indiquer les réponses exactes

- A. Les AVK représentent la 1^{ère} cause d'hospitalisation pour effets indésirables
- B. L'entretien est réalisé uniquement lors de l'instauration du traitement
- C. Il est parfois indispensable de prioriser les informations à délivrer
- D. Il n'est pas nécessaire de demander au patient de reformuler les informations transmises
- E. Un retour à l'équipe médicale est indispensable

QCM 7 (M)

Parmi les propositions suivantes sur l'étude de faisabilité d'une préparation de médicament, lesquelles sont exactes ?

- A- Vérifier la disponibilité de spécialités pharmaceutiques
- B- Vérifier s'il existe des excipients à effet notoire dans la formulation
- C- Vérifier le rendement de production
- D- Vérifier le processus de fabrication
- E- Toutes ces propositions sont exactes

Examen terminal d'algèbre linéaire

Session 1 (9 mai 2017)

Le polycopié de cours et la calculatrice sont autorisés
Les réponses doivent être justifiées

Exercice 1

Soit $R_3[x]$ l'ensemble des polynômes de degré 3 dans R , c'est-à-dire :

$$R_3[x] = \left\{ P / P(x) = \sum_{i=0}^3 a_i x^i \text{ avec } (a_0, a_1, a_2, a_3) \in R^4 \right\}$$

Soit les polynômes P_1, P_2, P_3 et P_4 définis de la façon suivante :

$$P_1(x) = x^2 \quad \forall x \in R$$

$$P_2(x) = 2x \quad \forall x \in R$$

$$P_3(x) = 2x^3 \quad \forall x \in R$$

$$P_4(x) = x \quad \forall x \in R$$

Soit F_1 la famille suivante : $F_1 = \{P_1, P_2, P_3\}$

Soit F_2 la famille suivante : $F_2 = \{P_1, P_2, P_3, P_4\}$

Soit H l'ensemble suivant : $H = \text{Vect}\{P_1, P_2, P_3\}$

- 1) Est-ce que F_1 est une base de H ?
- 2) Est-ce que F_2 est une famille libre dans $R_3[x]$?
- 3) Est-ce que F_2 est une famille génératrice de $R_3[x]$?

Exercice 2

Soit la matrice A_m suivante :

$$A_m = \begin{pmatrix} m & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{avec } m \in R$$

On note $B = \{e_1, e_2, e_3\}$ la base canonique de R^3

On note f l'application linéaire dont la matrice associée dans la base B est la matrice A_m

- 1) Donnez l'expression analytique de f
- 2) Selon la valeur de m , déterminez $\text{Ker} f$ et donnez une base de $\text{Ker} f$
- 3) Selon la valeur de m , déterminez $\text{Im} f$ et donnez une base de $\text{Im} f$
- 4) Selon la valeur de m , indiquez si f est injective et/ou surjective et/ou bijective
- 5) Selon la valeur de m , indiquez si la matrice A_m est diagonalisable (les réponses doivent être détaillées et justifiées)
- 6) Dans le (ou les cas) où la matrice est diagonalisable, indiquez la matrice diagonale correspondante

- 7) Selon la valeur de m , indiquez si la matrice A_m est inversible. Si elle est inversible, donnez la matrice inverse
- 8) Soit le système suivant :

$$\begin{cases} mx + y + z = 1 \\ y + z = 1 \\ y + z = a \end{cases} \quad \text{avec } (a, m) \in \mathbb{R}^2$$

Résolvez ce système selon les valeurs de a et de m

Exercice 3

Soit $M_n(\mathbb{R})$, l'ensemble des matrices carrées d'ordre n à coefficients dans \mathbb{R} .

Pour toute matrice $A = (a_{ij})$ de $M_n(\mathbb{R})$, on appelle trace de A (et on note $\text{Tr}A$) la somme des coefficients de la diagonale principale c'est-à-dire : $\text{Tr}A = \sum_{i=1}^n a_{ii}$

- 1) Calculer $\text{Tr}M$ pour la matrice M suivante :

$$M = \begin{pmatrix} 2 & 3 & 1 \\ 4 & 1 & 6 \\ 5 & 1 & 1 \end{pmatrix}$$

- 2) Soit $(A, B) \in (M_n(\mathbb{R}))^2$

A l'aide d'une formule du cours, montrer que $\text{Tr}(AB) = \text{Tr}(BA)$

- 3) Soit A et B deux matrices semblables de $M_n(\mathbb{R})$

Déduire de la question suivante que $\text{Tr}A = \text{Tr}B$

Rappel : on dit que A et B sont des matrices semblables s'il existe une matrice carrée inversible P telle que $A = P^{-1}BP$

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE l'UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie

DFGSP3
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 2 cas cliniques avec QROC

Note

Calculatrice : autorisée
Tous documents papier autorisés
Ordinateurs, tablettes, téléphones interdits
Stabilos autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 7 pages numérotées de 1 à 7

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 2

UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie
Dr S. Goutelle

Cas clinique 1

Un patient de 51 ans, 96 kg se présente chez son médecin car il a depuis quelques jours la jambe droite qui a grossi et est devenue rouge et douloureuse. Il a aussi de la fièvre.

Son traitement habituel comporte :

- *Aténolol 50 mg/j*
- *Clopidogrel 75 mg/j*
- *Losartan 50 mg/j*
- *Allopurinol 200 mg/j*

A l'examen, le médecin trouve par ailleurs une mycose située au niveau du 4^{ème} espace interdigital du pied droit.

A l'issue de la consultation, le médecin rédige la prescription suivante (le traitement chronique étant à poursuivre) :

- *Amoxicilline 1g, matin, midi et soir, pendant 14 jours*
- *Paracétamol 1g effervescent, jusqu'à 4 par jour, pendant 14 jours*
- *Econazole crème, 1 application par jour au niveau du pied pendant 4 semaines.*

1/ D'après les éléments exposés, quelle est l'infection probable de ce patient au niveau de la jambe ? Justifier.

.....

.....

.....

.....

2/ Quelle est l'origine probable de cette infection de la jambe d'après l'examen clinique ?

.....

.....

.....

.....

3/ Faut-il faire des prélèvements pour confirmer le diagnostic de l'infection de la jambe (justifier) ?

.....

.....

.....

.....

4/ Quel est le principal pathogène à suspecter comme responsable de cette infection de la jambe?

.....
.....

5/ Citer 3 autres maladies infectieuses pouvant être dues à cet agent pathogène.

.....
.....
.....
.....

6/ Commenter l'antibiothérapie prescrite.

.....
.....
.....
.....

7/ A propos de l'amoxicilline, quelles propositions sont vraies ?

- A/ C'est une bêta-lactamine
- B/ C'est la pénicilline V
- C/ La posologie est à réduire en cas d'insuffisance rénale
- D/ C'est le traitement de choix des pneumonies à pneumocoque
- E/ Une diminution de l'INR peut être observée en cas de co-prescription chez les patient sous anticoagulants anti-vitamine K

Réponse (lettre(s)) :

8/ Le patient vous dit qu'il préfère l'aspirine au paracétamol et vous demande s'il peut en prendre à la place. Que répondez-vous et pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

9/ Quelles sont les autres mesures thérapeutiques et préventives à prendre dans cette infection ?

- A/ Repos assis au fauteuil
- B/ Port de bas de contention en prévention si insuffisance veino-lymphatique
- C/ Traitement antibiotique local type FUCIDINE
- D/ Traitement prophylactique par amoxicilline au long cours
- E/ Kinésithérapie

Réponse (lettre(s)) :

10/ A propos de l'infection fongique, comment appelle-t-on ce type de mycose de la peau des pieds ?

.....
.....

11/ Expliquer des mesures simples de prévention des mycoses de la peau et des ongles des pieds.

.....
.....
.....
.....
.....

Après 2 jours de traitement, la femme du patient passe à la pharmacie pour vous signaler un problème. L'état de son mari ne semble pas s'améliorer, et il présente en plus une éruption cutanée sous la forme de plaques érythémateuses sur le tronc, le dos et les bras. La dame précise que c'était déjà arrivé à son mari il y a 5 ans quand il avait eu un traitement par Augmentin® et que cela avait disparu à l'arrêt du médicament.

12/ Quelle est l'origine probable de cette éruption cutanée ? Y-a-t-il un facteur favorisant chez ce patient ?

.....
.....
.....
.....

Dans les suites, le patient est hospitalisé devant l'absence d'amélioration de son infection de la jambe. Un traitement par voie parentérale par céfazoline (C1G) est mis en route. Alors que l'infection évolue favorablement à l'hôpital, le dernier jour du traitement, l'infirmière note un érythème et la présence de pus au niveau du pli du coude, autour du cathéter. Le patient présente à nouveau de la fièvre, qui avait disparu.

13/ Que faut-il suspecter ? Quel facteur aurait pu favoriser cet événement ?

.....
.....

.....
.....

14/ Des prélèvements au niveau du cathéter sont réalisés ainsi que des hémocultures. Les résultats montrent la présence d'un Staphylocoque doré résistant à la méticilline. Citer, pour chaque voie, deux antibiotiques habituellement actifs sur cette bactérie :

- Par voie parentérale :et
- Par voie orale :et

Cas clinique 2

Une patiente de 19 ans présente un 1^{er} épisode d'infection urinaire simple (cystite). Dans cette pathologie, les recommandations de traitement actuelles sont les suivantes.

Substance active	Posologie	Durée totale de traitement
<u>CYSTITE AIGUË SIMPLE : traitement probabiliste</u>		
Fosfomycine trométamol	3 g PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)
Pivmécillinam	400 mg PO x 2 /jour	5 jours
Nitrofurantoïne	100 mg PO x 3/jour	5 jours
Ciprofloxacine	500 mg PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)
Ofloxacine	400 mg PO x 1/jour	1 jour (traitement monodose)

1/ Qui établit les recommandations thérapeutiques en infectiologie ?

.....
.....

2/ Indiquer deux sources possibles sur internet pour consulter ces recommandations

.....
.....

3/ Que signifie l'expression « traitement probabiliste » ?

.....
.....
.....
.....

4/ A quelle famille d'antibiotiques appartiennent :

- Le pivmécillinam :
-
- La ciprofloxacine et l'ofloxacine :

5/ Quelles sont les principales raisons qui justifient la position de la fosfomycine/trométamol en 1^{ère} intention dans cette indication ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE l'UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie

DFGSP3

Année 2016/ 2017

Semestre printemps

Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 cas clinique avec QROC

Note

Calculatrice : autorisée

Tous documents papier autorisés

Ordinateurs, tablettes, téléphones interdits

Stabilos autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 2

UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie
Dr S. Goutelle

Cas clinique 1

Mélanie L, 15 ans, porteuse de lentilles souples, souffre d'une conjonctivite de l'œil droit. Présentant des sécrétions purulentes importantes et un œdème palpébral, elle se rend aux urgences ophtalmologiques. Accompagnée de sa mère, elle présente aujourd'hui cette ordonnance à son pharmacien :

- *Dacudoses : 4 lavages oculaires par jour*
- *Tobramycine collyre : 1 goutte 4 fois par jour pendant 7 jours*

1/ La consultation médicale vous semble-t-elle justifiée devant ces signes? Expliquer.

.....

.....

.....

.....

2/ Lors de l'utilisation d'un collyre, la majeure partie de la dose administrée va diffuser dans le corps vitré (entourer la réponse exacte):

- Vrai
- Faux

3/ A votre avis, que lui a dit le médecin ?

.....

.....

.....

.....

4/ Que faut-il vérifier dans l'historique du patient ?

.....

.....

.....

.....

5/ La prescription est-elle cohérente et conforme aux recommandations (justifier)?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

6/ Quelle est la demi-vie moyenne d'un collyre antibiotique dans l'humeur aqueuse (entourer la bonne réponse) :

- 1 minute
- 10 minutes
- 60 minutes
- 10 heures

7/ A quelle famille d'anti-infectieux appartient la tobramycine ? Quel est le type de pathogènes visé par ce traitement ?

.....

.....

.....

.....

.....

8/ Quelles sont les autres voies d'administration de la tobramycine en thérapeutique ?

.....

.....

.....

9/ Quels sont les principaux effets indésirables de cette famille d'antibiotique de façon générale ? Commenter le risque dans le cas de cette prescription.

.....

.....

.....

.....

.....

10/ Quels sont les conseils que le pharmacien doit fournir à Mélanie ?

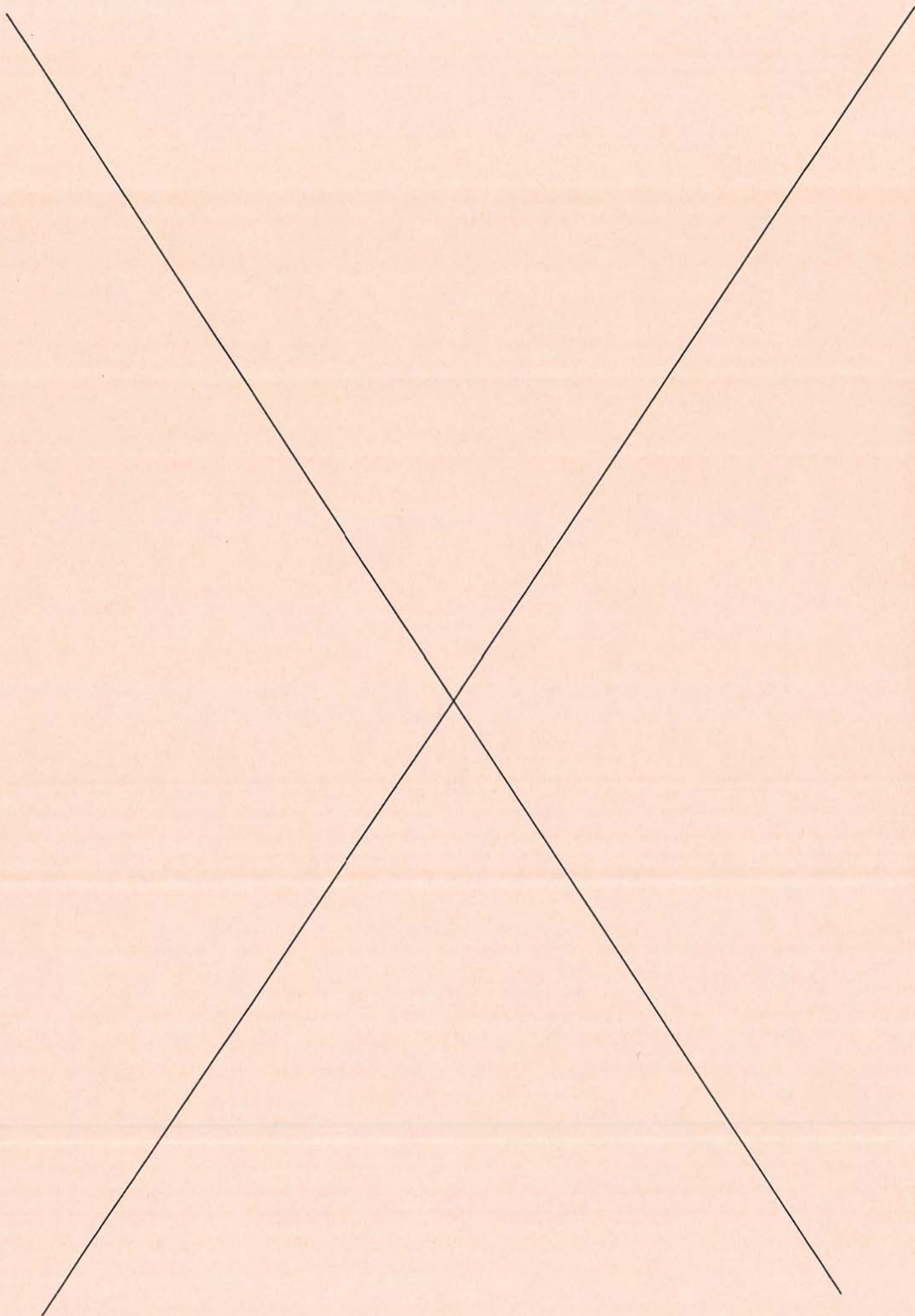
.....

.....

.....

.....

.....



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC *Actualités de l'Officine niveau 2*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

FASP 1^{ère} année - OFFICINE
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 60 minutes (2 Parties)

Partie 2 : Thérapeutiques Alternatives

Ce fascicule comprend :

➤ **2 QROCs**

Note

Répondre directement sur le fascicule

Calculatrice : non autorisée
Aucun document autorisé

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

Actualités de l'Officine Niveau 2
Thérapeutiques alternatives

Responsables de l'UE: V. Siranyan/O. Catala
Enseignants Thérapeutiques Alternatives : S. Michalet, L. Montreuil

-
- This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no text or other markings on the paper.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC *Actualités de la Pharmacie d'Officine* - 2 N° de PLACE :

Ne rien écrire dans ce cadre

Aromathérapie

Citer 5 domaines d'applications pour la recherche en aromathérapie. Pour chaque cas citer des exemples d'HE étudiées et qui ont montré une efficacité.

1-

2-

3-

4-

5-

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **actualités de l'officine niveau 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UE actualités de la pharmacie d'officine 2
DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (2 parties)

Partie 1 : Santé Publique

➤ Une question

Note

Calculatrice : non autorisée
Les documents ne sont PAS autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 5

Actualités de l'officine niveau 2
Noms des responsables-enseignants de l'UE
V. Siranyan / O. Catala

L'arrêté de Bonnes Pratiques de dispensation en officine : sa place, parmi les autres normes juridiques, ainsi que pour le développement de la qualité en officine.

[illegible]

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC « Economie de la Santé »

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

FASCICULE n° 1 (de 1 à 3) : Questions Thème « Evaluation économique »

Epreuve de UELC « Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2016/2017

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- Trois questions rédactionnelles

Note

Calculatrice : autorisée

Stabilos : autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicules numérotés de 1 à 3

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Thème « Evaluation économique» (8 points)

On veut réaliser une évaluation médico-économique afin de comparer deux programmes A et B concernant des patientes atteintes de cancer du sein traitées dans un premier temps par chirurgie, puis par chimiothérapie. Les deux programmes diffèrent par leurs modalités de prise en charge : le programme A s'effectue à l'hôpital, alors que le programme B est réalisé à domicile. Les mêmes médicaments sont utilisés dans les deux programmes, à raison de 6 cures de chimiothérapies, dont 1 cure d'une demie journée toutes les 3 semaines, administrées respectivement par un médecin pour le programme A et par un infirmier pour le programme B. Une consultation de suivi ainsi qu'un examen biologique sont réalisés tous les trois mois pendant un an avec le chirurgien, l'oncologue et le chimiothérapeute; puis tous les ans pendant quatre ans avec l'oncologue et le chimiothérapeute, pour les deux programmes. La durée de l'évaluation médico-économique est fixée à cinq ans.

Parmi les deux modalités de prise en charge décrites, on souhaite déterminer laquelle est optimale en prenant en compte à la fois les coûts et les résultats cliniques.

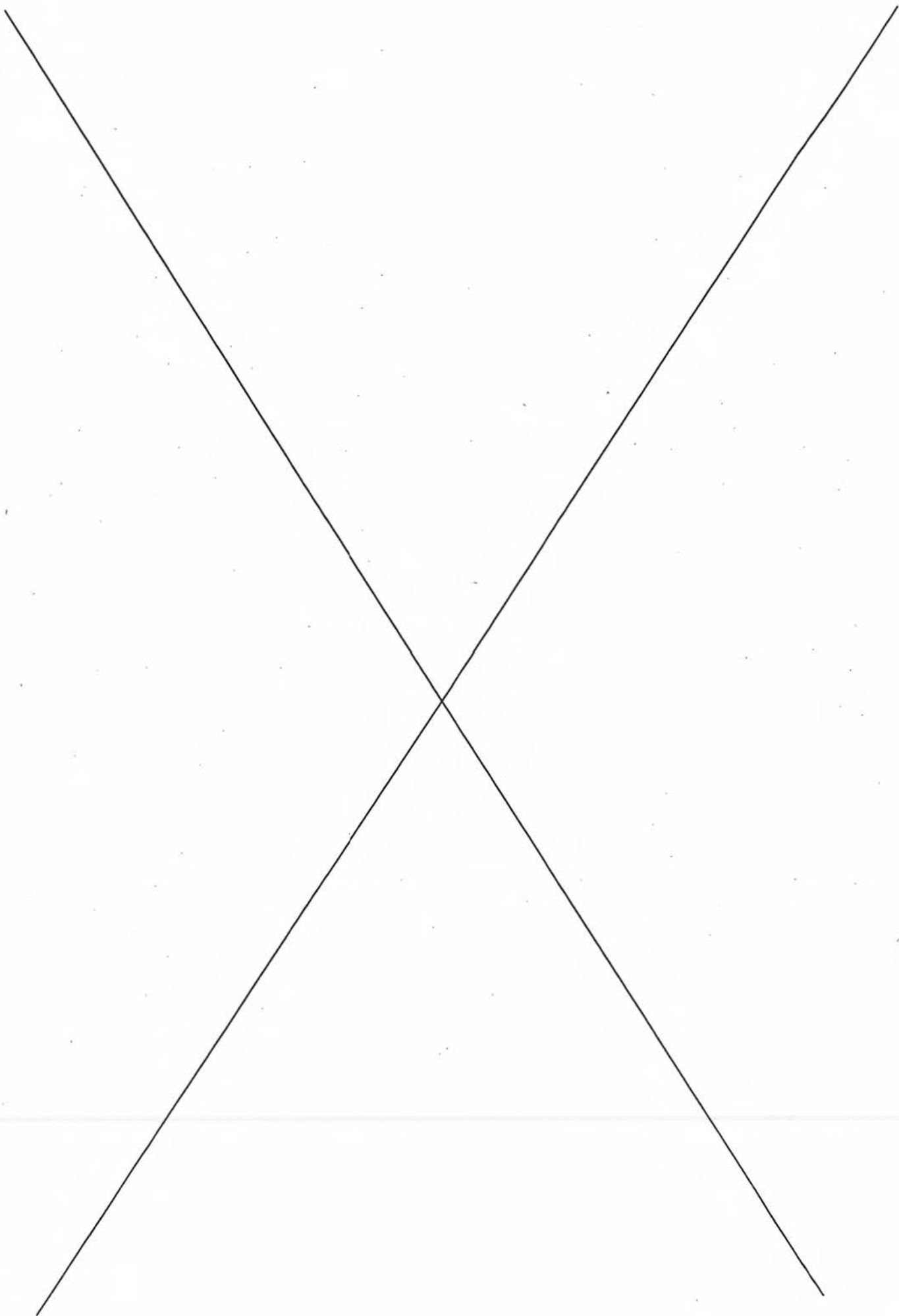
Questions

Proposez un protocole pour une évaluation médico-économique permettant de comparer les deux programmes A et B décrits précédemment, en particulier concernant les items suivants :
Il est demandé de justifier soigneusement vos réponses.

1. Le type d'évaluation médico-économique mise en œuvre (2 points)

2. La perspective de l'évaluation médico-économique (2 points)

3. L'identification, la mesure et l'évaluation des coûts (4 points)



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC « Economie de la Santé »

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

FASCICULE n° 2 (de 1 à 3) : Questions Thème « Système de Santé »

Epreuve de UELC « Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2016/2017

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- deux questions rédactionnelles

Note

Calculatrice : autorisée

Stabilos : autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicules numérotés de 1 à 3

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Thème « Système de santé » (6 points) : deux questions rédactionnelles

Une association de patients créée récemment s'adresse à vous en tant que spécialiste du Système de Santé en France. Elle vous demande quels sites internet proposés par des acteurs institutionnels du système de santé français ses membres pourraient consulter afin de trouver des informations en lien avec la prise en charge de leurs pathologies.

Question 1.1. (1,5 points)

Indiquez trois acteurs institutionnels ayant des sites internet intéressants pour les membres de l'association.

Question 1.2. (4,5 points)

Expliquez les types d'information que ceux-ci pourront trouver sur les sites internet de ces trois acteurs institutionnels.

NOM et Prénoms :

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC « Economie de la Santé »

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

FASCICULE n° 3 (de 1 à 3) : Questions Thème « Financement et dépenses de santé »

Epreuve de UELC « Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2016/2017

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 3 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- deux questions rédactionnelles

Note

Calculatrice : autorisée

Stabilos : autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicules numérotés de 1 à 3

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Thème « Financement et dépenses de santé » (6 points) : deux questions rédactionnelles

Question 1.1. (2 points)

Quelles sont les sources de financement de notre système de santé ?

Question 1.2. (4 points)

Quelles sont les raisons explicatives de la hausse des dépenses de santé dans notre pays ?
Justifiez soigneusement votre réponse.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 1

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l' UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : Lars Jordheim

Exercice de chimie analytique

On travaille avec un triacide (H_3A) pour lequel nous avons les données ci-dessous.

Données :

- $pK_a (H_3A/H_2A^-) : 4,13$
- $pK_a (H_2A^-/HA^{2-}) : 6,73$
- $pK_a (HA^{2-}/A^{3-}) : 9,64$
- $M (H_3A) : 234,82 \text{ g/mol}$
- $\epsilon(H_3A, 283 \text{ nm}) : 6,22 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
- $\epsilon(H_2A^-, 283 \text{ nm}) : 72,33 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
- $\epsilon(HA^{2-}, 283 \text{ nm}) : 15,43 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
- $\epsilon(A^{3-}, 283 \text{ nm}) : 31,15 \text{ l.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Question 1. Une solution aqueuse est préparée avec 356,2 mg de H_3A pour un volume total de 100 ml.

Calculer le pH de cette solution.

Question 2. On ajoute à cette solution, 50 ml de KOH à 46,8 mmol/l. Calculer le pH de la solution obtenue.

Question 3. Quelle sera l'absorption de la solution obtenue à 283 nm dans une cuve spectrophotométrique de 1 cm.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre printemps
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : Jordan Teoli

Exercice de statistiques

On s'intéresse au taux d'Hémoglobine (Hb) chez des patients porteurs d'une anomalie de l'hémoglobine. Pour cela, on a mesuré le taux d'Hb (en g/L) dans 3 groupes de patients regroupés selon leur génotype :

- Le groupe 1 correspond aux homozygotes S/S : génotype le plus fréquent associé à un syndrome drépanocytaire majeur.
- Le groupe 2 correspond à tous les autres patients présentant des génotypes associés à un syndrome drépanocytaire majeur : hétérozygote composite S/ β -thalassémie, hétérozygote composite S/C, ...
- Le groupe 3 correspond aux hétérozygotes A/S : trait drépanocytaire ne s'exprimant généralement pas au niveau clinique.

Génotype j	Effectif n_j	$\sum x_{ij}$	$\sum x_{ij}^2$
S/S	15	1004	70680
Autres génotypes conduisant à un syndrome drépanocytaire majeur	15	1352	129012
A/S	30	4007	555149

QUESTION : D'après les données du tableau ci-dessus, peut-on dire que le taux d'Hb est inférieur chez les patients atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur (groupes 1 et 2) par rapport à celui des patients avec un trait drépanocytaire (groupe 3) au risque 5% ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 4

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l' UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : Anthony Fourier

UELC4 Exercice Enzymologie - Enoncé

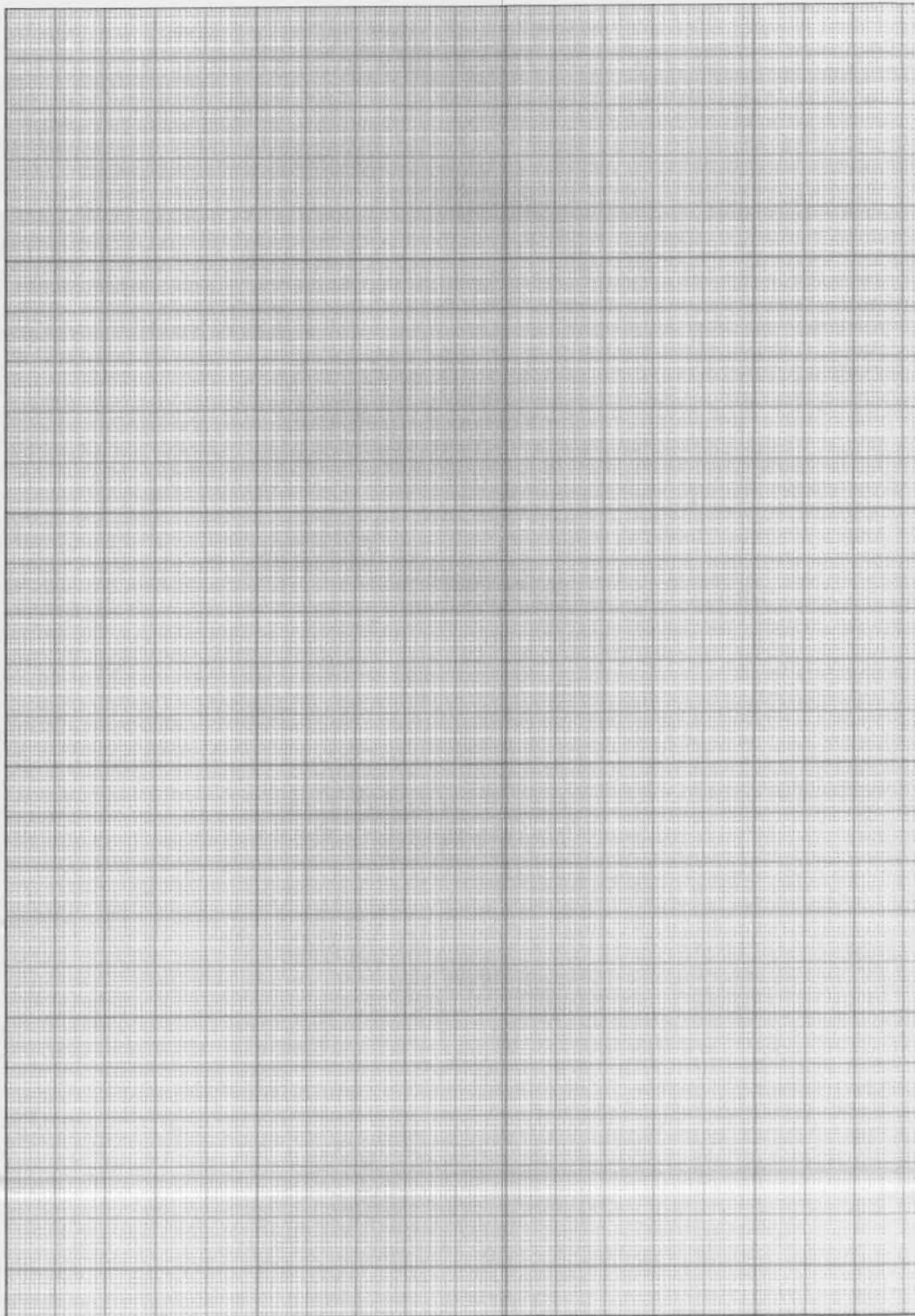
Une nouvelle molécule X vient d'être fabriquée par un laboratoire pharmaceutique. Cette dernière a été développée pour inhiber l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans l'hypertension.

Pour analyser l'efficacité de cette nouvelle molécule, un essai est mis en place pour déterminer l'activité de l'ECA (concentration 10^{-2} mol/L) en présence de son substrat naturel, l'angiotensine 1. En parallèle, un deuxième essai est réalisé où l'on rajoute la molécule X au milieu contenant l'ECA et l'angiotensine 1.

Voici les résultats des activités obtenues pour l'ECA à différentes concentrations d'angiotensine 1, avec ou sans molécule X :

[Angiotensine 1] (mol/L)	Activité ECA seule (mol/L/min)	Activité ECA en présence de X (mol/L/min)
0.001	0.0014	0.0010
0.002	0.0022	0.0017
0.005	0.0033	0.0028
0.01	0.004	0.0035
0.05	0.0048	0.0047
0.1	0.0049	0.0048

1\ Déterminez graphiquement les paramètres K_m et V_{max} de l'ECA en l'absence de la molécule X et les paramètres $K_{m_{app}}$ et $V_{max_{app}}$ en présence de la molécule X.



2\ Quel est le pourcentage d'inhibition exercé par la molécule X lorsque la concentration d'angiotensine 1 est de 0.002 mol/L ? lorsque la concentration d'angiotensine 1 est de 0.01 mol/L ?

3\ Quel est le mode d'inhibition exercée par la molécule X sur l'ECA et l'angiotensine 1 ? Justifier. Expliquer à quoi correspond concrètement ce type d'inhibition (schéma possible).

4\ Sachant que le K_i de la molécule X vis-à-vis de l'ECA est de $3 \cdot 10^{-3}$ mol/L, quelle était la concentration de la molécule X dans l'expérience ?

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE L'UELC4 Internat

4^{ème} année
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

Les questions sont présentes dans un ordre différent selon les fascicules.

Ce jeu de questions correspond au

JEU DE QUESTIONS A

Cette lettre est à reporter sur votre grille de réponse (première question)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ 18 QCM

A répondre sur fiche adéquate avec un feutre ou stylo bille NOIR
Attention ! Ne pas utiliser les stylos billes ou encre effaçables

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

Responsable de l' UELC4 Internat : Carole FERRARO-PEYRET

QCM 1 : quel est le jeu de question auquel vous répondez ? Voir page de garde de votre fascicule.

- A. Jeu de questions A
- B. Jeu de questions B

L'énoncé suivant concerne les QCM 2 à 5.

QCM 2 (M)

A propos de l'insuffisance rénale chronique, quelles sont les propositions exactes :

- A. La créatininémie et l'urémie sont augmentées, ceci témoigne d'une diminution de débit de filtration glomérulaire
- B. La présence d'une hyperkaliémie est un critère de chronicité de l'insuffisance rénale
- C. La classification des stades d'évolution de la pathologie est définie sur le dosage de la créatinine plasmatique
- D. la présence d'une hypercalcémie est le témoin d'une altération de la capacité rénale d'hydroxylation de la vitamine D
- E. La présence d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative est fréquente, par altération de la synthèse rénale d'érythropoïétine

QCM 3 (M)

A propos du syndrome néphrotique, quelles sont les propositions exactes :

- A. La présence d'une hypoprotéïnémie à 63 g/L est compatible avec ce diagnostic
- B. La présence d'une hypoalbuminémie à 28 g/L est compatible avec ce diagnostic
- C. La protéinurie (> 3g/24h) est due à une altération de la perméabilité du glomérule rénal
- D. Pour compenser la fuite urinaire des immunoglobulines, il a prolifération d'un clone de plasmocytes et sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale visible sous la forme d'un pic à l'électrophorèse
- E. Le risque thromboembolique accrue justifie un traitement par héparine.

QCM 4 (M)

Quels sont les arguments en faveur d'une Insuffisance Rénale Aigue d'origine fonctionnelle :

- A. $\frac{[\text{Urée}]_{\text{plasmatique}}}{[\text{Créatinine}]_{\text{plasmatique}}} > 100$
- B. $\frac{[\text{Na}]_{\text{urinaire}}}{[\text{K}]_{\text{urinaire}}} > 1$ témoin d'une mise en jeu du système rénine angiotensine aldostérone
- C. le rapport Osmolarité urinaire / Osmolarité plasmatique supérieur à 2, témoin d'une concentration des urines
- D. une élévation plus importante de la créatininémie par rapport à l'urémie
- E. la présence d'une déshydratation extracellulaire

QCM 5 (M)

Parmi les propositions suivantes concernant la CIVD, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Elle est une complication potentielle est grave d'un état septique
- B. On observe une consommation des plaquettes sanguines et des facteurs de coagulation
- C. Un état d'hypofibrinolyse s'observe très rapidement
- D. On observe une augmentation du taux de fibrinogène du fait de l'état inflammatoire très important lors de ce syndrome

- E. Le traitement nécessite la transfusion rapide et massive de concentrés de plaquettes sanguines

QCM 6 (M)

Concernant les hypercalcémies vraies, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Une hypercalcémie vraie associée à une PTH élevée peut être en lien avec un excès de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- B. L'hyperparathyroïdie primaire peut être évoquée face à une calcémie élevée associée à un taux normal de protéines et une PTH effondrée
- C. La paresthésie est un signe clinique fréquemment retrouvé dans les pathologies hypercalcémiantes
- D. Les pathologies en lien avec une surproduction de 1α -hydroxylase peuvent conduire à une hypercalcémie et à un effondrement de la PTH adaptée à l'hypercalcémie
- E. Un syndrome paranéoplasique exprimé dans un contexte inflammatoire peut être à l'origine d'une hypercalcémie maligne par sécrétion de peptide PTH-like.

QCM 7 (M)

Concernant les hypocalcémies vraies, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) inexacte(s) ?

- A. L'hyperphosphatémie peut accompagner une hypocalcémie vraie en cas d'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale chronique
- B. En post chirurgie ablative de la thyroïde, une baisse de la calcémie associée à un effondrement de la PTH peut être évocatrice d'une hypoparathyroïdie primaire consécutive d'une lésion des parathyroïdes
- C. L'hypocalcémie vraie se manifeste cliniquement par des lithiases rénales récidivantes expliquant l'hypocalcémie
- D. Une hypocalcémie vraie associée à une élévation de la synthèse de PTH peut être retrouvée en cas de diminution de l'activation rénale de la 25OH-D
- E. L'hypocalcémie vraie par carence d'apport en vitamine D peut induire une augmentation de la résorption osseuse du calcium par freination de la synthèse de PTH

L'énoncé suivant concerne les QCM n° 8 à n° 9.

Un patient de 47 ans arrive aux urgences pour syndrome fébrile, raideur de la nuque et vomissements. Une méningite à *S. pneumoniae* est diagnostiquée.

QCM8 (M) Indiquer les réponses exactes

- A. L'examen cytochimique du LCR a mis en évidence une hyperprotéinorachie associée à une hypoglycorachie.
- B. La formule leucocytaire du LCR a mis en évidence une très large majorité de polynucléaires (>90%).
- C. L'examen direct a permis de mettre en évidence des Cocci Gram négatif en grains de café.
- D. Devant l'absence de pétéchies, la réalisation d'un bilan hématologique (NFS + bilan de coagulation) ne présentait aucun intérêt.
- E. L'antibiothérapie a été instaurée dès réception des résultats de l'antibiogramme pour proposer le traitement le plus efficace d'emblée.

QCM9 (M) Indiquer les réponses exactes

- A. Sur la culture, on pouvait observer une zone d'hémolyse partielle (alpha) autour des colonies et ces dernières étaient catalase négative et sensibles à l'optochine.
- B. L'antibiogramme a montré une résistance naturelle de la bactérie aux C3G.
- C. La durée habituelle du traitement des méningites à *S. pneumoniae* est de 10 à 14 jours.
- D. Une PL de contrôle est systématique pour s'assurer de la stérilisation du LCR.
- E. Une mauvaise évolution clinique au bout de 48 à 72h peut engendrer la réalisation d'une PL de contrôle.

QCM10 (M)

Quelles anomalies morphologiques observées sur un frottis sanguin font suspecter un syndrome myélodysplasique ?

- A. Des lymphocytes hyperbasophiles
- B. Des polynucléaires neutrophiles dégranulés
- C. Des polynucléaires neutrophiles hyposegmentés
- D. Des plasmocytes
- E. Une myélémie

QCM11 (M)

Cocher les réponses exactes : en cas de carence en folates (vitamine B9), le myélogramme montre :

- A. Une faible cellularité
- B. Des mégacaryocytes hyposegmentés
- C. Des mégalo blastes
- D. Des métamyélocytes géants
- E. Des polynucléaires hypersegmentés

QCM12 (M)

Un syndrome myélodysplasique peut être secondaire à :

- A. Une hépatite C
- B. Un traitement par agent alkylant
- C. Un traitement par hydroxyurée
- D. Une radiothérapie
- E. Une trisomie 21

QCM13 (M)

Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

Concernant les méthodes d'étalonnage :

- A. Le coefficient de réponse relatif (γ) est une constante pour des conditions expérimentales données
- B. Un coefficient de détermination (r^2) proche de 1 valide une gamme d'étalonnage externe
- C. Une gamme en étalonnage externe montre les signaux mesurés ou les réponses mesurées en fonction de la concentration de l'échantillon
- D. Un étalonnage externe est souvent utilisé pour l'analyse d'échantillons complexes contenant un grand nombre de composés
- E. La méthode par ajouts dosés nécessite d'avoir accès à l'analyte d'intérêt sous forme pure

QCM14 (M)

Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

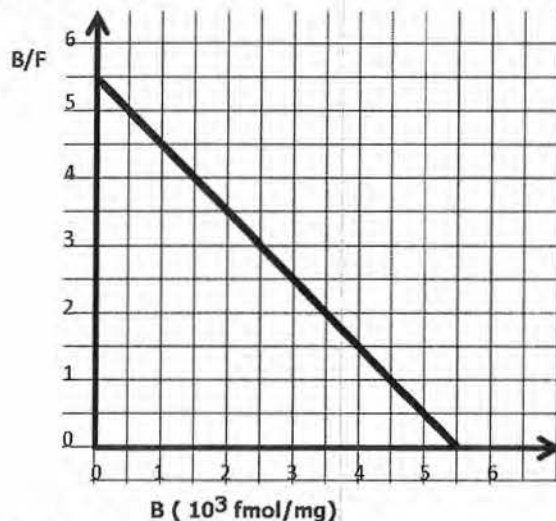
Concernant les aspects qualitatifs de la séparation chromatographique :

- A. Le calcul de l'efficacité d'une colonne tient compte du volume mort
- B. Le facteur de rétention k est plus élevé pour le composé A que pour le composé B sachant que A est élué avant B
- C. Le temps de rétention d'un composé varie en fonction du débit de la phase mobile
- D. Une modification de la phase mobile peut augmenter la résolution entre deux pics chromatographiques
- E. La résolution entre deux pics chromatographique renseigne sur la séparation des deux pics à leur base

L'énoncé suivant concerne les QCM n° 15 à n° 16.

QCM 15 (M)

Une expérience de liaison par saturation a été réalisée à l'aide d'un radioligand utilisé à des concentrations croissantes de 0,1 à 100 nmol/L sur 500 μ L d'une préparation membranaire dosée à 3 mg/mL afin de mesurer le B_{\max} et le K_D de ce radioligand sur cette préparation, les résultats sont présentés sur la figure ci-dessous :



- A. $B_{\max} = 5,5$ fmol/mg et $K_D = 1$ nmol/L
- B. $B_{\max} = 3,67$ fmol/mg et $K_D = 0,67$ nmol/L
- C. $B_{\max} = 5500$ fmol/mg et $K_D = 1$ μ mol/L
- D. $B_{\max} = 3667$ fmol/mg et $K_D = 667$ nmol/L
- E. Il n'est pas possible de mesurer le B_{\max} et le K_D car il nous manque les résultats de la liaison non spécifique.

QCM 16 (M)

Toutes les affirmations suivantes concernent des expériences *in vitro* faites avec des molécules sensées se lier et éventuellement agir sur un même récepteur :

- A. L'agoniste partiel aura toujours une efficacité plus faible que l'agoniste entier et donc jamais une affinité plus élevée.
- B. Il est possible de bloquer entièrement l'effet d'un agoniste en ajoutant un antagoniste compétitif
- C. il n'est pas possible de bloquer entièrement l'effet d'un agoniste en ajoutant un antagoniste non compétitif
- D. En ajoutant un agoniste inverse, l'effet d'un agoniste entier sera diminué
- E. En ajoutant un agoniste partiel, l'effet d'un agoniste entier sera diminué

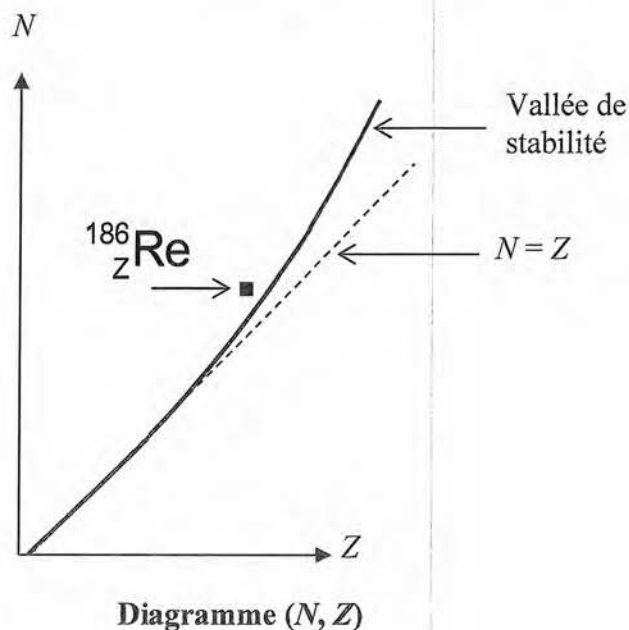
QCM 17 (M)

10 mL d'un médicament marqué à l'iode 131 (période physique de 8 jours), sont injectés à un patient. Pour simplifier les calculs, on négligera la décroissance physique de l'iode 131 pendant l'intervalle de mesure. Le médicament marqué à une concentration de $26,6 \mu\text{g/mL}$ et a une masse molaire de 266 g/mol . Sachant que, une heure après l'injection, 50% du médicament radiomarké est retrouvé dans les urines du patient (volume total = 500 mL) et que la radioactivité mesurée à partir de 1 mL de ces urines donne une valeur de 10 000 Bq, l'activité spécifique du médicament marqué initialement est de :

- A. $2 \cdot 10^{13} \text{ Bq/mol}$
- B. $1 \cdot 10^{13} \text{ Bq/mol}$
- C. $0,5 \cdot 10^{13} \text{ Bq/mol}$
- D. 10 GBq/mmol
- E. 20 GBq/mol

QCM 18(M)

Le rhénium 186 est un radionucléide qui se désintègre par transformation isobarique en osmium (Os, $Z=76$) avec émission de rayonnement gamma.



- A. D'après le diagramme de stabilité (N,Z), le type de désintégration le plus probable du rhénium est la désintégration β^+
- B. Le nombre de masse de l'osmium formé est égal à 186
- C. Le numéro atomique du rhénium 186 est 75
- D. Un antineutrino est émis au cours de la désintégration du rhénium 186
- E. Le noyau du rhénium 186 est constitué de 110 neutrons

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC PATHOLOGIES TROPICALES**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE : UELC PATHOLOGIES TROPICALES

DFGSP2 / DFGSP3
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 4 questions à répondre sur le fascicule

Note

Calculatrice : non autorisée
Stabilos : autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 5*

UELC PATHOLOGIES TROPICALES

Responsables : Veronica RODRIGUEZ-NAVA et Anne DOLEANS-JORDHEIM

Question 1 : Expliquer le principe du diagnostic d'une tuberculose pulmonaire active.

Question 2 : Citez trois formes cliniques du paludisme, et donnez le nom de 2 familles de médicaments utilisés contre cette parasitose.

Question 3 : Quelles sont les 4 grandes Filarioses mentionnées en cours et quelle est la particularité de chacune de ces pathologies ?

Question 4 : Donnez les noms des 2 Trypanosomiasés vues en cours. Quels sont leurs vecteurs ?

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

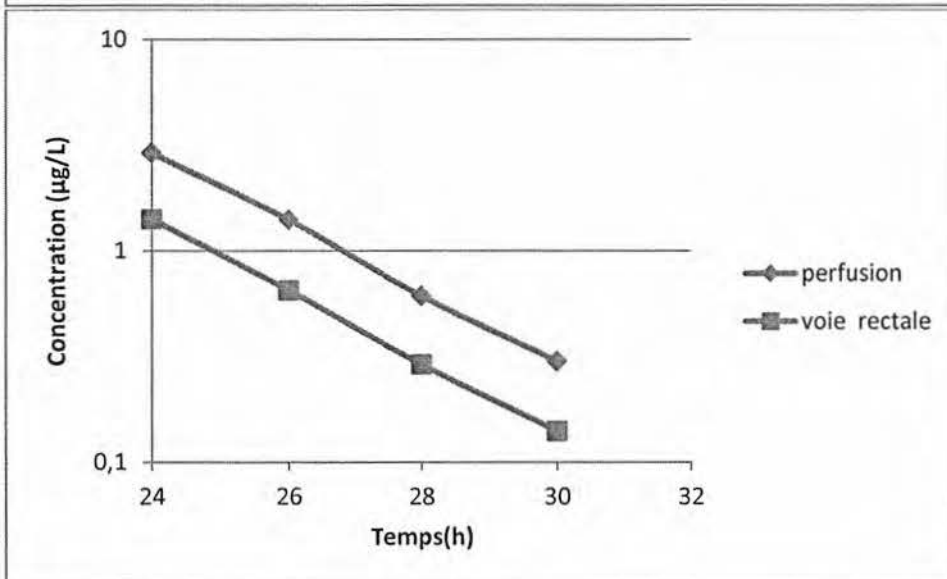
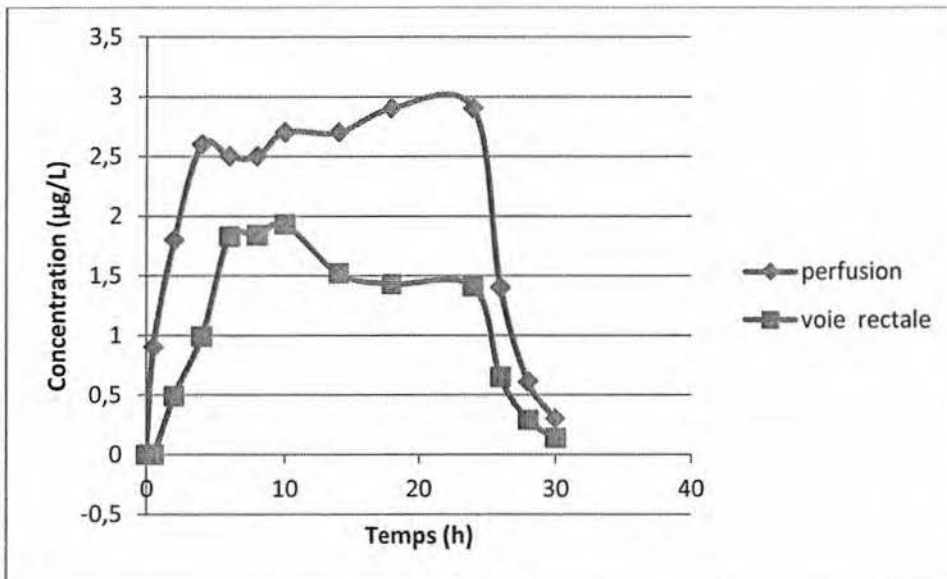
J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Magali LARGER

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Le dropéridol est un médicament utilisé en prévention et traitement des nausées et vomissements après chirurgie ou chimiothérapie. Une étude est réalisée pour comparer la pharmacocinétique du dropéridol après perfusion intraveineuse à la vitesse de 0,125 mg/h pendant 24 heures ou après administration par voie rectale de 3mg avec pour objectif une libération de dropéridol à vitesse constante pendant 24 heures. Les concentrations plasmatiques mesurées sont résumées dans le tableau ci-dessous. Le graphe montre les profils pharmacocinétiques obtenus.

Temps (h)	0	0.5	2	4	6	8	10	14	18	24	26	28	30
Concentration (µg/L) perfusion	0	0.90	1.80	2.60	2.50	2.50	2.70	2.70	2.90	2.90	1.40	0.61	0.30
Concentration (µg/L) rectale	0	0	0.49	0.99	1.83	1.84	1.93	1.52	1.43	1.41	0.65	0.29	0.14



Question 1 : A combien de compartiments cette cinétique correspond-elle ? Justifier votre réponse.

Question 2 : Donner l'équation générale des concentrations en fonction du temps pour une administration par voie rectale et pour une administration par perfusion.

Question 3 : A partir des données de la perfusion, calculer la demi-vie d'élimination du dropéridol.

Question 4 : A partir des données de la perfusion, calculer la clairance totale et le volume de distribution.

Question 5 : Calculer la biodisponibilité absolue du dropéridol par voie rectale, sachant que l'aire sous la courbe est de 69.77 µg*h/L après administration par perfusion et de 37.14 µg*h/L par voie rectale.

Question 6 : Quelle dose de dropéridol doit-on administrer en IV bolus toutes les 8 heures pour obtenir une concentration maximale à l'équilibre de 3 µg/L ? Calculer la concentration minimale à l'équilibre.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice de Chimie analytique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Christelle Machon

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Vous travaillez dans le département « contrôle qualité » d'un laboratoire pharmaceutique. La mission suivante vous est confiée : vous devez vérifier la conformité en termes de teneur en principe actif (PA) d'un lot de comprimés. Pour être considérés conformes, les comprimés devront contenir 250 mg de PA, avec un écart maximal de 3%. A noter, qu'en plus du PA, les comprimés contiennent des excipients.

Pour répondre à votre mission, vous prenez au hasard 15 comprimés du lot à contrôler. Après écrasement, le contenu des comprimés est totalement solubilisé dans 150 ml d'eau désionisée. La solution ainsi formée est appelée SM.

Ensuite 1,5 ml de solution SM sont prélevés et transvasés dans un bécher. Puis 249 ml d'eau désionisée sont ajoutés dans le bécher. La solution ainsi formée est appelée SF.

Enfin 10 μ l de solution SF sont injectés en CLHP-MS.

Sur le chromatogramme, le temps de rétention du pic PA est de 3,5 min et sa surface est égale à 1500.

Afin de pouvoir quantifier le PA dans l'échantillon, une gamme d'étalonnage en 6 points est réalisée. Ces points de gamme sont préparés par dilution dans de l'eau désionisée d'une solution de concentration connue en PA. Ensuite, 10 μ l de chaque point de gamme sont injectés en CLHP-MS et analysés dans les mêmes conditions que l'échantillon.

Les concentrations des points de gamme et leurs résultats respectifs sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Concentrations (mg/ml)	0	0,05	0,10	0,20	0,30	0,50
Temps de rétention (min)	3,5	3,3	3,6	3,4	3,6	3,4
Surfaces	3	498	1000	2002	2995	5007

QUESTION 1

Quel mode d'étalonnage est utilisé dans le protocole ?

QUESTION 2

Déterminer l'équation de la gamme d'étalonnage.

QUESTION 3

Calculer la concentration en PA dans la solution SF, puis dans la solution SM.

QUESTION 4

Calculer la quantité moyenne de PA dans un comprimé.

QUESTION 5

En conclure sur la conformité du lot de comprimés.

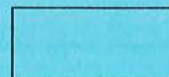
Réservé au secrétariat



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de Physiologie

Note



Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Lo Ming

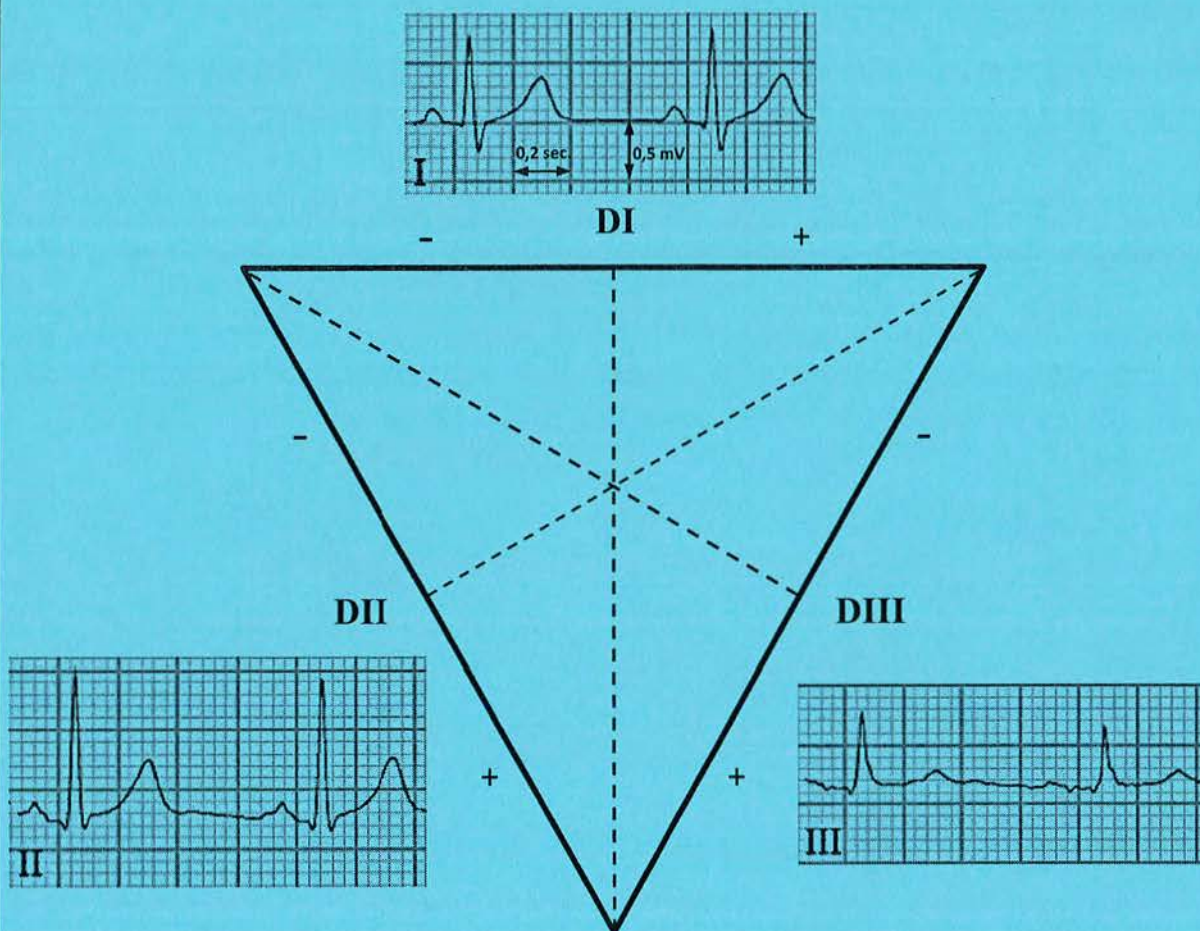
UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Le schéma ci-dessous représente les tracés de l'électrocardiogramme enregistrés sur les dérivations DI, DII, DIII, ainsi que le triangle d'Einthoven :

Question 1 : Le sujet présente-il un rythme cardiaque sinusal ? Pourquoi ?

Question 2 : Quelle est la fréquence cardiaque de ce sujet ?

Question 3 : Construire l'axe électrique cardiaque avec le triangle d'Einthoven.



Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

Note

Calculatrice autorisée

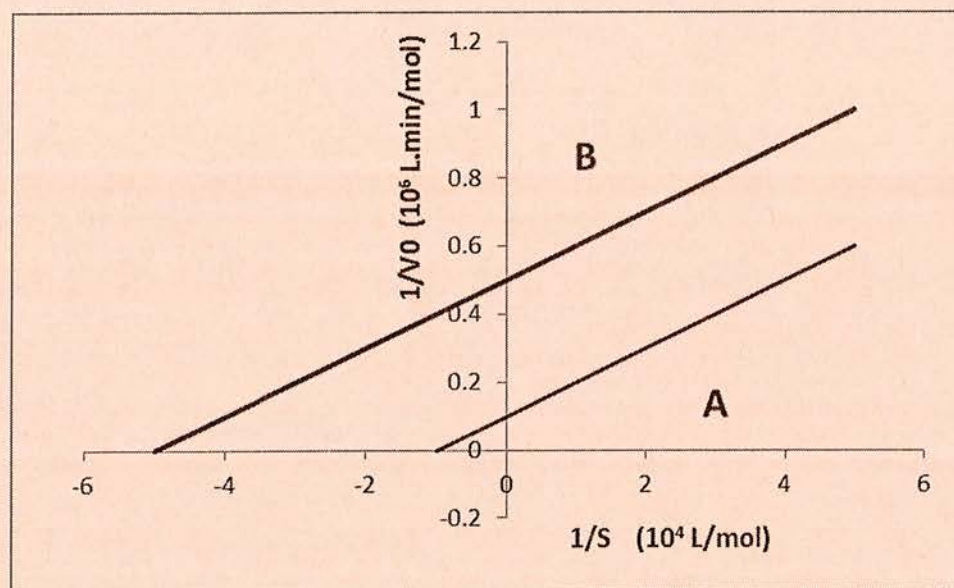
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Anthony Fourier

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

La courbe A représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur un substrat S dans des conditions bien définies.



Question 1 : étude de la courbe A

a\ Comment s'appelle ce type de représentation ?

b\ Calculer le K_m de l'enzyme pour son substrat

c\ Calculer la V_{max} .

d\ A quoi correspond la pente de cette courbe ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

Question 2 :

La courbe B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur à une concentration de $[I] = 8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$. Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier votre réponse.

Question 3 :

Calculer la constante d'inhibition (K_i) de l'inhibiteur.

Question 4 :

a\ Déterminer V_0 et $V_{0_{app}}$ pour $[S] = 0.2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ et pour $[S] = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$.

b\ En déduire le pourcentage d'inhibition pour les 2 concentrations en substrat. Commenter l'évolution de ce pourcentage lorsque $[S]$ augmente.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 5

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°5 comprend :

- 1 dossier d'Hématologie

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Brigitte Durand

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Interprétez les hémogrammes suivants en précisant les valeurs usuelles après les avoir complétées :

1. **BAR...** Christine, 29 ans, consulte son médecin traitant pour asthénie. Elle a accouché d'un petit garçon 15 jours auparavant.

NUMERATION GLOBULAIRE

Sg Leucocytes	8	G/L
Sg Erythrocytes	3.47	T/L
Hémoglobine	65	g/L
Hématocrite	23	%
VGM
TCMH
CCMH
Sg Plaquettes	286	G/L
Sg Réticulocytes	1.6	%

FORMULE LEUCOCYTAIRE

Polynucléaires neutrophiles	0,52
Lymphocytes	0,42
Monocytes	0,06

2. **BIC...** Céline, 40 ans, consulte son médecin traitant pour une angine résistant au traitement antibiotique qu'elle prend depuis 5 jours.

NUMERATION GLOBULAIRE

Sg Leucocytes	0,9	G/L
Sg Erythrocytes	4.20	T/L
Sg Hémoglobine	123	g/L
Sg Hématocrite	37	%
VGM	88	fL
TCMH	29.4	pg
CCMH	334	g/L
IDR	14	%
Sg Plaquettes	180	G/L

FORMULE LEUCOCYTAIRE

Polynucléaires neutrophiles	0,20
Lymphocytes	0,70
Monocytes	0,10

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC complémentaire de M1

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC complémentaire de M1

DFGSP2

Année 2016/ 2017

Semestre printemps

1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Trois questions
- Grille pour le résumé de 250 mots

Note

Calculatrice : non autorisée

Documents : non autorisés

Dictionnaire français/anglais « papier » : autorisé

Surligneurs autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

UE complémentaire de M1
Responsable : Audrey Janoly-Duménil

Un article en anglais vous a été distribué.

Question 1

Proposer un titre en français pour cet article :

Question 2

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

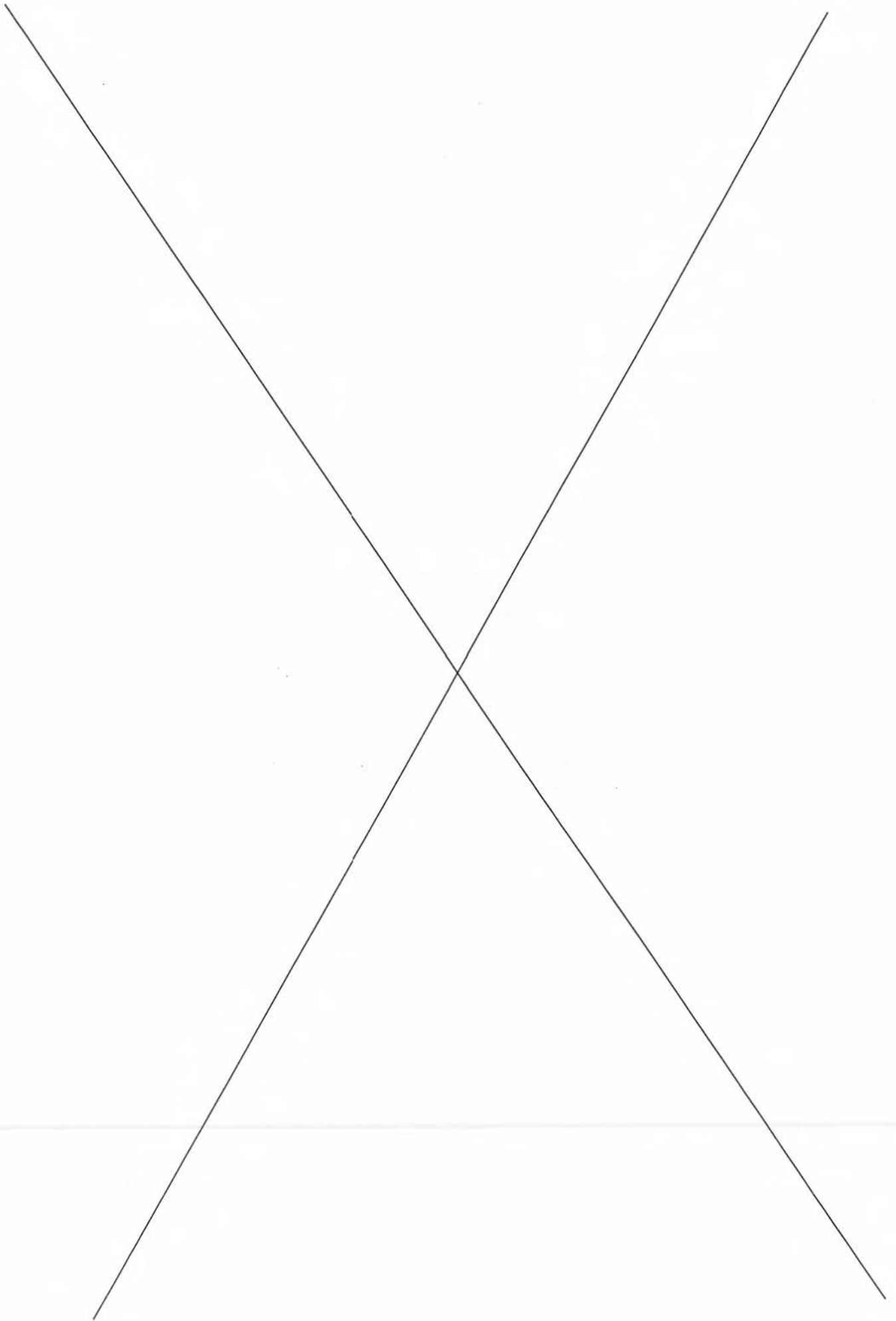
Question 3

Proposer un résumé en français pour cet article (250 mots).

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Passerelle**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Passerelle*

DFASP2
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE 1 - Dispensation

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule comprend :

- Description du contenu du fascicule (4 QROC)
- Un QROC par page

Note

Calculatrice : (non autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicule(s)

UELC Passerelle
Nom du responsable de l'UELC : Mélanie Thuderoz

Question 1 : Lors d'une dispensation de médicaments sur une prescription médicale, précisez dans quels cas le pharmacien d'officine n'est pas obligé de substituer par des médicaments génériques ?

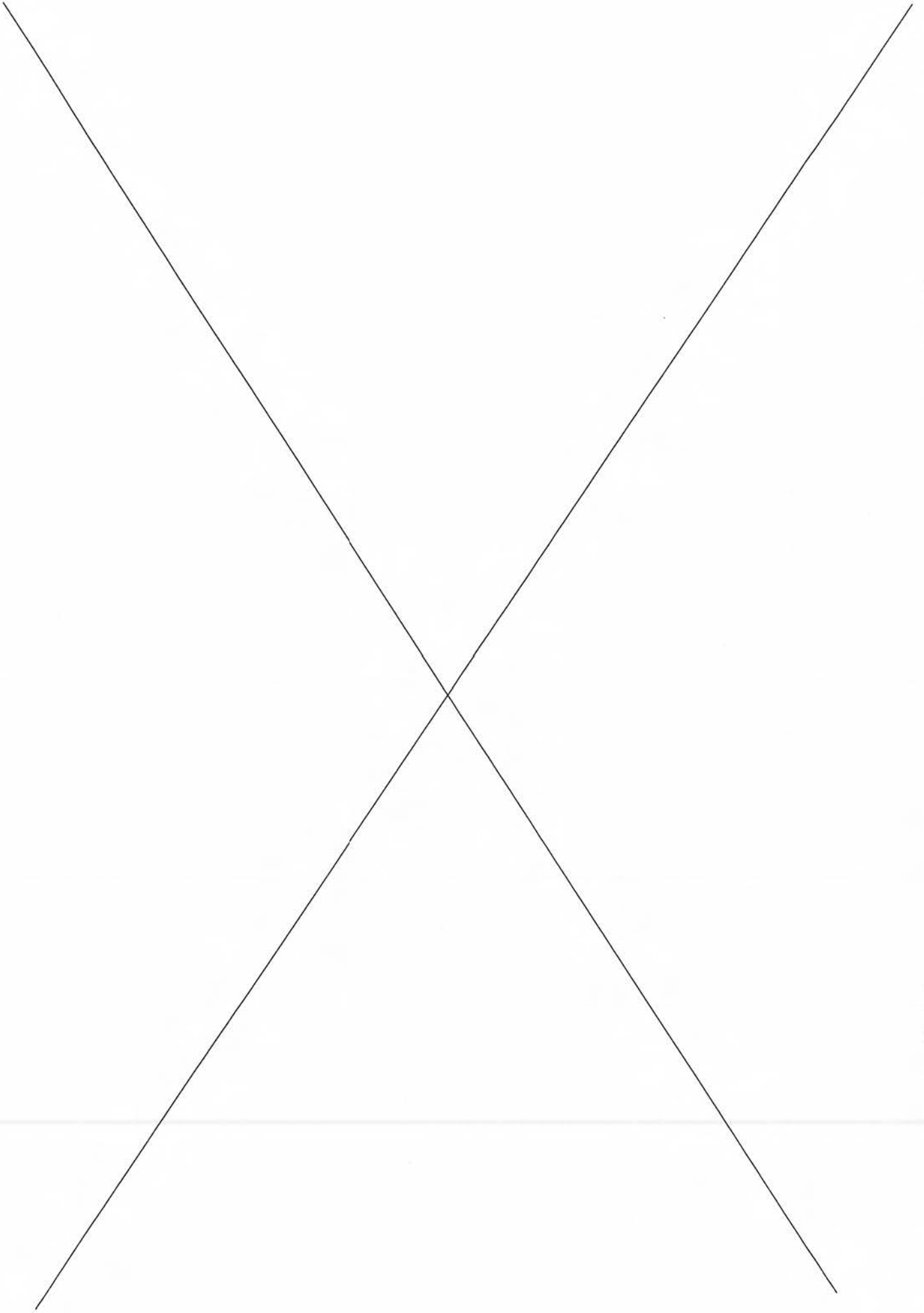
Question 2 :

- a) Distinguez les classes thérapeutiques (les nommez sans détailler les mécanismes d'action) du traitement de l'angor et donnez un représentant (DCI et nom de spécialité) de chaque classe.
- b) Quels conseils donnez-vous à un patient souffrant d'angor ?

Question 3:

- a) Citez deux avantages et deux inconvénients des anticoagulants oraux directs (AOD) par rapport aux anti-vitamines K (AVK).
- b) Comment s'effectue un relais « AVK vers héparine » ? Citez un exemple d'indication pour l'application de ce relais « AVK vers héparine ».

Question 4 : Citez 4 vaccins vivants. Dans quel(s) cas ces vaccins sont-ils contre-indiqués ?



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Passerelle**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Passerelle*

DFASP2
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE 2 - Droit

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule comprend :

- Description du contenu du fascicule (3 QROC)

Note

Calculatrice : (non autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

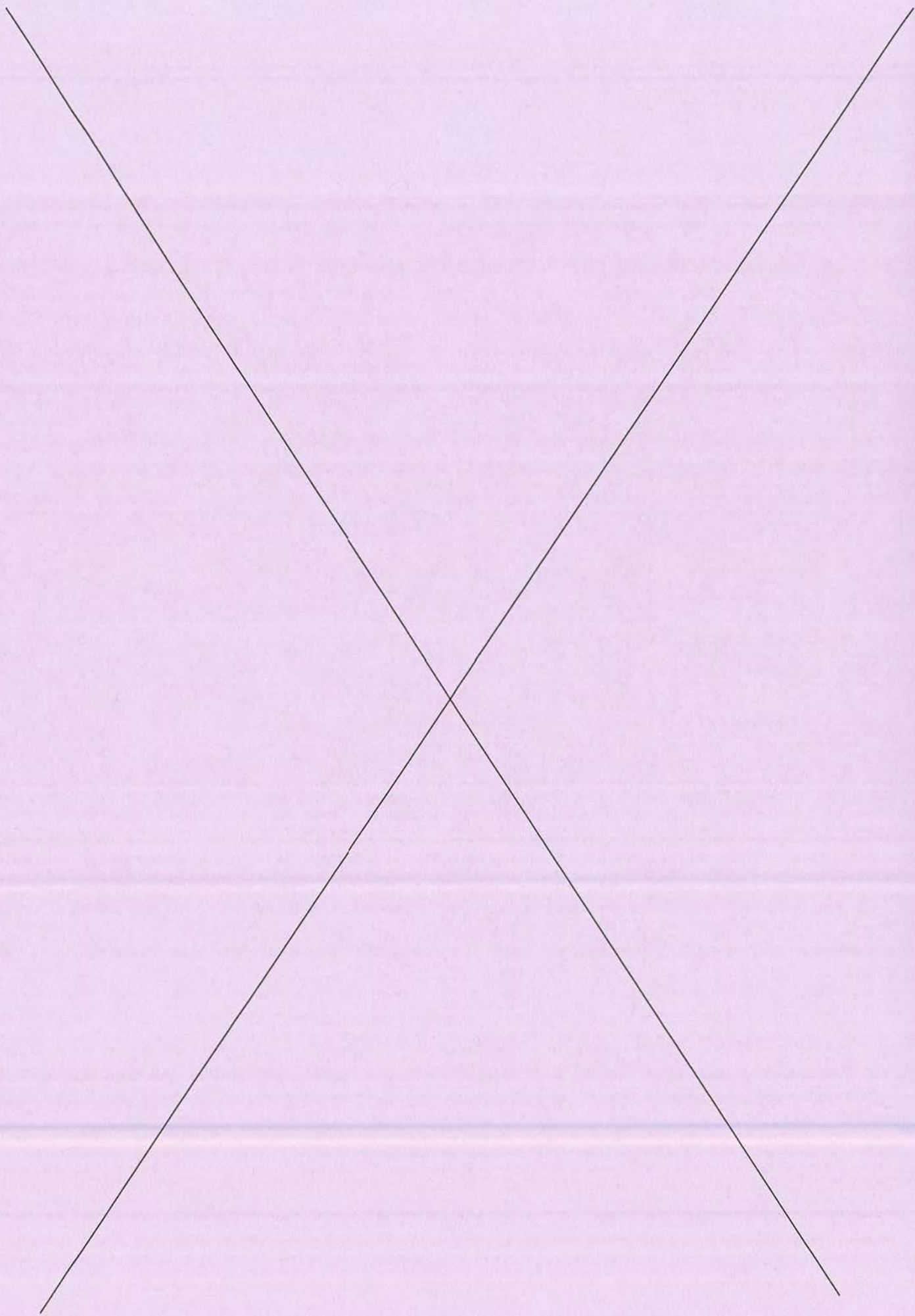
J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s)

UELC Passerelle
Nom du responsable de l'UELC : Mélanie Thuderoz
Sujet fascicule 2 : V. Siranyan

- 1) Quelles sont les sociétés autorisées pour les pharmaciens d'officine, titulaires ou adjoints?

- 2) Quelles sont les modalités de prescription et de délivrance des médicaments stupéfiants?

3) Citez 3 exemples de spécialités pharmaceutiques, assimilées au régime des médicaments stupéfiants?



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Passerelle**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Passerelle

DFASP2
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE 3 – PHYTO

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule comprend :

- Description du contenu du fascicule : 3 QROC

Note

Calculatrice : (non autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s)

UELC Passerelle
Responsable de l'UE : Mélanie Thuderoz
Sujet fascicule 3 : Mme Dijoux-Franca

QUESTION 1. : LES PLANTES ADAPTOGENES

- a) Parmi les plantes suivantes quelles sont celles décrites comme adaptogènes. Préciser le nom latin, la (les) partie(s) de plante utilisée(s) :
- Café vert
 - Maté
 - Ginseng
 - Quinoa
 - Rhodiola
 - Eleuthérocoque

- b) Donnez deux exemples où l'association avec une autre plante peut être intéressante. Préciser les propriétés de chacune des plantes pour comprendre l'intérêt de l'association.

This image shows a single sheet of yellow paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no handwriting or other markings on the paper.

QUESTION 3.

Une spécialité buvable présente la composition suivante :

Mélilot, extrait fluide 200 mg

Hamamélis, extrait fluide 200 mg

Marron d'Inde, extrait fluide 200 mg

a) Pour chaque plante, donner le nom latin, la partie utilisée, les principes actifs contenus (famille chimique et nom des molécules) et leurs principales propriétés pharmacologiques.

-Mélilot :

-Hamamélis :

-Marron d'Inde :

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Passerelle**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Passerelle

DFASP2
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE 4 - Aromathérapie

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule comprend :

- Description du contenu du fascicule (4 QROC)
- Un QROC par page

Note

Calculatrice : (non autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s)

UELC Passerelle
Responsable de l'UELC : Mélanie Thuderoz
Sujet Fascicule : M. Montreuil

QUESTION 1. : Citez quatre contre – indications (= interdictions) concernant l’emploi des huiles essentielles. Précisez parfois quel(s) type(s) d’HE sont concernées, suivant leur composition.

-

-

-

-

QUESTION 2. : Quelles sont les informations que l’on doit retrouver sur un flacon d’huile essentielle pour utiliser celle-ci en officine.

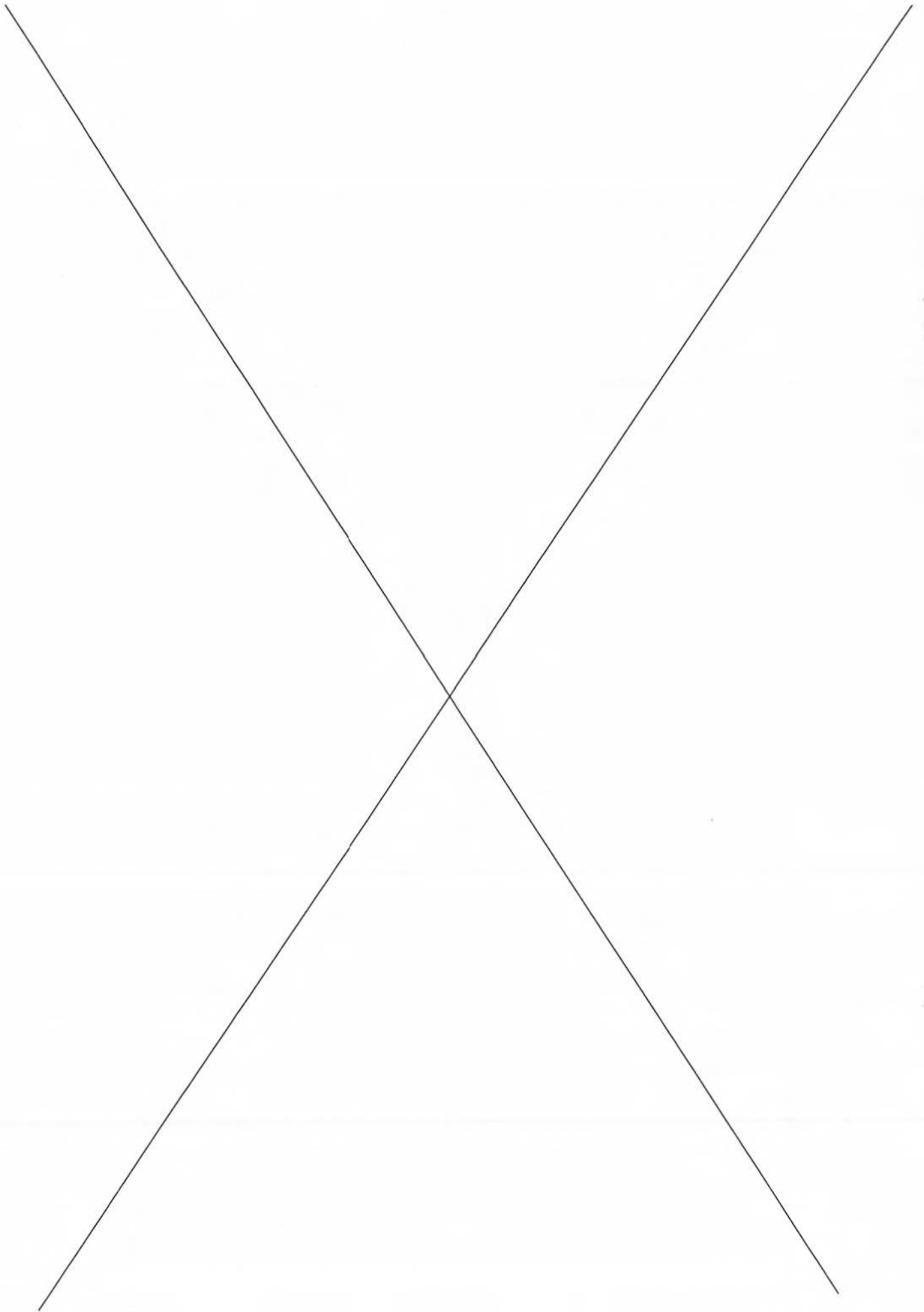
—

—

1

1

Si oui, décrivez cette étape et la conduite à tenir suivant le résultat :



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités Physiques et Sportives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Activités Physique et Sportives
DFGSP2, DFGSP3 et DFASP1
Année 2016/ 2017**

*Semestre printemps
Session initiale*

FASCICULE n° 1 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 2 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 3*

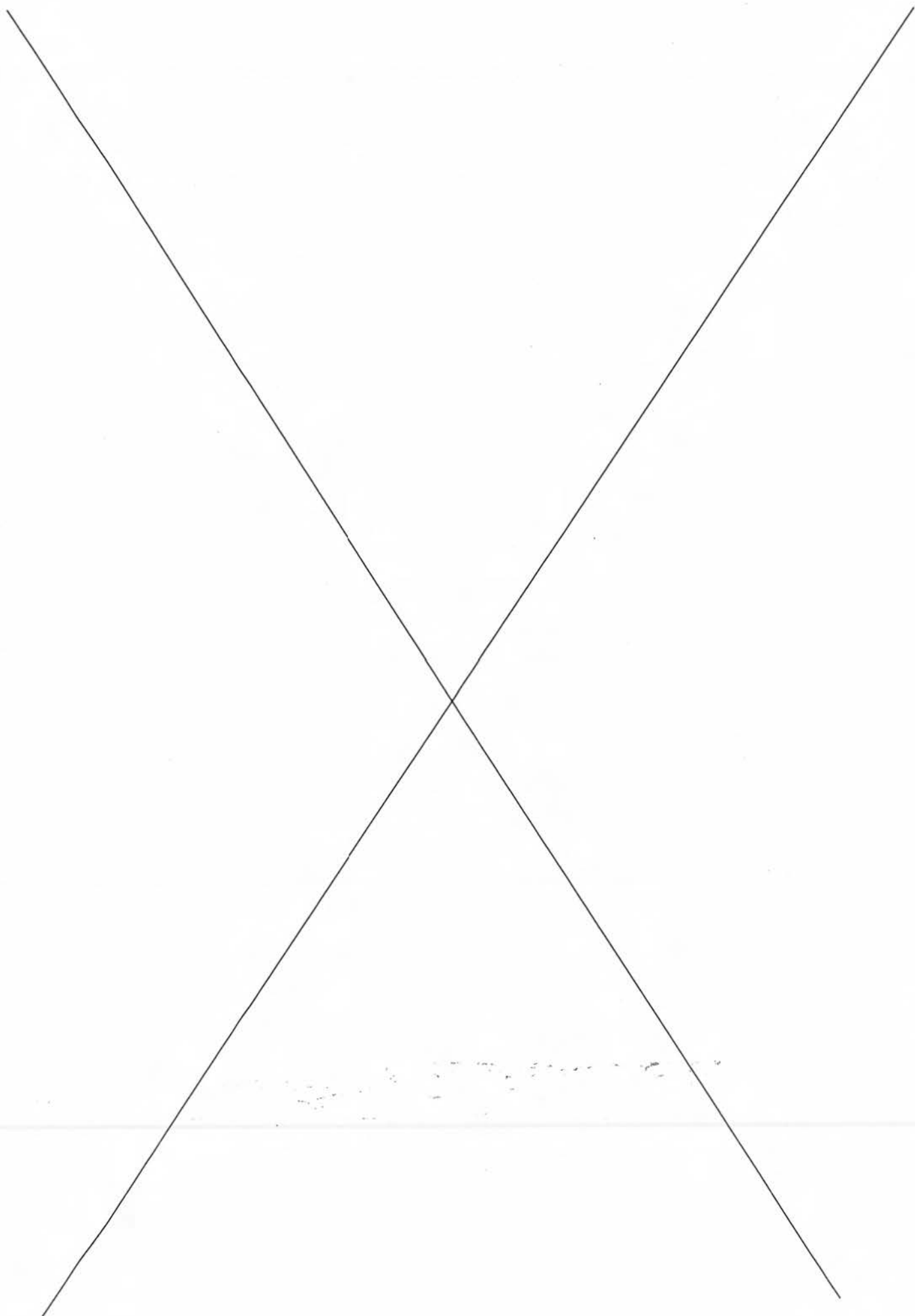
**UELC Activités Physiques et Sportives
Julie-Anne CHEMELLE
Jérôme GUITTON**

Question 1 :

Quels sont les objectifs de l'accréditation des laboratoires anti-dopage ? Quelles sont les trois étapes de l'accréditation ?

Question 2 :

La transfusion sanguine dans le dopage. Principe, amélioration physique recherchée et mode de détection.



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités Physiques et Sportives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

**EPREUVE DE *UELC Activités Physiques et Sportives*
DFGSP2, DFGSP3 et DFASP1
Année 2016/ 2017**

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 2 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 3 pages numérotées de 1 à 3

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 3*

**UELC Activités Physiques et Sportives
Julie-Anne CHEMELLE
Ming LO**

Question 1: Pourquoi consomme-t-on plus d'oxygène à l'issue d'un exercice alors que l'on est au repos ?

Question 2 : Quel est le rôle du système nerveux sympathique dans l'adaptation cardiovasculaire ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités Physiques et Sportives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Activités Physique et Sportives
DFGSP2, DFGSP3 et DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 3 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

➤ 2 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 3 pages numérotées de 1 à 3

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 3 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 3*

UELC Activités Physiques et Sportives
Julie-Anne CHEMELLE
Joelle GOUDABLE

Question 1 : Expliquez le rôle physiologique de la créatine dans la contraction musculaire et pourquoi les sportifs consomment cette molécule en plus de leur alimentation classique.

Question 2 : Quels conseils de réhydratation peuvent être donnés après une course de fond ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UEL** *Environnement Technico-réglementaire des produits de Santé – Niveau 1*
N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE L'UEL
Environnement Technico-réglementaire des produits de Santé – Niveau 1

Année 2016/ 2017

Semestre printemps
1^{ère} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30

Ce fascicule comprend : **QROC**

Note

Calculatrice : autorisée
Documents non autorisés

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 questions, réparties sur 8 pages
numérotées de 1 à 8*

Responsable : ME Million

MF Klucker, D Blaha, L Ettouati, T Lomberger, ME Million

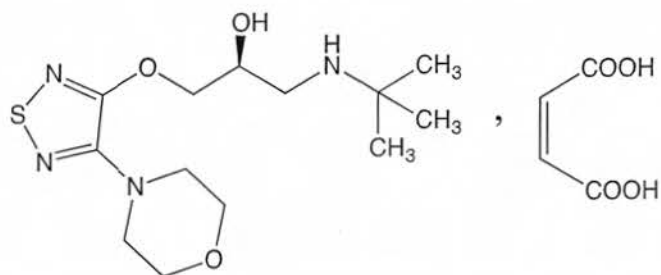
Question 1 (2 points – D. Blaha) :

Concernant les paramètres de nettoyage en ZAC, quelles sont les 3 exigences pour l'utilisation d'un produit et quels sont les 4 paramètres importants définis par le cercle de Sinner ?

Question 2 (6 points – L. Ettouati) :

- a) Provenance des impuretés des principes actifs synthétiques et hémisynthétiques.**

b)



Imaginez et justifiez ce qui devrait être mis en œuvre pour l'identification de ce principe actif dans le contexte d'une monographie de la Pharmacopée européenne.

Question 3 (3 points – M.F. Klucker) :

Après avoir rappelé la définition du danger et du risque, expliquer le processus d'évaluation du risque et le rôle que joue la Toxicologie.

Question 4 (2 points – T. Lomberger) :

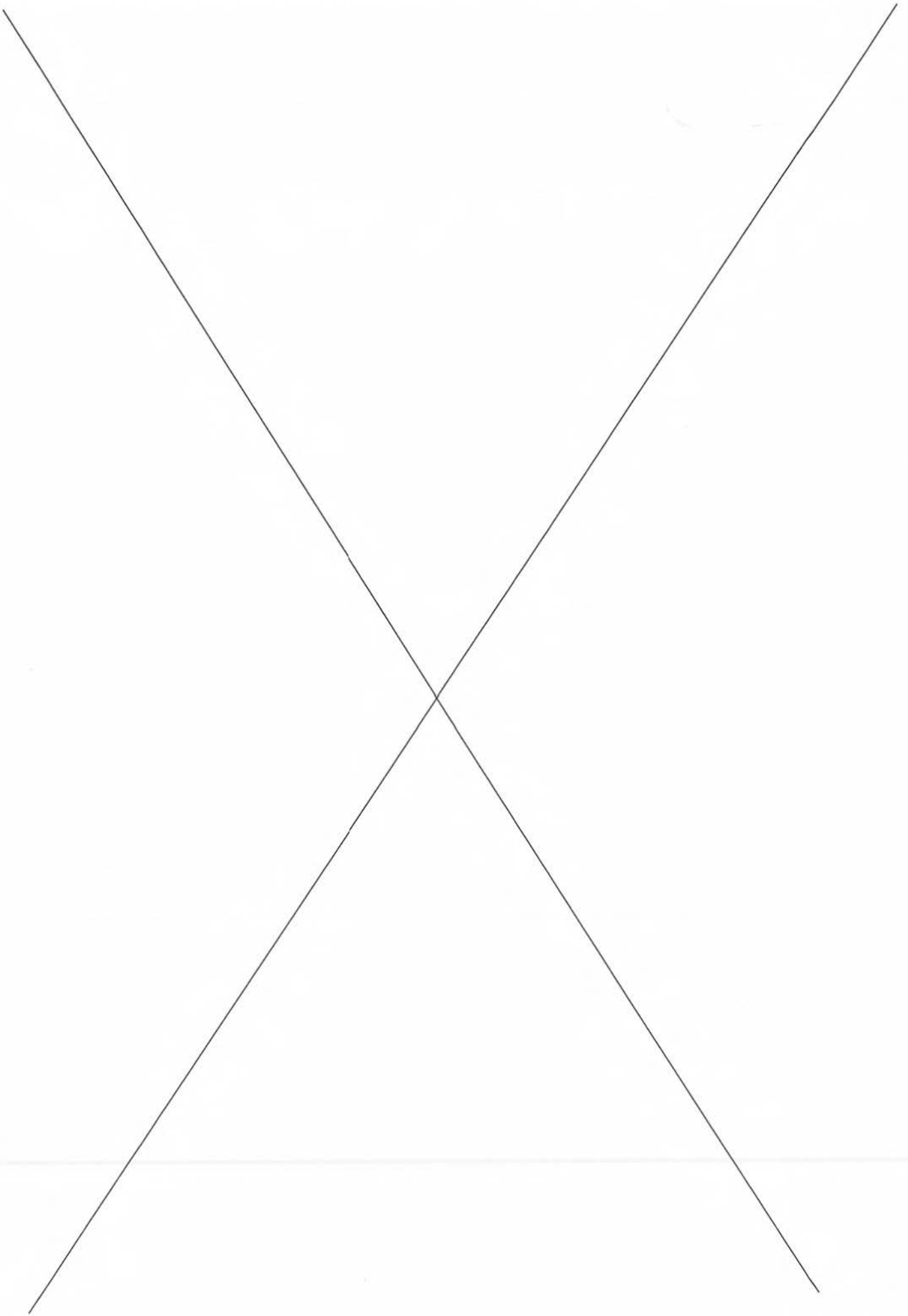
Après avoir expliqué la différence entre pureté et identification d'un principe actif, vous indiquerez l(es) origine(s) possible(s) des impuretés suivantes : solvants et métaux lourds. Vous préciserez également la(les) manière(s) de détecter/doser ces deux impuretés.

Question 5 (7 points – M.E. Million) :

- a) A quoi correspond réglementairement le terme « information produit » ? Pourquoi l'information produit joue-t-elle un rôle très important lors des demandes d'AMM ?
- b) Quelles données doivent être inscrites dans le module 3 lors de la demande d'AMM ? Que doit démontrer le demandeur dans ce module ?

c) Donnez une définition des BPF.

d) La Pharmacopée Européenne : Statut légal et impact scientifique.



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1* N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE L'UELC
Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1

DFASP1
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 1)

DUREE DE L'EPREUVE : 1.5 H, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 5 QROC

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 17 pages numérotées de 1 à 17

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule numéroté de 1 à 1

UELC Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1
Responsable : E. ALMOUAZEN

Question 1 : Développement des comprimés (H Fessi) (3 points)

Les délitants : expliquer leurs modes d'action et donner des exemples

Question 2 : Formulation des comprimés (S. Bourgeois) (3 points)

On souhaite développer 1 comprimé effervescent de Bétaméthasone dosé à 0,5 mg
Pour cela vous disposez des matières premières listées ci-dessous :

Principes actifs :

Bétaméthasone sodium phosphate (facilement soluble dans l'eau)

Bétaméthasone acétate (pratiquement insoluble dans l'eau)

Excipients : Arôme orange, Arôme Citron, Acide chlorhydrique, Acide citrique, Aspartam, Alcool benzylique, Benzoate de sodium, Bicarbonate de sodium, Carbonate de calcium, Cellulose microcristalline, Crospovidone, Dioxyde de titane, Eau PPI, Lactose monohydraté, Mannitol, Phosphate dicalcique, Phosphate disodique, Phosphate monosodique, Propylène glycol, Macrogol 4000, Polysorbate 80, Povidone K30, Saccharine sodique, Saccharose, Silice colloïdale, Sodium hydroxyde, Sorbitol, Stéarate de magnésium, Talc

Proposer une formule pour l'élaboration d'un comprimé effervescent de bétaméthasone en précisant le choix du principe actif, le choix et le rôle des excipients ainsi qu'une fourchette indicative des quantités qui sont usuellement employées pour ces excipients – Justifier vos choix

Question 3 : Les formes injectables (5 points) (S. Briançon et E. Almouazen)

Ce sujet est dérivé d'une publication de Charumanee et al., Sci Pharm 2016 concernant l'amélioration de solubilité du piroxicam.

L'étude de la solubilité du piroxicam a été menée dans des mélanges eau-éthanol puis avec des complexes de betacyclodextrine (BCD) et gamma cyclodextrine (GCD). La solubilité du piroxicam exprimée en mM est représentée sur la figure 1a ci-dessous en fonction du taux d'éthanol dans l'eau (% volumique). La solubilité du piroxicam en mM est représentée sur la figure 1b ci-dessous en fonction de la concentration en cyclodextrine en mM.

Masse molaire du piroxicam : 331,348g/mol

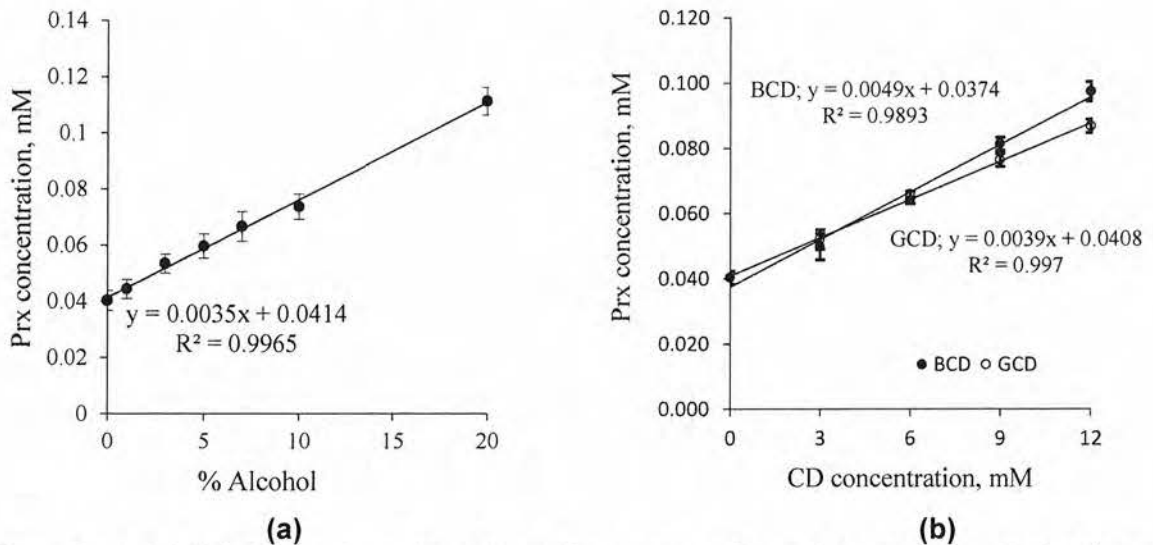


Figure 1 : solubilité du piroxicam dans des mélanges eau-éthanol (a) et eau cyclodextrines (b)

3-1 : Quelle est la solubilité du piroxicam, exprimée en mM et en mg/L dans l'eau pure ?

3-2 : expliquer les mécanismes permettant d'obtenir les résultats de la figure 1.

3-3 : Quelle est la stratégie la plus intéressante pour augmenter la solubilité du piroxicam ? Les deux stratégies sont-elles envisageables pour développer une forme injectable ? Justifier la réponse

3-4 : Quelle autre stratégie pourrait-on envisager pour améliorer la solubilité du piroxicam en vue de développer une forme injectable ? Justifier

Question 4 : Formulation cosmétique (M.A. Bolzinger) (6 points)

4-1 Voici l'émulsion suivante que vous devez développer au laboratoire : donner la fonction des ingrédients de façon précise.

Aqua (water)	
Glycerin	
Caprylic/capric triglyceride	
Hydrogenated polyisobutene	
PEG-100 stearate (HLB=11)	
Glyceryl stearate	
<i>Potassium cetyl phosphate (HLB=9.6)</i> <i>Tensioactif anionique</i>	
Butyrospermum parkii	
Glyceryl linoleate	
Corn oil (Zea mais)	
Glyceryl linolenate	
Ammonium acryloyl dimethyltaurate/VP copolymer	
Carbomer	
Sodium hydroxide	
Phenoxyethanol	
Caprylyl glycol	
Tocopherol glucoside	

4-2 Quelle est le sens de l'émulsion ? Justifiez votre réponse

4.3 Citez les substances actives de la formule et leur mode d'action

Remarque : la peau contient des estérases susceptibles de cliver les esters.

4-4 Vous avez commencé votre formulation avec de l'eau déminéralisée et vous la remplacez par une eau thermale de concentration en ions égale à 2.1g/L. A quels paramètres physicochimiques allez-vous être vigilants et pourquoi ? Quelles instabilités risquent de survenir ?

Question 5 : Les formes semi-solides (G. Degobert) (3 points)

Ci-dessous la composition d'une spécialité pharmaceutique destinée au traitement des kératites aiguës

Ganciclovir (DCI).....7,5 mg/tube

Excipients : carbomère (carbopol 974 P), sorbitol, hydroxyde de sodium, chlorure de benzalkonium, eau purifiée.

5-1 Qu'est-ce qu'un gel ?

5-2 Quel est le rôle galénique pour chaque excipient ?

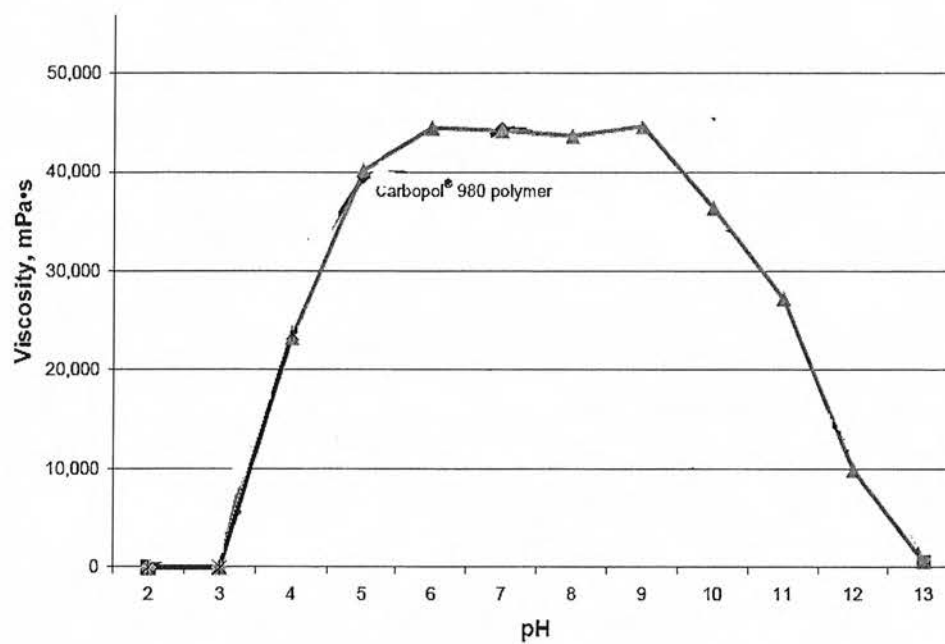
Carbomère

Sorbitol

hydroxyde de sodium

chlorure de benzalkonium

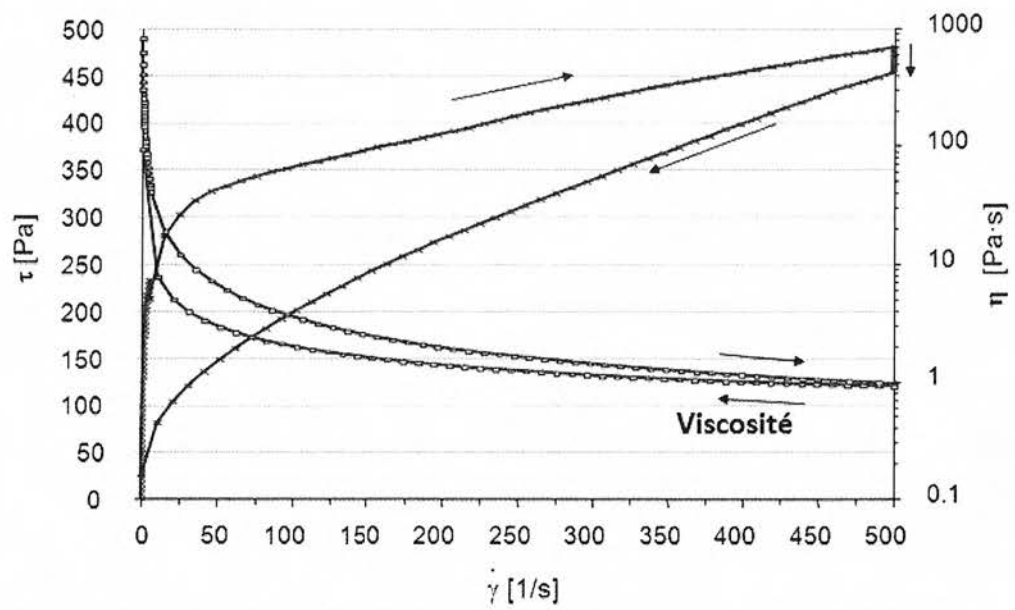
5-3 Lors de l'étape de préformulation du gel on a étudié l'évolution de la viscosité en fonction du pH d'une solution de carbopol 974 P à 2%, expliquer ce graphique ainsi que son mécanisme de gélification.



5-4 Quelles sont les principales propriétés des hydrogels ?

5-5 Citer les trois propriétés les plus importantes concernant les hydrogels destinés à la voie oculaire ?

5-6 Interpréter le comportement rhéologique de ce gel :



NOM et Prénoms :

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Synthèse, réactivité et caractérisation
de composés aromatiques**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE L'UELC
« Synthèse, réactivité et caractérisation de composés aromatiques »

DFGSP2, DFGSP3 et DFASP1
Année 2016 / 2017

Semestre printemps
Session initiale

1 FASCICULE

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule comprend **7** exercices sous forme de QROC.

Note

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 10 pages numérotées de 1 à 10

UELC « Synthèse, réactivité et caractérisation de composés aromatiques »
Responsable de l'UE : Pr. P. Nebois

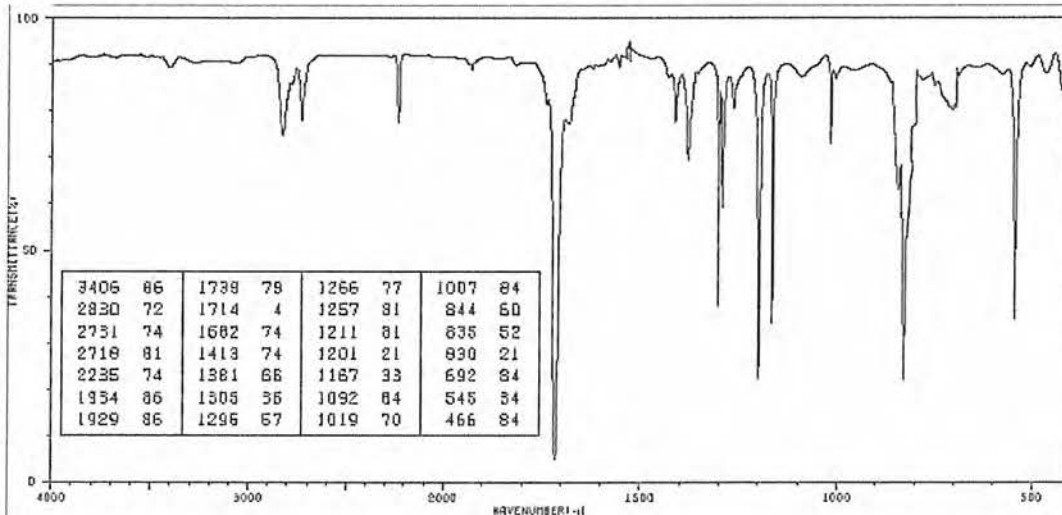
Enseignants de l'UE : Z. Bouaziz, C. Marminon, P. Nebois, S. Radix, L. Rocheblave

NOTATION : Total des exercices n°1 à exercice n°5 = 12 points

Exercice n°1

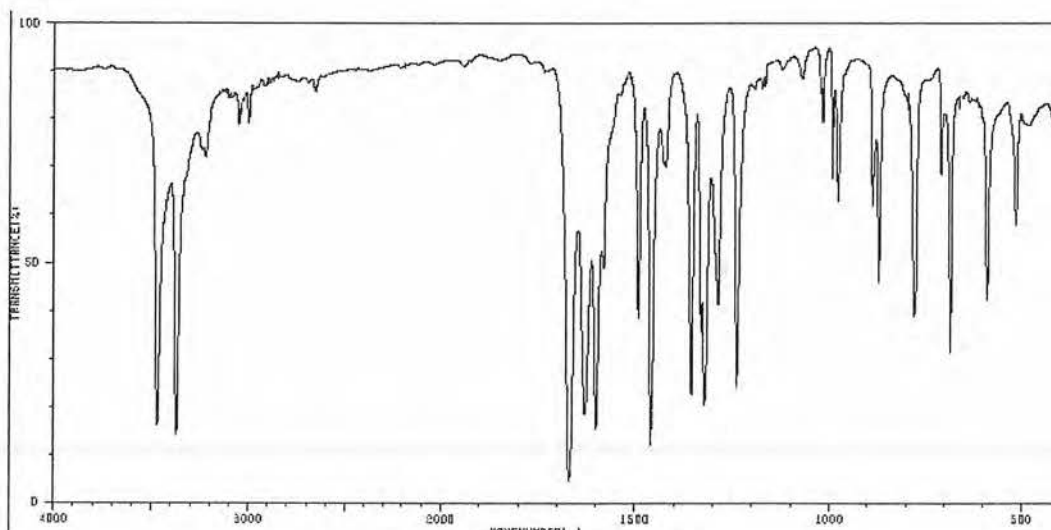
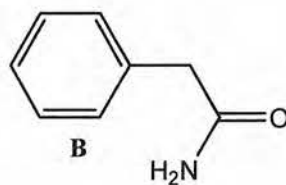
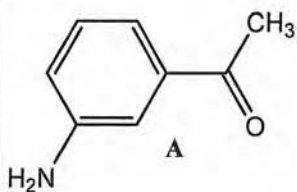
Donner la structure de ce composé de formule brute C_8H_5NO . Justifier votre réponse (en annotant le spectre IR).

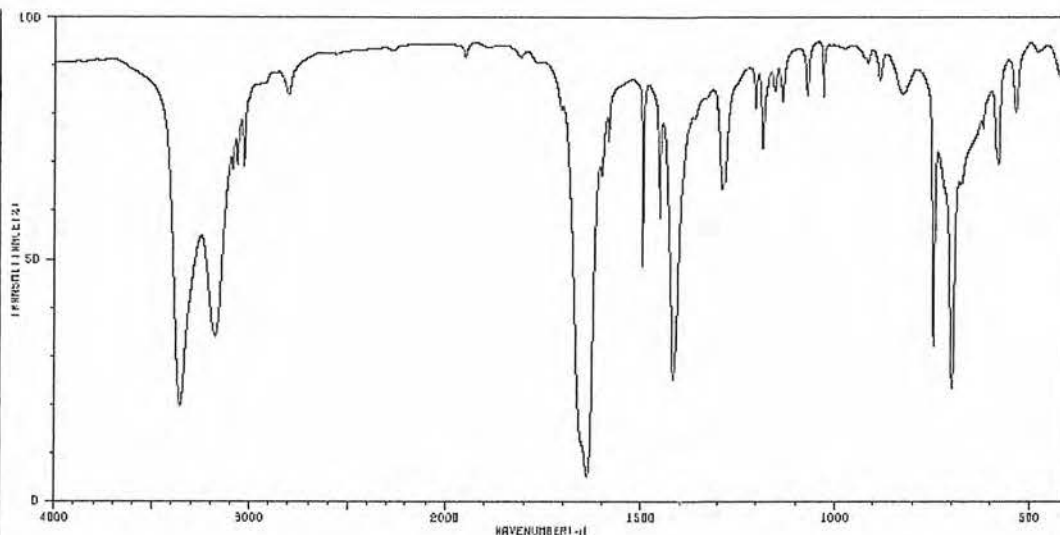
Formule pour calcul du nombre d'insaturations pour $C_aH_bN_cO_d = (2a + 2) - b + c / 2$



Exercice n°2

Soient les spectres IR des deux isomères **A** et **B** suivants. Retrouver le spectre correspondant à chaque molécule. Expliquer (vous pouvez noter la lettre de la molécule et vos remarques sur le spectre, si vous le souhaitez).





3357	18	1603	64	1205	77	828	81
3178	33	1585	72	1185	70	748	30
3088	86	1498	46	1155	81	701	22
3064	66	1464	67	1136	79	621	74
3030	66	1419	23	1074	81	589	70
2805	81	1292	82	1032	81	502	66
1639	4	1286	64	887	34	538	77

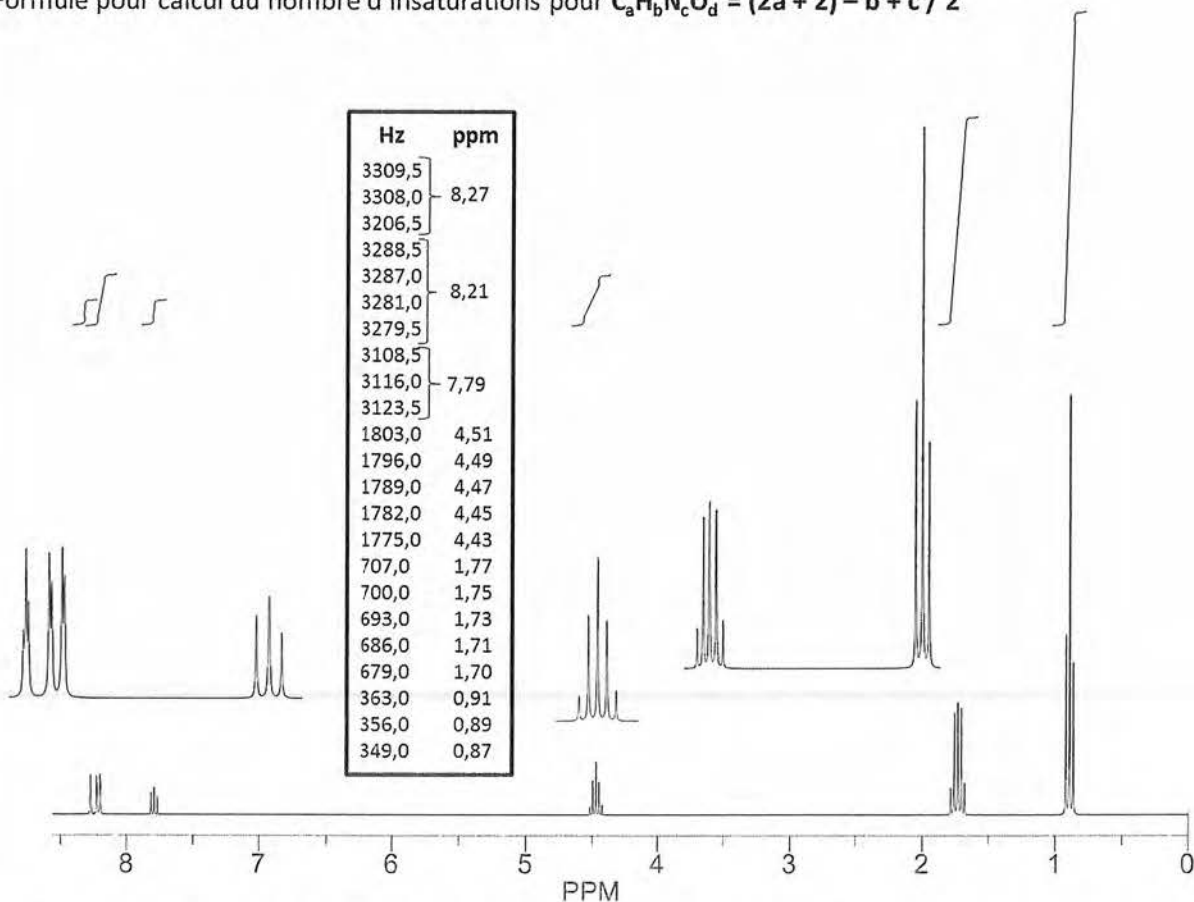
Exercice 3

Soit les données suivantes concernant un composé organique :

a) En analysant les données du spectre de RMN, identifiez les signaux correspondants aux différents protons ou groupes de protons chimiquement différents constituant ce composé :

Formule brute : $C_{20}H_{26}O_4$

Formule pour calcul du nombre d'insaturations pour $C_aH_bN_cO_d = (2a + 2) - b + c / 2$



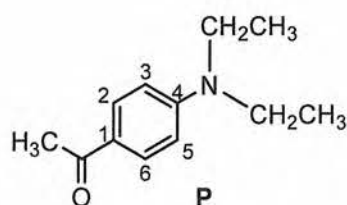
Remarque : les multiplets à 8,27, 8,21 et 7,79 ppm sont constitués de plusieurs signaux, la valeur exprimée en ppm dans le tableau étant le centre de chacun de ces multiplets.

Identifiant du proton ou groupe de protons	δ (ppm)	nombre de proton(s)	multiplicité	J (Hz)
A				
B				
C				
D				
E				
F				

b) Proposez ci-dessous une structure pour ce composé, en y mentionnant l'identifiant du tableau ci-dessus pour chaque proton ou groupe de protons :

Exercice n°4

Soit le composé **P** suivant :



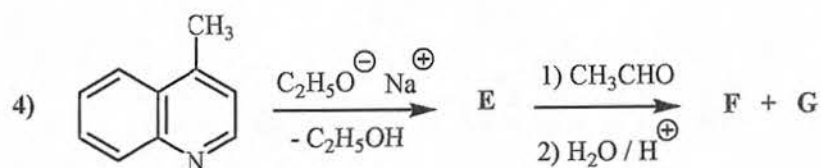
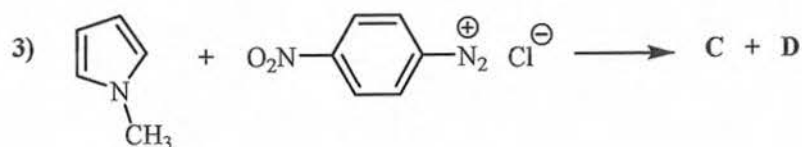
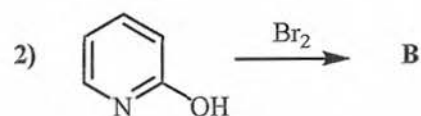
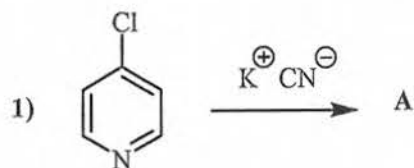
Dessinez les spectres RMN ^{13}C broad band et DEPT 135° du composé **P** enregistrés dans le chloroforme deutéré sur les 2 schémas ci-après. Vous pourrez vous aider de la méthode des incréments pour les composés benzéniques (voir annexe) en utilisant les substituants $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{COCH}_3$ (le détail des calculs n'est pas demandé).

Vous attribuerez directement sur le spectre chacun des signaux dessinés en utilisant la numérotation des carbones indiquée ci-dessus ou une notation explicite.

NOTATION : Total des exercices n°6 + exercice n°7 = 8 points

Exercice 6 :

1) Représenter la structure des composés A, B, C, D, E, F et G obtenus dans les réactions suivantes :



2) Indiquer la relation d'isomérisme entre F et G

Réponse :

1) Structure des composés A, B, C, D, E, F et G :

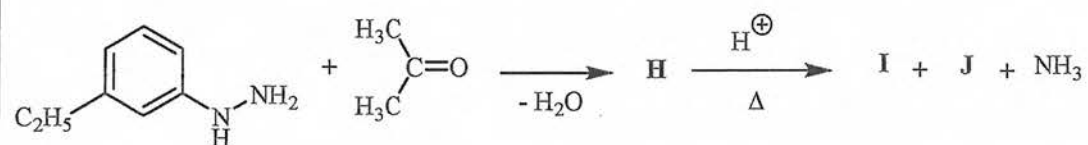
A	B

C et D	
E	
F et G	

2) Relation d'isomérisie entre **F** et **G** :

Exercice 7 :

1) Représenter la structure des composés **H**, **I**, et **J** obtenus dans les réactions suivantes :



2) Développer le mécanisme de formation de **H** et le mécanisme de formation de **I** ou de **J**

Réponse :

1) Structure de H , I et J

	H

I et J	

2) Mécanisme :

UELC « Synthèse, réactivité et caractérisation de composés aromatiques »
Semestre de printemps 2016-2017 – 1^{ère} session

ANNEXES IR	p 2-3
ANNEXES RMN ^1H	p 4
ANNEXES RMN ^{13}C	p 5-7

Pr P. Nebois
Drs Z. Bouaziz, C. Marminon, S. Radix, L. Rocheblave

linear alkanesstretch

Vibration	wavenb
CH ₃ (asym)	2962±10
(sym)	2872±10
CH ₂ (asym)	2926±10
(sym)	2855±10

bend

Vibration	wavenb
CH ₃	1460±10
CH ₃ (umbrella)	1375±10
CH ₂	1455±10
CH ₂	720±10

Alkynes (C≡C) and nitriles (C≡N)

	Mono subst.	Disubst.
stretch C≡C	2140-2100	2260-2190
Stretch C-H	3350-3250	-
Bend C-H	700-600	-

Vibration	wavenb
CN	2260-2240 (sat.), 2240-2220 (arom.)

nitro (C-NO₂)

Vibration	wavenb
NO ₂ asym	1550-1500
NO ₂ sym	1390-1330

Alcohols (C-OH)

Vibration	wavenb
O-H (stretch)	3350±50
(bend)	1350±50, 650±50
C-C-O (stretch)	1075-1000 I 1150-1075 II 1210-1100 III 1260-1200 PhOH

Alkenes (C=C)

Functional group	Position CH
saturated	<3000
insaturated	>3000
H ₂ C=	3090-3075
Stretch CH	3000-3075
C=C stretch	1680-1630
C-H bend	815-990 (caract) Vinyl 990±5, 905±5; Vinylidene 890±5; cis: 690±50; trans: 965±5, trisubs: 815±25

Amines (C-NR₂)

Vibr.	Sat.	Arom.
NH ₂	3380-3350	3500-3420
NH ₂	3310-3280	3420-3340
NH ₂	1650-1580	1650-1580
C-N	1250-1020	1350-1250
NH ₂	850-750	850-750

amine I

Vibr.	Sat.	Arom.
NH	3320-3280	3400
C-N	1180-1130	1350-1250
NH	750-700	750-700

amine II

Vibr.	Sat.	Arom.
C-N	1250-1020	1350-1250

amine III

ether (C-O-C)

ether	Asym. C-O-C	Sym. C-O-C
sat., lin.	1140-1070 (1 b)	890-820
sat., ram.	1210-1070 (2 b or +)	890-820
alkyl, aryl	1300-1200/1050-1010	-
aryl	1300-1200	-
Vibration	OCH ₃	OCH ₂
CH (asym stretch)	2970-2920	2955-2920
(sym stretch)	2830±10	2878-2835
umbrella	1470-1440	

aromatics

substitution	Vibration	Nbe onde
mono	C-H	770-730 (s, l)
	ring	710-690 (s)
ortho	C-H	1000-960 (w) 770-735 (s)
Meta	C-H	900-860 (m) 810-750 (s, l)
	ring	730-630 (m)
para	C-H	860-800 (s)

substitution	Nbe onde
1,2,3,4	860-800 (s)
1,2,3	1000-960 (w) / 820-750 (s, l) / 730-680 (m)
1,2,4	1000-960 (w) / 900-860 (m) / 860-800 (s)
1,3,5	865-810 (s) / 735-660 (s)
1,2,3,5	960-860 (m)
1,2,4,5	
1,2,3,4,5	

Carbonyles (C=O)**Aldehyde (H-CO-C)**

Vibration	wavenb
C=O sat.	1730 ± 10
C=O arom.	1710-1685
C-H	1390 ± 10
C-H	2850-2700

Ketone (C-CO-C)

Vibration	wavenb
C=O sat.	1715 ± 10
C=O arom.	1700-1640
C-C-C sat.	1230-1100
C-C-C insat.	1300-1230

carboxylic acid (C-CO-OH)

Vibration	wavenb
C=O sat.	1730-1700
C=O arom.	1710-1680
C-H	1320-1210
O-H	3500-2500 (b)
O-H	1440-1395
O-H	960-900

Ester (C-CO-O-C)

Vibration	wavenb
C=O	1750-1735
C-C-O	1210-1160
O-C-C	1100-1030
Vibration	wavenb
C=O	1730-1715
C-C-O	1310-1250
O-C-C	1130-1000

Sat.**Arom.****Amide (C-CO-NR₂)**

Vibration	wavenb
C=O sat.	1680-1630
C-N	1500-1230
N-H (I)	3370-3170 2 bands 1650-1620 750-600 (large)
N-H (II)	3370-3170 1 band 1570-1515 (strong) 750-680 (broad)

Imide (CO-N-CO)

Vibration	wavenb Straight chain	wavenb Cyclic
N-H	3200 ± 50	3200 ± 50
C=O	1740-1670	1790-1735 1750-1680
N-H	1505	-
C-N	1235-1165	-

Tables des déplacements chimiques moyens en RMN ^1H

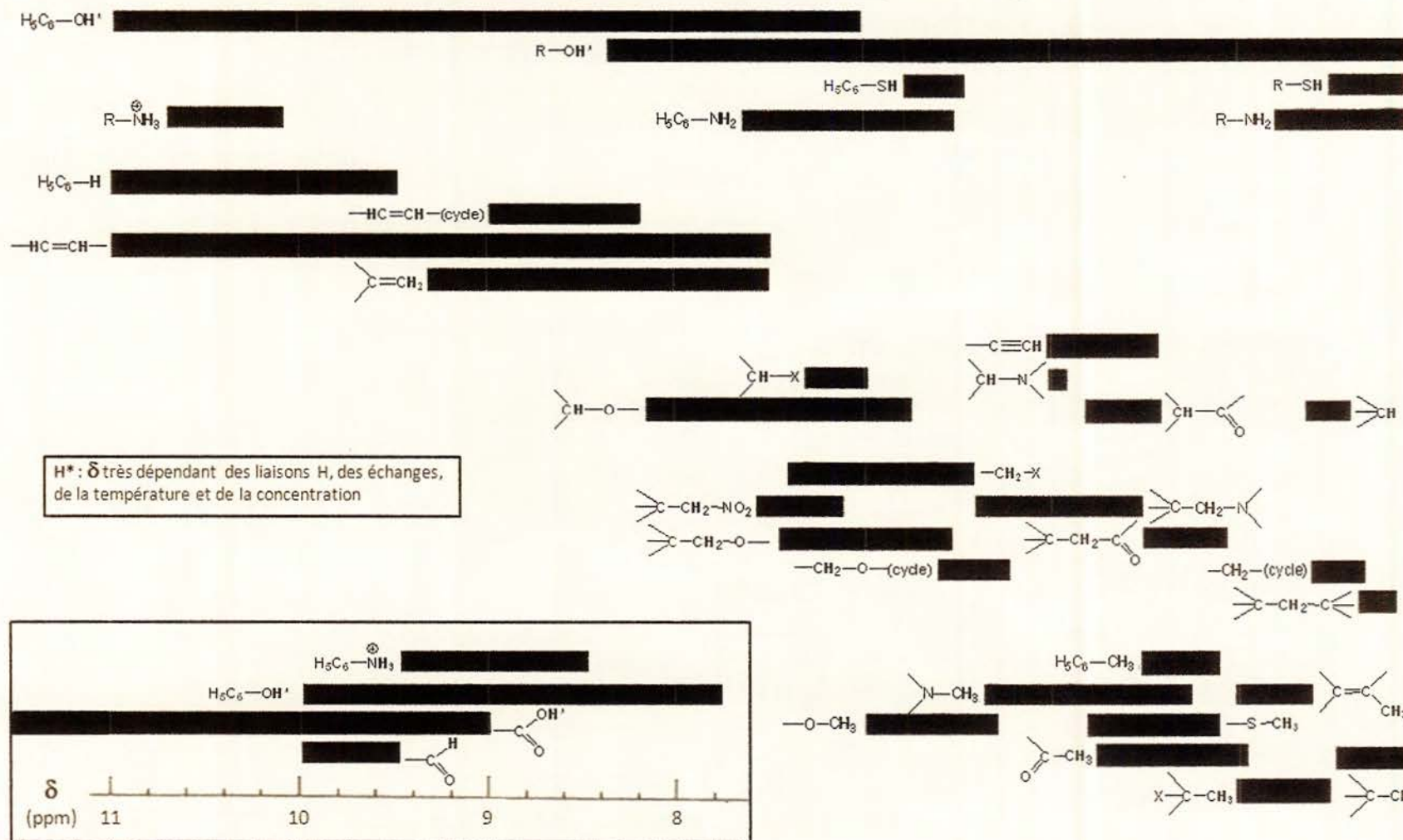



Table des déplacements chimiques moyens en RMN ^{13}C

Type of carbon	Approximate chemical shift (ppm)	Type of carbon	Approximate chemical shift (ppm)
$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$	0	$\text{C}-\text{I}$	0-40
$\text{R}-\text{CH}_3$	8-35	$\text{C}-\text{Br}$	25-65
$\text{R}-\text{CH}_2-\text{R}$	15-50	$\text{C}-\text{Cl}$	35-80
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{R} \end{array}$	20-60	$\text{C}-\text{N}$	40-60
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$	30-40	$\text{C}-\text{O}$	50-80
$\equiv\text{C}$	65-85	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ -\text{N}- \end{array}$	165-175
$=\text{C}$	100-150	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{RO} \end{array}$	165-175
$=\text{C}-\text{X} (\text{X}=\text{O} \text{ ou } \text{N})$	≈ 150	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{HO} \end{array}$	175-185
	110-170	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	190-200
		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{R} \end{array}$	205-220

Tables des déplacements chimiques moyens en RMN ^{13}C

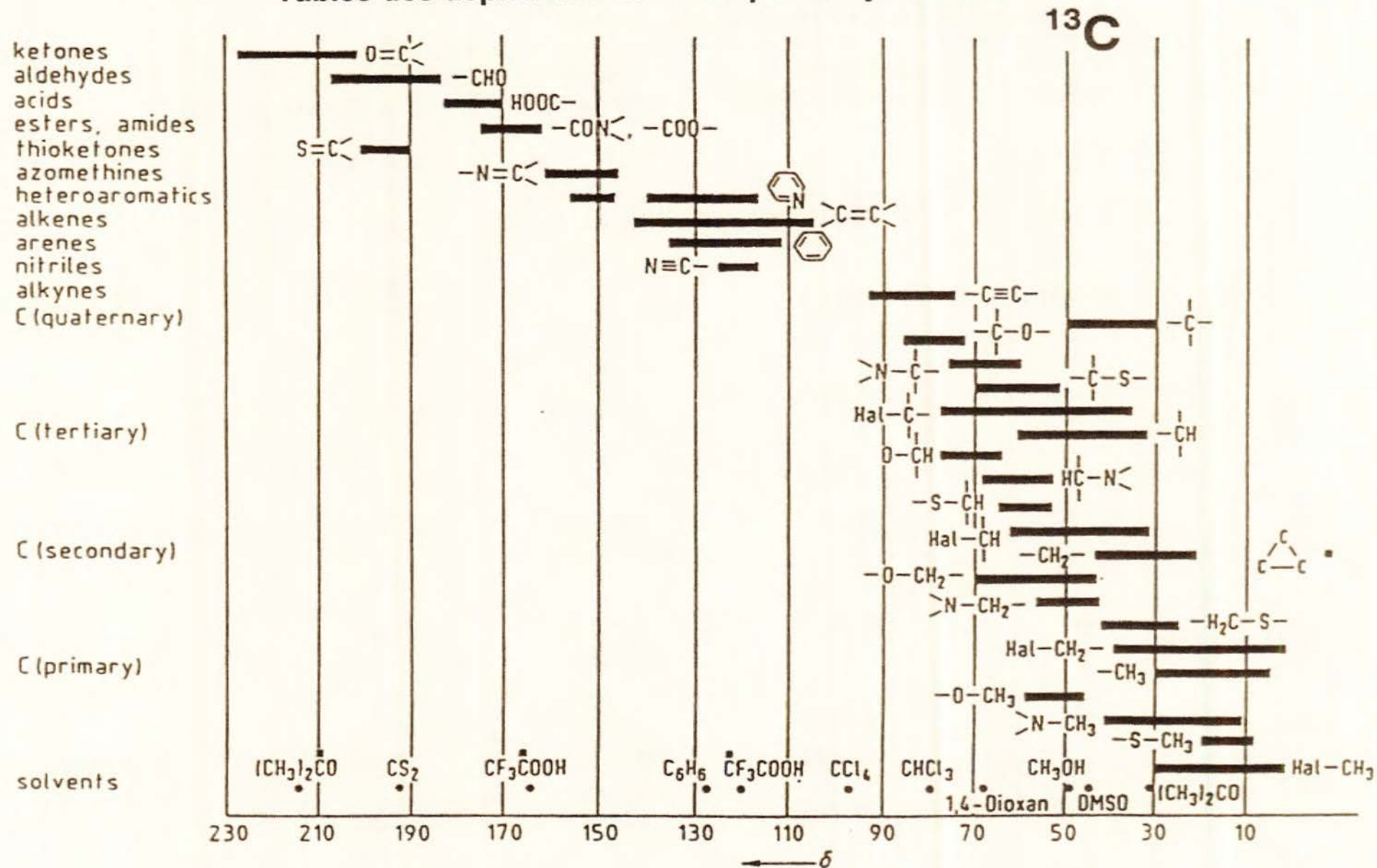
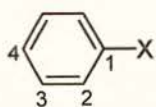


Table des incréments pour les composés benzéniques



$$\delta(C_i) = 128.5 + Z_i$$

Substituant X	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄
-H	0.0	0.0	0.0	0.0
-CH ₃	9.2	0.7	-0.1	-3.0
-CH ₂ CH ₃	15.7	-0.6	-0.1	-2.8
-CH(CH ₃) ₂	20.2	-2.2	-0.3	-2.8
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	14.2	-0.2	-0.2	-2.8
-C(CH ₃) ₃	22.4	-3.3	-0.4	-3.1
-cyclopropyl	15.1	-3.3	-0.6	-3.6
-CH ₂ Cl	9.3	0.3	0.2	0.0
-CH ₂ Br	9.5	0.7	0.3	0.2
-CF ₃	2.5	-3.2	0.3	3.3
-CCl ₃	16.3	-1.7	-0.1	1.8
-CH ₂ OH	12.4	-1.2	0.2	-1.1
-CH ₂ NH ₂	14.9	-1.4	-0.2	-2.0
-CH ₂ CN	1.6	0.5	-0.8	-0.7
-CH=CH ₂	8.9	-2.3	-0.1	-0.8
-C≡CH	-6.2	3.6	-0.4	-0.3
-phényl	13.1	-1.1	0.5	-1.1
-F	34.8	-13.0	1.6	-4.4
-Cl	6.3	0.4	1.4	-1.9
-Br	-5.8	3.2	1.6	-1.6
-I	-34.1	8.9	1.6	-1.1
-OH	26.9	-12.8	1.4	-7.4
-ONa	39.6	-8.2	1.9	-13.6
-OCH ₃	31.4	-14.4	1.0	-7.7
-OCH=CH ₂	28.2	-11.5	0.7	-5.8
-Ophényl	27.6	-11.2	-0.3	-6.9
-OCOCH ₃	22.4	-7.1	0.4	-3.2
-OSi(CH ₃) ₃	26.8	-8.4	0.9	-7.1
-NH ₂	18.2	-13.4	0.8	-10.0
-NHCH ₃	21.4	-16.2	0.8	-11.6
-N(CH ₃) ₂	22.5	-15.4	0.9	-11.5
-NH ₃ ⁺	0.1	-5.8	2.2	2.2
-NO ₂	19.9	-4.9	0.9	6.1
-SH	2.1	0.7	0.3	-3.2
-SCH ₃	10.0	-1.9	0.2	-3.6
-SO ₃ H	15.0	-2.2	1.3	3.8
-CHO	8.2	1.2	0.5	5.8
-COCH ₃	8.9	0.1	-0.1	4.4
-COCF ₃	-5.6	1.8	0.7	6.7
-COOH	2.1	1.6	-0.1	5.2
-COONa	9.7	4.6	2.2	4.6
-COOCH ₃	2.0	1.2	-0.1	4.3
-CONH ₂	5.0	-1.2	0.1	3.4
-CON(CH ₃) ₂	8.0	-1.5	-0.2	1.0
-COCl	4.7	2.7	0.3	6.6
-CN	-15.7	3.6	0.7	4.3

**Année universitaire
2016-2017**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

UELC

Session 2

**Semestres
Automne et
Printemps**

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC complémentaire de M1-1*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC complémentaire de M1-1*

DFGSP2

Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Note

Calculatrice : non autorisée
Documents : non autorisés
Dictionnaire français/anglais « papier » : autorisé
Surligneurs autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait pages numérotées de 1 à

UE complémentaire de M1
Responsable : Audrey Janoly-Duménil

Question 1 : Quelle est le contexte de l'étude ?

Question 2 : Quel est l'objectif principal de l'étude ?

Question 3 : Il s'agit d'une étude contrôlée et randomisée. Etes-vous d'accord avec cette proposition ? (Vous justifierez votre réponse)

Question 4 : Comment les pharmacies ont-elles été sélectionnées ?

Question 5 : La méthode de calcul du nombre de sujets nécessaire vous paraît-elle pertinente

Question 6 : Quels sont les critères d'inclusion des patients dans l'étude ?

Question 7 : Plusieurs scores ont été calculés, pouvez-vous les définir ?

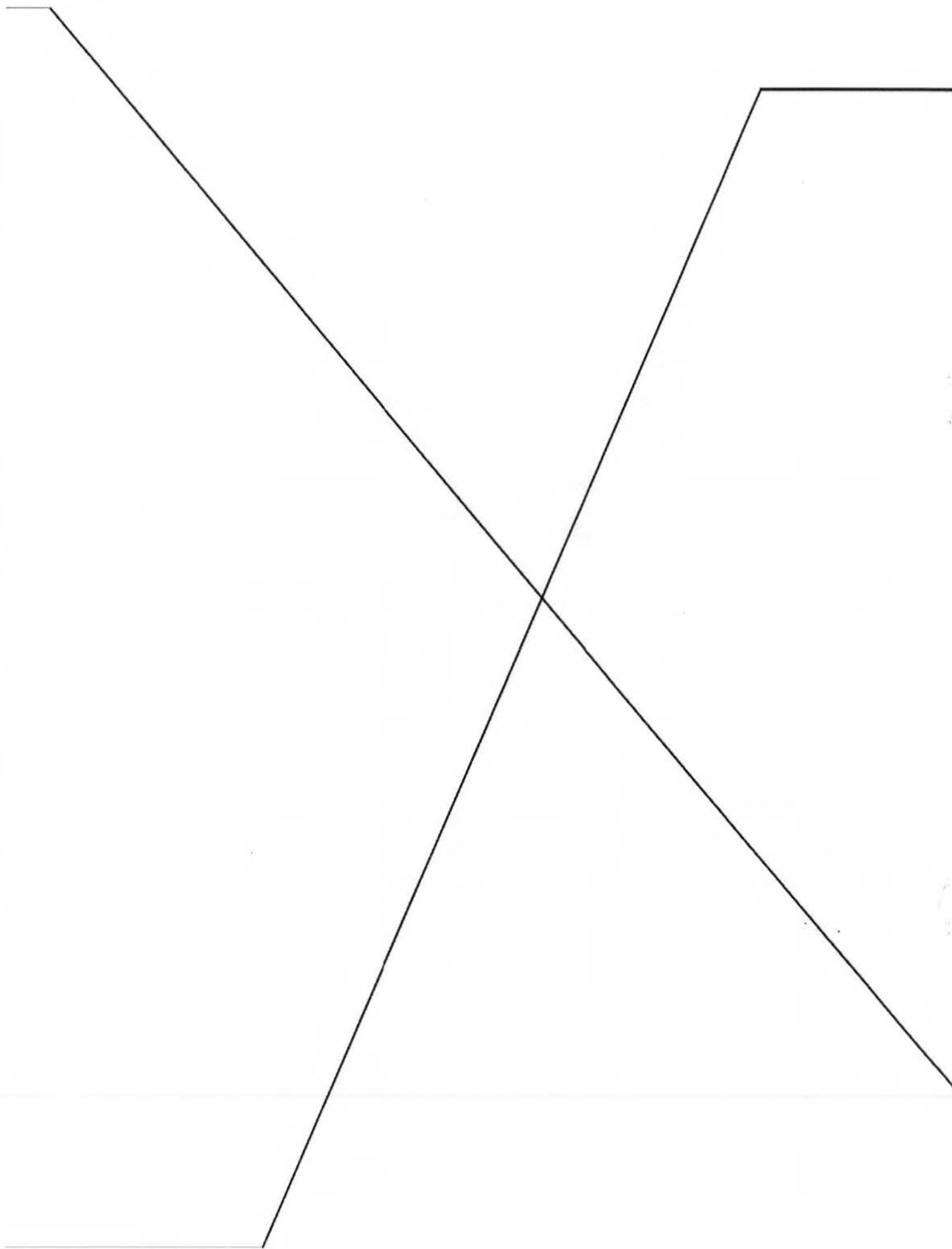
Question 8 : Que pensez-vous du taux de pharmacies ayant répondu au questionnaire ?

Question 9 : Citez 2 facteurs prédictifs du bon usage du paracétamol. Qu'en pensez-vous ?

Question 10 : D'après cette étude, les patients connaissent-ils bien les médicaments qui contiennent du paracétamol ? Vous justifierez avec 1 exemple

Question 11 : Citez 2 limites à cette étude (données par les auteurs)

Question 12 : Quelles sont les pistes préconisées par les auteurs (en fin d'article) pour améliorer le bon usage du paracétamol ?





Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE

Étude prospective en pharmacie du bon usage et de la connaissance du paracétamol pris en automédication

Good use and knowledge of paracetamol (acetaminophen) among self-medicated patients: Prospective study in community pharmacies

Anne-Elise Severin^a, Nadine Petitpain^b,
Julien Scala-Bertola^b, Clotilde Latarche^c,
Melissa Yelehe-Okouma^b, Paolo Di Patrizio^{a,1},
Pierre Gillet^{b,*,1}

^a Département de médecine générale, faculté de médecine de Nancy, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France

^b Laboratoire de pharmacologie clinique et toxicologie, centre régional de pharmacovigilance, CHRU de Nancy, 54000 Nancy, France

^c Qualité et gestion des risques, CHRU de Nancy, 54000 Nancy, France

Reçu le 1^{er} septembre 2015 ; accepté le 14 septembre 2015

Disponible sur Internet le 11 février 2016

KEYWORDS

Acetaminophen;
OTC;
Good practice;
Surdosage;
Liver toxicity

Summary Acetaminophen (paracetamol), the highest over-the-counter (OTC) selling drug in France, is also the first cause of acute hepatic failure. We aimed to assess the good use and the knowledge of acetaminophen in a setting of urban self-medicated patients. We conducted a prospective observational study in randomly selected community pharmacies of Metz (France) agglomeration. Patients coming to buy OTC acetaminophen for themselves or their family had to answer to an anonymous autoquestionnaire. Responses were individually and concomitantly analyzed through 3 scores: good use, knowledge and overdosage. Twenty-four community pharmacies participated and 302 patients were interviewed by mean of a dedicated questionnaire. Most of patients (84.4%) could be considered as "good users" and independent factors of good use were (i) a good knowledge of acetaminophen (OR=5.3; $P<0.0001$) and

* Auteur correspondant. UMR 7365 CNRS, ImoPA, faculté de médecine, Biopôle de l'université de Lorraine, campus biologie-santé, avenue de la Forêt-de-Haye, CS 50184, 54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Adresse e-mail : Pierre.Gillet@univ-lorraine.fr (P. Gillet).

¹ Coencadrants : PDP et PG.

more surprisingly; (ii) the fact of having no children (parentality: OR = 0.1; $P = 0.006$). Responses corresponding to involuntary overdosage were mostly due to a too short interval between drug intakes (3 hours). Only 30.8% of patients were aware of liver toxicity of acetaminophen and only 40.7% knew the risk of the association with alcohol. Both good use and knowledge were significantly higher in patients looking for information from their pharmacist, physician and package leaflet. Patients should definitely be better informed about acetaminophen to warrant a better safety of its consumption. Pharmacists and physicians have to remind patients the risk factors of unintentional overdose and liver toxicity. Package leaflets have also to be more informative.

© 2016 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Paracétamol ;
Automédication ;
Bon usage ;
Surdosage ;
Toxicité hépatique

Résumé Notre étude évalue par un autoquestionnaire le bon usage (indication, schéma posologique) et la connaissance du paracétamol (risques, identification de spécialités) chez des adultes en situation d'automédication dans des pharmacies de zone urbaine de la région lorraine. Sur les 302 patients interrogés, la plupart (86,4%) s'avéraient de « bon usagers » et les facteurs indépendants de bon usage en analyse multivariée étaient une bonne connaissance du paracétamol (OR = 5,3 ; $p < 0,0001$) et plus curieusement le fait de ne pas avoir d'enfant (parentalité : OR = 0,1 ; $p = 0,006$). On note, en revanche, qu'un patient sur dix s'exposait à une dose supratherapeutique, qu'un patient sur sept témoignait d'un mauvais usage, qu'un patient sur cinq se plaçait potentiellement en situation de surdosage involontaire et qu'un patient sur trois connaissait le risque de toxicité hépatique. Bon usage et bonne connaissance étaient significativement associés à une information provenant d'une source validée (pharmacien, médecin ou notice du médicament).

© 2016 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abréviations

AMM autorisation de mise sur le marché
ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Introduction

Le paracétamol est l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé en France et dans le monde [1,2]. En France, contrairement à de nombreux pays, le paracétamol, seul ou en association, ne peut être délivré en ville qu'en officine, soit sur ordonnance médicale, soit en automédication sans prescription médicale, après conseil auprès du pharmacien. À l'échelon international, le surdosage en paracétamol est devenu une des principales étiologies d'insuffisance hépatique aiguë, devant les infections virales [3,4]. L'étude européenne SALT, portant sur 600 cas d'insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse nécessitant une transplantation, a identifié un surdosage en paracétamol dans 1 cas sur 6, dont 10% d'origine involontaire [5]. Les surdosages involontaires présentent une mortalité plus élevée que les intoxications massives en raison notamment d'une installation lente et progressive de l'hépatotoxicité et d'une prise en charge

plus tardive par les structures de soins [6]. Leur proportion croissante dans les pays anglosaxons a justifié la réalisation de plusieurs études évaluant le comportement des patients vis-à-vis du paracétamol [7-10].

Le modèle français d'accès au paracétamol diffère fondamentalement du modèle anglosaxon notamment par :

- un accès réglementé de sa délivrance uniquement en pharmacie versus un accès facilité au système de soins pour les patients ;
- un dosage maximum autorisé en automédication de 1 g par unité de prise contre 650 mg aux États-Unis ;
- surtout un conditionnement limité à 8 g par boîte contre des contenants de 100 comprimés aux États-Unis, soit 65 g.

En France, les médecins et les pharmaciens devraient être des acteurs privilégiés pour sécuriser l'utilisation du paracétamol dans un contexte d'automédication par la délivrance d'une information claire aux patients. À notre connaissance, une seule étude ciblée sur l'automédication a été publiée en 2013 chez 73 patients consultant dans un service d'urgence médicale et mettait en évidence une connaissance fragmentaire du paracétamol par les patients [11].

Le bon usage et la connaissance du paracétamol restent donc peu explorés en France malgré une forte consommation en automédication. Dans ce contexte, il nous a paru

intéressant de mener une enquête de terrain auprès de patients se présentant au comptoir de pharmacies d'officine pour acheter du paracétamol sans ordonnance.

Matériels et méthodes

Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle descriptive transversale à l'aide de questionnaires fermés autoadministrés. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les modalités d'usage du paracétamol en automédication pour apprécier la proportion de patients bons usagers et la proportion de patients en situation de surdosage involontaire potentiel. Les objectifs secondaires étaient :

- de comparer le degré de connaissance du paracétamol entre les patients ayant un bon usage du paracétamol et ceux en situation de surdosage involontaire, en vue de proposer des actions de communication ;
- d'analyser les situations qui conduisent les patients à obtenir une prescription de paracétamol auprès de leur médecin traitant plutôt que de poursuivre une automédication.

La période de recueil des questionnaires s'étendait du 12 novembre 2014 au 31 janvier 2015. La population cible de l'étude était composée de patients de plus de 18 ans, se présentant spontanément dans une pharmacie d'officine de ville pour acheter sans ordonnance, à titre personnel ou pour leur famille, du paracétamol et acceptant de participer à l'enquête. Les patients mineurs, les personnes souffrant de troubles cognitifs ou empêchées par une compréhension insuffisante de la langue française n'ont pas été inclus. Le questionnaire était proposé au patient par un pharmacien ou un préparateur en pharmacie après explication sur l'étude et recueil de son accord oral de participation. Le patient remplissait seul le questionnaire, sur place à l'officine, puis, dans un but pédagogique, une fiche d'information sur le bon usage du paracétamol et ses risques en cas de mésusage, diffusée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) lui était remise.

Le nombre nécessaire de questionnaires a été estimé à 300 afin d'avoir une puissance suffisante pour mettre en évidence une proportion de 15 à 20 % de sujets en situation de surdosage, avec un risque de 1^{re} espèce α à 5 %.

L'étude a été réalisée dans des pharmacies de l'agglomération de Metz-Métropole, qui rassemble environ 230 000 habitants et regroupe 44 communes. La sélection des pharmacies a été réalisée par une méthode d'échantillonnage à plusieurs degrés : des secteurs géographiques ont été définis et un tirage au sort a été effectué dans chaque secteur. Les 9 secteurs, de 20 000 à 30 000 habitants, correspondaient aux quartiers historiques de Metz ou rassemblaient les communes selon leur orientation (Nord, Sud, Est et Ouest). Chaque secteur comprenait 5 à 7 pharmacies, excepté le centre-ville avec 14 pharmacies. Trente pharmacies ont ainsi été sélectionnées par tirage au sort de 2 à 7 pharmacies dans chaque secteur, pour permettre le retour d'environ

10 questionnaires par pharmacie, sans perturber l'activité de l'officine. Les titulaires ont été contactés par téléphone afin de leur présenter brièvement l'étude. Si le pharmacien ne souhaitait pas participer, une autre pharmacie était tirée au sort dans le même secteur.

Élaboration du questionnaire

En l'absence de référentiel dans le cadre de l'évaluation du bon usage d'un médicament en automédication, un questionnaire exploratoire (Annexe 1) en 17 items (1 feuille recto-verso) a été construit en trois parties :

- cinq questions sur le bon usage et la connaissance du paracétamol, interrogeant sur les indications, la fréquence des prises, les doses maximales unitaire et quotidienne, l'intervalle de temps minimum entre deux prises ;
- quatre questions supplémentaires sur la connaissance du paracétamol, portant sur le risque en cas de surdosage ou de consommation d'alcool, sur l'adaptation de la dose en fonction du poids et sur l'identification de médicaments contenant du paracétamol parmi une liste de 6 médicaments courants ;
- une question sur les circonstances qui conduisent le patient à ne pas poursuivre son automédication et à consulter un médecin traitant.

Par ailleurs, le patient était invité à préciser son âge, son genre, son poids, s'il souffrait d'une maladie chronique, s'il avait des enfants et où il cherchait les informations sur le paracétamol. Ce questionnaire a été préalablement testé sur un panel d'une trentaine de personnes d'horizons variés avant d'être diffusé dans les pharmacies sélectionnées. Le temps nécessaire pour y répondre était d'environ 5 minutes et l'anonymat du patient était total.

Calcul des scores de bon usage et de connaissance du paracétamol

Le score de bon usage (sur 5 points) a été établi à partir des réponses aux questions 4 à 8. Le patient était considéré comme « bon usager » si le score était strictement supérieur à 3.

Le score de connaissance (sur 9 points) a été établi à partir des réponses aux questions 4 à 11 et 14. Le patient avait une connaissance satisfaisante si le score était strictement supérieur à 6.

Le score de surdosage (sur 4 points) a été établi à partir des questions 5 à 8 correspondant au schéma posologique uniquement. Le patient était en surdosage si le score était inférieur ou égal à 3.

Les calculs des scores de bon usage et de connaissance du paracétamol sont présentés dans l'Encadré 1.

Aspects éthiques et réglementaires de l'étude

Un accord préalable a été obtenu auprès de la présidente du Conseil régional de l'ordre des pharmaciens de Lorraine, avant toute diffusion des questionnaires dans les officines. Aucune donnée nominative n'a été recueillie et l'anonymat total des patients a été respecté.

Encadré 1 : Règles d'interprétation des réponses aux questions 4 à 11, 14 et 15 en vue du calcul des scores de bon usage, de connaissance et de surdosage.

4. À la maison, pour quelles raisons prenez-vous du paracétamol (plusieurs réponses possibles)

- Bon usage
 - 1 point : soulager la douleur et/ou faire baisser la fièvre et/ou arthrose et/ou maux de tête,
 - 0 point : coche en plus : fatigue, nervosité ou prévention grippe.
- Connaissance
 - 1 point : si (douleur ou arthrose ou maux de tête) et fièvre,
 - 0,5 point : si oublie douleur (+ arthrose ou maux de tête) ou si oublie fièvre,
 - 0 point : si coche en plus (nervosité ou fatigue ou prévention de la grippe).

5. Si vous en avez besoin à quelle fréquence maximale prenez-vous du paracétamol ?

- Bon usage
 - 1 point : « 1 fois par jour » ou « 1 à 4 fois par jour »,
 - 1 point : « plus de 4 fois par jour » et « 500 mg par prise » à la question 6 et ne dépasse pas 4 g/j à la question 7,
 - 0 point : « plus de 4 fois par jour »,
 - 0 point : « 1 fois par jour » et « 2 g par prise » ou « pas de dose maximum » à la question 6,
 - 0 point : « 1 à 4 fois par jour » et « 2 g par prise » ou « pas de dose maximum » à la question 6.
- Connaissance
 - 1 point : « 1 à 4 fois par jour »,
 - 0,5 point : « 1 fois par jour »,
 - 0,5 point : « plus de 4 fois par jour » et « 500 mg par prise » à la question 6 et ne dépasse pas 4 g/j à la question 7,
 - 0 point : « plus de 4 fois par jour »,
 - 0 point : « 1 fois par jour » et « 2 g par prise » ou « pas de dose maximum » à la question 6,
 - 0 point : « 1 à 4 fois par jour » et « 2 g par prise » ou « pas de dose maximum » à la question 6.

6. Quelle dose maximale de paracétamol vous autorisez-vous en une prise ?

- Bon usage
 - 1 point : 500 mg ou 1 g par prise,
 - 0 point : 2 g par prise ou pas de dose maximum par prise.
- Connaissance
 - 1 point : 1 g par prise,
 - 0,5 point : 500 mg par prise,
 - 0 point : 2 g par prise,
 - -1 point : pas de dose maximum par prise.

7. Quelle dose maximale vous autorisez-vous par jour ?

- Bon usage
 - 1 point : 2 ou 3 ou 4 g par jour,
 - 0 point : « plus de 4 g » ou « pas de dose maximum » par jour.
- Connaissance
 - 1 point : 3 g ou 4 g par jour,
 - 0,5 point : 2 g par jour,

- 0 point : plus de 4 g par jour,
- -1 point : pas de dose maximum par jour.

8. Parmi ces 3 posologies, laquelle choisiriez-vous si besoin ?

- Bon usage
 - 1 point : « 1 g toutes les 6 heures »,
 - 1 point : « 1 g toutes les 4 heures » et (« 1 fois par jour » ou « 1 à 4 fois par jour ») à la question 5,
 - 0 point : « 1 g toutes les 4 heures » et « plus de 4 fois par jour » à la question 5,
 - 0 point : « 1 g toutes les 3 heures ».
- Connaissance
 - 1 point : « 1 g toutes les 6 heures »,
 - 0,5 point : « 1 g toutes les 4 heures »,
 - 0 point : « 1 g toutes les 3 heures ».

9. Quel est le principal risque de consommer trop de paracétamol dans la journée ?

- Connaissance
 - 1 point : « problèmes de foie »,
 - 0 point : autre réponse,
 - -1 point : « il n'y a pas de risque, son utilisation est sûre ».

10. En dessous de quel poids faut-il diminuer la dose de paracétamol ?

- Connaissance
 - 1 point : 50 kg,
 - 0 point : 40 kg ou « je ne sais pas ».

11. Pensez-vous qu'il puisse y avoir un risque à consommer de l'alcool en même temps que du paracétamol ?

- Connaissance
 - 1 point : oui,
 - 0 point : non ou « je ne sais pas ».

14. Parmi ces médicaments, lesquels contiennent du paracétamol ?

- Connaissance
 - 1 point : les 4 médicaments contenant du paracétamol sont reconnus,
 - 0,75 point : 3 médicaments contenant du paracétamol sont reconnus,
 - 0,5 point : 2 médicaments contenant du paracétamol sont reconnus,
 - 0,25 point : 1 seul médicament contenant du paracétamol est reconnu,
 - 0 point : « je ne sais pas »,
 - -0,5 point si coche Advil[®],
 - -0,5 point si coche Topalgic[®].

15. Où cherchez-vous les informations concernant le paracétamol avant d'en consommer ?

- Information validée : médecin généraliste ou pharmacien ou notice.
- Information non validée : « auprès d'une personne de l'entourage exerçant un métier en rapport avec la santé » ou « après de mon entourage non spécialisé dans le métier de la santé » ou Internet ou « je ne m'informe jamais ».

Outils statistiques

Les données démographiques, les scores de bon usage et de connaissance et les autres réponses ont été exprimés en catégories (variables quantitatives) ou en nombres et pourcentages (variables qualitatives). Les variables décrivant le bon usage du paracétamol ont été comparées par analyse bivariable (test du χ^2 pour les variables catégorisées, test t de Student pour les variables continues). Une régression logistique multivariée a été utilisée pour déterminer les facteurs de bon usage. Nous avons appliqué une procédure pas à pas sur les variables ayant une valeur de $p \leq 0,20$ et utilisé un seuil de significativité à 5 % pour définir les facteurs de risque indépendants. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Sur les 48 pharmacies contactées, 29 ont accepté de participer et 24 ont réellement proposé le questionnaire aux patients. Les questionnaires ont été proposés à 345 personnes et 310 questionnaires ont été remplis, ce qui correspond à un taux de participation de 89,9 % et à une moyenne de 13 questionnaires par pharmacie, avec un maximum de 22 et un minimum de 6 par pharmacie. Parmi les 310 questionnaires, 3 n'étaient pas exploitables en raison de données manquantes. Les 5 questionnaires des patients pesant moins de 50 kg ont également été exclus en raison du faible effectif de ce sous-groupe. Au total, 302 questionnaires ont été analysés. Il s'agissait de 189 femmes (62,6 %) et de 113 hommes (37,4 %). La répartition par tranche d'âge était de 28,5 % de moins de 35 ans, 41,4 % de 35 à 55 ans et 30,1 % de plus de 55 ans. Le pourcentage de patients sans enfant était de 29,5 %. Les patients ont déclaré souffrir de douleurs chroniques dans 21,2 % des cas.

Bon usage du paracétamol par les patients

Selon les règles d'interprétation du questionnaire et le score établi, 86,4 % des patients ont été considérés comme bons usagers (score > 3). Les femmes avaient un meilleur score de bon usage que les hommes (4,5 versus 4,2 ; $p=0,008$). Les patients sans enfant avaient un meilleur score que les patients ayant des enfants ($p=0,061$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative de bon usage entre les trois classes d'âge, ni entre les patients atteints de douleurs chroniques et les autres.

Concernant l'influence de l'origine des informations sur le bon usage, les patients bénéficiant d'informations délivrées par des professionnels de santé ou par la notice avaient un meilleur score de bon usage que les patients informés par leur entourage, Internet ou non informés. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative de bon usage entre les patients informés par leur médecin généraliste (92,1 %), leur pharmacien (93,0 %) ou la notice (91,8 %) (question à choix multiple, 412 réponses ; $p=0,91$).

En analyse multivariée, les facteurs indépendants de bon usage du paracétamol étaient une bonne connaissance (OR = 5,3 ; IC 95 % : 3,2–8,9 ; $p < 0,0001$) et le fait de ne pas avoir d'enfant (patients avec enfants : OR = 0,1 ; IC 95 % : 0–0,6 ; $p=0,006$).

L'analyse univariée du bon usage et de la connaissance du paracétamol en fonction des résultats des scores est présentée dans le Tableau 1.

Analyse détaillée des réponses

Indication

La grande majorité (93,4 %) des patients choisissaient une indication dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), avec un item douleur (soulager la douleur, douleurs d'arthrose, maux de tête) dans 70,7 % des cas et une fièvre dans 22,7 % des cas. En revanche, 6,6 % des patients disaient l'utiliser pour d'autres indications telles que la fatigue, calmer la nervosité ou en prévention de la grippe.

Posologie maximale unitaire

Une proportion de 78,5 % des patients consommaient au maximum 1 g en une prise, conformément aux recommandations. À noter que 16,2 % ne consommaient pas plus de 500 mg par prise, se plaçant en situation d'inefficacité thérapeutique possible, alors qu'au contraire, 4,6 % disaient avoir recours à des prises de 2 g.

Posologie maximale journalière

Une proportion de 34,4 % s'autorisaient au maximum 4 g par jour, 32,1 % au maximum 3 g par jour et 21,2 % au maximum 2 g par jour. En revanche, 7,3 % disaient s'autoriser plus de 4 g par jour.

Fréquence des prises

Une proportion de 78,5 % disaient avoir 1 à 4 prises par jour tandis que 15,9 % disaient se limiter à une seule prise par jour. À l'inverse, 5,6 % avaient recours à plus de 4 prises par jour et nous avons noté que tous ces patients disaient aussi consommer au moins 1 g par prise.

Intervalle des prises

La majorité des patients (87,1 %) respectaient un intervalle de prise correct tandis que 12,9 % ne laissaient que 3 heures entre chaque prise.

Patients potentiellement en situation de surdosage involontaire

Le score de surdosage établi à partir des questions portant uniquement sur la fréquence des prises, les posologies maximales unitaire et journalière et l'intervalle de prises, nous a permis de dénombrer 65 patients (soit 21,5 % de l'échantillon) qui étaient potentiellement en situation de surdosage involontaire.

Usage du paracétamol par les parents pour leurs enfants

La majorité (92,5 %) des patients ayant des enfants disaient toujours utiliser une forme pédiatrique et 99,1 % disaient toujours utiliser le système de mesure fourni conjointement.

Tableau 1 Analyse univariée du bon usage et de la connaissance du paracétamol en fonction des résultats des scores.

	Bon usager		Mauvais usager			Bonne connaissance		Mauvaise connaissance		
	n = 261 (86,4 %)		n = 41 (13,6 %)			n = 122 (40,4 %)		n = 180 (59,6 %)		
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
<i>Genre</i>										
Masculin	90	79,6	23	20,4	0,0078	37	32,7	76	67,3	0,0361
Féminin	171	90,5	18	9,5		85	45,0	104	55,0	
<i>Âge</i>										
< 35 ans	75	87,2	11	12,8	0,3312	37	43,0	49	57,0	0,6156
35–55 ans	104	83,2	21	16,8		52	41,6	73	58,4	
> 55 ans	82	90,1	9	9,9		33	36,6	58	63,4	
<i>Parentalité</i>										
Oui	179	84,0	34	16,0	0,0609	101	47,4	112	52,6	0,0001
Non	82	92,1	7	7,9		21	23,6	68	76,4	
<i>Douleurs chroniques</i>										
Oui	57	89,1	7	10,9	0,4884	27	42,2	37	57,8	0,7401
Non	204	85,7	34	14,3		95	39,9	143	60,1	
<i>Sources d'information</i>										
Validées	227	89,4	27	10,6	< 0,0001	113	44,5	141	55,5	0,0008
Non validées	34	70,8	14	29,2		9	18,8	39	81,3	

Bon usager : score de bon usage > 3 ; mauvais usager : score de bon usage ≤ 3. Bonne connaissance : score de connaissance > 6 ; mauvaise connaissance : score de connaissance ≤ 6. Sources d'informations validées : provenant de médecins, pharmaciens ou notice du médicament.

Connaissance du paracétamol par les patients

Selon les règles d'interprétation du questionnaire et le score de connaissance définis, 40,4% des patients avaient une bonne connaissance du paracétamol (score > 6) (Tableau 1). Les femmes avaient un meilleur score que les hommes (5,1 versus 4,3 ; $p=0,04$) et les patients ayant des enfants avaient cette fois un meilleur score que ceux qui n'en avaient pas ($p<0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative de connaissance entre les trois classes d'âges ($p=0,62$), ni entre les patients atteints de douleurs chroniques et les autres ($p=0,74$).

Analyse détaillée des réponses

Médicaments contenant du paracétamol

La majorité (84,8%) des patients savaient que le paracétamol était le principe actif de Dafalgan®. En revanche, seulement 28,8% des patients ont su dire qu'Actifed® contenait du paracétamol et 29,1% pour Fervex®. Ixprim® a été identifié comme contenant du paracétamol par seulement 24,5% de l'ensemble des patients et par 40,0% des patients douloureux chroniques. Considérant l'ensemble des patients, seulement 7,6% ont reconnu les 4 médicaments contenant effectivement du paracétamol et 41,0% en ont reconnu au moins 2. Par ailleurs, 11,3% des patients pensaient à tort qu'Advil® contenait du paracétamol et 5,3% le pensaient pour Topalgic®. Enfin, 11,9% des patients ont préféré répondre qu'ils ne savaient pas.

Risques en cas de surdosage

Près d'un tiers des patients (30,8%) étaient au courant du risque de toxicité hépatique en cas de surdosage tandis que 36,4% ne le connaissaient pas et 11,3% pensaient même qu'il n'y avait aucun risque. Concernant les autres organes, 6,6% des patients ont répondu que le paracétamol provoquait des effets indésirables rénaux. À noter que 11,6% ont mentionné des douleurs à l'estomac et 3,3% étaient d'accord avec des troubles de l'hémostase (c'est-à-dire augmentation de la fluidité du sang).

Adaptation de la posologie en fonction du poids corporel

Seulement 13,9% des patients savaient qu'une réduction posologique devait s'opérer pour un poids inférieur à 50 kg alors que 35,4% des patients ont opté pour une réduction posologique en dessous de 40 kg. Près de la moitié des patients (50,7%) ne savaient pas du tout que la posologie devait être adaptée au poids.

Consommation d'alcool

Près de la moitié des patients (47%) étaient conscients du risque d'associer l'alcool au paracétamol. Par contre, 28,8% pensaient qu'il n'y avait aucun risque et 24,2% préféraient répondre qu'ils ne savaient pas.

Sources d'informations

La majorité des patients (84,1%) avaient au moins une source d'information validée : la principale source était le

pharmacien (61,6 %), puis la notice (44,4 %), puis le médecin généraliste (41,7 %). Parmi les sources non validées, la principale était une personne de l'entourage en lien avec la santé (13,2 %), puis Internet (12,3 %), puis une personne de l'entourage sans lien avec la santé (7,0 %). Enfin, 11,6 % des patients disaient ne jamais s'informer avant de prendre du paracétamol.

Situations conduisant les patients à ne pas poursuivre leur automédication

La principale raison d'arrêter l'automédication et de consulter son médecin traitant était la persistance des symptômes au-delà de 3 jours (61,3 %), puis venaient ensuite le conseil du pharmacien (47,7 %), le conseil de l'entourage (16,6 %), la lecture de la notice (6,3 %) et la consultation sur Internet (4,0 %). Enfin, 6,9 % des patients disaient ne jamais consulter leur médecin traitant.

Discussion

Il s'agit à notre connaissance de la première étude française réalisée sur un échantillon de plus de 300 patients en situation pratique d'automédication et visant à évaluer conjointement le bon usage et la connaissance du paracétamol. Nous avons constaté qu'une majorité de patients interrogés semblait faire preuve d'un bon usage du paracétamol, mais qu'environ 1 patient sur 10 s'exposait à une dose supratherapeutique, un patient sur sept témoignait d'un mauvais usage et un patient sur cinq se plaçait potentiellement en situation de surdosage involontaire, l'erreur la plus fréquente étant un intervalle trop court de 3 heures entre les prises. Cette erreur était déjà citée dans l'étude nord-américaine de Wolf et al. en 2012, où par ailleurs un quart des sujets ayant acheté du paracétamol en vente libre dépassaient la posologie quotidienne de 4 g [10]. D'autres travaux ont mentionné des résultats similaires aux nôtres rapportant des doses supratherapeutiques chez 4,5 % à 12,6 % des patients [12–15].

Nous avons identifié deux facteurs indépendants d'amélioration du score de bon usage du paracétamol en automédication : une bonne connaissance, ce qui paraît assez logique, et de façon plus inattendue, le fait de ne pas avoir d'enfants. Les femmes avaient de meilleurs scores de bon usage et de connaissance que les hommes, ce qui pourrait être en lien avec le fait qu'elles prennent plus fréquemment avis auprès des professionnels de santé [7] et quelles sont généralement en charge de la pharmacie familiale [16].

Notre évaluation globale de la connaissance du paracétamol est nettement moins satisfaisante mais concorde avec d'autres études sur l'automédication, conduites chez des patients hospitalisés [14, 17–20]. La plupart des patients connaissaient la posologie maximale unitaire, mais seulement un tiers avait notion de la posologie maximale journalière. Cette méconnaissance favorise un risque de toxicité hépatique, lui-même mal connu, puisque par ailleurs seulement un tiers des patients est capable de le citer tandis que la moitié répond – peut être prudemment – sur le risque d'association avec l'alcool. Mais comment bien connaître ce risque en France puisqu'actuellement aucune

mention n'en est faite dans la notice à disposition des patients, hormis peut-être un conseil relatif à la consultation du médecin traitant en cas de « maladie grave du foie » ? Une amélioration de la notice paraît nécessaire, à l'instar de ce qui a été fait aux États-Unis en 2009, où la *Food and Drug Administration* a amplifié la mise en garde sur le risque hépatique. L'impact de cette mesure sur la perception du risque reste modéré mais positif [21].

La prise simultanée de spécialités contenant du paracétamol reste toutefois l'une des principales causes d'intoxication involontaire [20]. La notice actuelle le précise mais suppose que le patient identifie la présence de paracétamol dans ses autres médicaments. Dans notre étude, de façon similaire à ce qui a été montré aux États-Unis avec Tylenol® [21], la plupart des patients ont identifié Dafalgan®, mais moins de la moitié a été capable de reconnaître au moins une autre spécialité et seulement 1 patient sur 10 a su identifier les 4 médicaments. Malgré l'abondance de messages publicitaires, moins d'un patient sur 3 sait qu'Actifed® et Fervex® contiennent du paracétamol et 1 patient sur 10 a choisi Advil® à tort.

Le rôle du conseil par les professionnels de santé est donc primordial et doit compléter les mesures sanitaires [19, 22], ceci d'autant que la mise à disposition de brochures et l'affichage dans les salles d'attente ou les pharmacies sont peu efficaces [23, 24]. Les patients s'informent auprès de professionnels de santé (pharmacien ou médecin) ou à l'aide de la notice d'utilisation avaient de meilleurs scores de bon usage du paracétamol, mais les patients avec enfants et les patients souffrant de maladies douloureuses chroniques, pourtant au contact des professionnels de santé, avaient de moins bons scores. L'automédication requiert donc des efforts de communication vis-à-vis de tout type de patient en l'encourageant à demander conseil auprès de son pharmacien ou son médecin. En France, le conseil officinal est encore peu évalué mais l'Ordre national des pharmaciens a émis en 2011 des recommandations sur l'« Accueil pharmaceutique des patients sans ordonnance ». Aux États-Unis, un dialogue patient-pharmacien serait présent dans deux tiers des cas et un échange d'informations dans 42,0 % des nouvelles prescriptions [25].

Le rôle du médecin est également important dans l'automédication, mais les informations délivrées par les médecins paraissent limitées lors de la prescription de paracétamol [26]. La recherche d'un mésusage après une période d'automédication et la rédaction correcte de la prescription du paracétamol, en dénomination commune internationale avec une posologie précisant l'intervalle entre les prises, sont primordiales pour diminuer le risque de surdosage.

Limites de l'étude

Les 10 % de refus de participation ont concerné les pharmacies de passage (centres commerciaux, gare). Notre échantillon est à peu près représentatif de la population française (source Institut national de la statistique et des études économiques [INSEE] 2014) en âge et en genre, avec toutefois une proportion moins importante de femmes âgées de plus de 55 ans (28 % versus 42 %) [27]. Notre questionnaire a un caractère exploratoire et n'a pas fait l'objet d'une validation spécifique. Nos scores, établis dans un souci

de cohérence, ont un caractère arbitraire en l'absence de référentiel dans ce domaine. Les scores de bon usage et de connaissance ont pu être surestimés par l'exclusion des personnes ayant des difficultés de compréhension et la proposition du questionnaire à l'issue de la vente.

Conclusion

Nous avons évalué le bon usage du paracétamol dans un échantillon de patients venant en officine de ville et mis en évidence, à côté d'une majorité de bons usagers, une proportion non négligeable de patients en situation potentielle de surdosage. Le paracétamol reste un médicament mal connu des patients, alors que de nombreuses données sont disponibles sur sa toxicité, notamment hépatique et sur

la nécessité de respecter les posologies. Une amélioration de la notice d'information à destination du patient paraît indispensable. Mais il paraît surtout nécessaire d'une part de rappeler aux médecins et aux pharmaciens le rôle important qu'ils ont à jouer dans le renforcement de la sécurisation de l'utilisation du paracétamol en automédication et, d'autre part, d'inciter les patients à s'informer préférentiellement auprès d'eux.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe 1. Questionnaire de l'étude

1. Indiquez votre sexe : ☐ Féminin ☐ Masculin
2. Quel âge avez-vous ? : ans
3. Quel est votre poids ? : kg
4. À la maison, pour quelles raisons prenez-vous du paracétamol ? (plusieurs réponses possibles)

<input type="checkbox"/> Soulager la douleur	<input type="checkbox"/> Faire baisser la fièvre
<input type="checkbox"/> En cas de nervosité	<input type="checkbox"/> En cas de fatigue
<input type="checkbox"/> Douleurs d'arthrose	<input type="checkbox"/> En prévention de la grippe
<input type="checkbox"/> Maux de tête	
5. Si vous en avez besoin, à quelle fréquence maximale prenez-vous du paracétamol ?

<input type="checkbox"/> 1 fois/j
<input type="checkbox"/> 1 à 4 fois/j
<input type="checkbox"/> Plus de 4 fois/j
6. Quelle dose maximale de paracétamol vous autorisez-vous en une prise ?

<input type="checkbox"/> 500 mg
<input type="checkbox"/> 1 g
<input type="checkbox"/> 2 g
<input type="checkbox"/> Il n'y a pas de dose maximale
7. Quelle dose maximale de paracétamol vous autorisez-vous par jour ?

<input type="checkbox"/> 2 g
<input type="checkbox"/> 3 g
<input type="checkbox"/> 4 g
<input type="checkbox"/> Plus de 4 g
<input type="checkbox"/> Il n'y a pas de dose maximale
8. Parmi ces 3 posologies, laquelle choisiriez-vous si besoin ?

<input type="checkbox"/> 1 g toutes les 3 heures
<input type="checkbox"/> 1 g toutes les 4 heures
<input type="checkbox"/> 1 g toutes les 6 heures
9. Quel est le principal risque de consommer trop de paracétamol dans la journée ? (Cocher une seule case)

<input type="checkbox"/> Problèmes de rein	<input type="checkbox"/> Problèmes de foie
<input type="checkbox"/> Douleurs à l'estomac	<input type="checkbox"/> Augmentation de la fluidité du sang
<input type="checkbox"/> Il n'y a pas de risque, son utilisation est sûre	<input type="checkbox"/> Je ne sais pas
10. En dessous de quel poids faut-il diminuer la dose de paracétamol ?

<input type="checkbox"/> 40 kg	<input type="checkbox"/> 50 kg	<input type="checkbox"/> Je ne sais pas
--------------------------------	--------------------------------	---
11. Pensez-vous qu'il puisse y avoir un risque à consommer de l'alcool en même temps que du paracétamol ?

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Je ne sais pas
------------------------------	------------------------------	---
12. Si vous êtes amenés à donner du paracétamol à un enfant, utilisez-vous toujours une forme pédiatrique ?

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Je n'ai pas d'enfant
------------------------------	------------------------------	---
13. Si vous êtes amenés à donner du paracétamol à un enfant, utilisez-vous le système de mesure fourni avec le médicament ?

<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Je n'ai pas d'enfant
------------------------------	------------------------------	---

14. Parmi ces médicaments, lesquels contiennent du paracétamol ?

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Actifed Rhume® | <input type="checkbox"/> Dafalgan® |
| <input type="checkbox"/> Advil® | <input type="checkbox"/> Fervex® |
| <input type="checkbox"/> Ixprim® | <input type="checkbox"/> Topalgic® |
| <input type="checkbox"/> Je ne sais pas | |

15. Où cherchez-vous les informations concernant le paracétamol avant d'en consommer ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Àuprès de mon médecin généraliste
- ☐ Àuprès de mon pharmacien
- ☐ En lisant la notice du médicament
- ☐ Internet
- ☐ Àuprès de mon entourage (familles, amis...) non spécialisé dans la santé
- ☐ Àuprès d'une personne de mon entourage exerçant un métier en relation avec la santé
- ☐ Je ne m'informe jamais avant de prendre du paracétamol

16. Quelles sont les situations vous conduisant à consulter votre médecin traitant plutôt que de vous automédiquer par Paracétamol ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Sur conseil de mon pharmacien
- ☐ Symptômes de plus de 3 jours
- ☐ Après lecture de la notice d'utilisation
- ☐ Internet
- ☐ Conseils de l'entourage
- ☐ Je ne consulte jamais mon médecin traitant

17. Souffrez-vous d'une maladie douloureuse chronique ?

- ☐ Oui ☐ Non

Références

- [1] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013; 2015 <http://ansm.sante.fr/var/ansm.site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf> [consulté le 24 mars 2016 (36 p.)].
- [2] Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM. Worldwide research productivity of paracetamol (acetaminophen) poisoning: a bibliometric analysis (2003–2012). *Hum Exp Toxicol* 2015;34:12–23.
- [3] Ichaï P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl* 2008;14:567–79.
- [4] Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288–96.
- [5] Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, et al. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:599–606.
- [6] Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig Dis Basel Switz* 2015;33:464–71.
- [7] Cham E, Hall L, Ernst AA, Weiss SJ. Awareness and use of over-the-counter pain medications: a survey of emergency department patients. *South Med J* 2002;95:529–35.
- [8] Chen L, Schneider S, Wax P. Knowledge about acetaminophen toxicity among emergency department visitors. *Vet Hum Toxicol* 2002;44:370–3.
- [9] Wood DM, English E, Butt S, Ovaska H, Garnham F, Dargan PI. Patient knowledge of the paracetamol content of over-the-counter (OTC) analgesics, cough/cold remedies and prescription medications. *Emerg Med J EMJ* 2010;27:829–33.
- [10] Wolf MS, King J, Jacobson K, Di Francesco L, Bailey SC, Mullen R, et al. Risk of unintentional overdose with non-prescription acetaminophen products. *J Gen Intern Med* 2012;27:1587–93.
- [11] Boudjemai Y, Mbida P, Potinet-Pagliaroli V, Gèffard F, Leboucher G, Brazier JL, et al. Patients' knowledge about paracetamol (acetaminophen): a study in a French hospital emergency department. *Ann Pharm Fr* 2013;71:260–7.
- [12] Boudreau DM, Wirtz H, Von Korff M, Catz SL, St John J, Stang PE. A survey of adult awareness and use of medicine containing acetaminophen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:229–40.
- [13] Kaufman DW, Kelly JP, Rohay JM, Malone MK, Weinstein RB, Shiffman S. Prevalence and correlates of exceeding the labeled maximum dose of acetaminophen among adults in a U.S.-based Internet survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1280–8.
- [14] Heard K, Sloss D, Weber S, Dart RC. Overuse of over-the-counter analgesics by emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2006;48:315–8.
- [15] Heard KJ, Ries NL, Dart RC, Bogdan GM, Zallen RD, Daly F. Overuse of non-prescription analgesics by dental clinic patients. *BMC Oral Health* 2008;8:33.
- [16] Bismuth M, Oustric S, Boyer P, Escourrou B, Brillac T, Mesthe P, et al. Family pharmacy: survey of a sample of patients in Midi-Pyrénées. *Thérapie* 2011;66:131–4.
- [17] Herndon CM, Dankenbring DM. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2014;28:109–16.
- [18] Hornsby LB, Whitley HP, Hester EK, Thompson M, Donaldson A. Survey of patient knowledge related to acetaminophen recognition, dosing, and toxicity. *J Am Pharm Assoc* 2010;50:485–9.
- [19] Charpiat B, Bedouch P, Rose FX, Juste M, Roubille R, Conort O, et al. Overdosed paracetamol (acetaminophen) prescriptions and subsequent pharmacist interventions in French hospitals. *Ann Pharm Fr* 2013;71:410–7.
- [20] Stumpf JL, Skyles AJ, Alaniz C, Erickson SR. Knowledge of appropriate acetaminophen doses and potential toxicities in an adult clinic population. *J Am Pharm Assoc* 2007;47:35–41.
- [21] Goyal RK, Rajan SS, Essien EJ, Sangsiri SS. Effectiveness of FDA's new over-the-counter acetaminophen warning label in

- improving consumer risk perception of liver damage. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:681–5.
- [22] Ip EJ, Tang TT, Cheng V, Yu J, Cheongsatmoy DS. Impact of educational levels and health literacy on community acetaminophen knowledge. *J Pharm Pract* 2014 [pii: 0897190014544819].
- [23] Wicke DM, Lorge RE, Coppin RJ, Jones KP. The effectiveness of waiting room notice-boards as a vehicle for health education. *Fam Pract* 1994;11:292–5.
- [24] Assathiany R, Kemeny J, Sznajder M, Hummel M, Van Egroo LD, Chevallier B, et al. The pediatrician's waiting room: a place for health education? *Arch Pediatr* 2005;12:10–5.
- [25] Kimberlin CL, Jamison AN, Linden S, Winterstein AG. Patient counseling practices in US pharmacies: effects of having pharmacists hand the medication to the patient and state regulations on pharmacist counseling. *J Am Pharm Assoc* 2011;51:527–34.
- [26] Hornsby LB, Przybyłowicz J, Andrus M, Starr J. Survey of physician knowledge and counseling practices regarding acetaminophen. *J Patient Saf* 2010;6:216–20.
- [27] Institut national de la statistique et des études économiques. Population selon le sexe et l'âge au 1er janvier 2014; 2015 <http://www.insee.fr> [consulté le 26 mars 2016].

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UE Ingénieur 3*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UE Ingénieur 3*

DFGSP3

Année 2016/ 2017

Semestre printemps
2ème Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

➤ Travail à envoyer à la fin de l'examen à carbonelli.pro@gmail.com

Note

Calculatrice : autorisée
Tous les documents sont autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

UE Ingénieur 3
Responsable de la matière : Alexandre Carbonelli
Responsable de l'UE : Cyril Paillet-Mattei

IMPORTANT :

Pour chaque fonction demandée, un fichier .m sera créé et envoyé dans un mail à carbonelli.pro@gmail.com.

Partie 1 : Applications du cours (7 pts)

La partie 1 sera rendue sous forme d'un script 'partie1.m' contenant les lignes de commandes demandées pour parvenir à répondre aux 4 exercices ci-dessous.

- a) Proposez une manière de créer une matrice de 10x10 caractères minuscules (entre 'a' et 'z').
(2 points)
- b) Que pouvez-vous écrire pour vérifier si un nombre X donné est pair et multiple de 7 ?
(1.5 points)
- c) Proposez une de compter le nombre de caractères contenus dans un fichier texte supposé dans le répertoire de travail nommé « fichier.txt ». (1.5 points)
- d) Que faut-il écrire pour créer deux variables **f1** et **f2** de type « function handle » correspondant aux fonctions suivantes :

$$f_1(x)=100x^2-3x-40$$

$$f_2(x)=4x^3+200x+500$$

Estimez à 0.1 près la ou les valeurs de x pour laquelle ou lesquelles les courbes d'équations $f_1(x)$ et $f_2(x)$ se coupent. Noter la réponse en commentaire. (2 points)

Partie 2 : Programmation

Exercice 1 : La parité (4 pts)

Ecrire une fonction qui prend en entrée une **matrice M** et qui renvoie en sortie 2 vecteurs **VP** et **VIMP** contenant respectivement tous les nombres pairs et impairs de la matrice **M** donnée en entrée.

Exercice 2 : Les nombres dans les nombres (4 pts)

Ce programme prendra en entier un nombre quelconque et renverra en sortie le résultat des différentes sommes successives de ses chiffres constitutifs dans un vecteur. Le programme s'arrête donc lorsqu'il ne reste plus qu'un seul chiffre.

Par exemple, si l'on a 1567 en entrée, le vecteur de sortie sera :

V = [19 10 1]

En effet $1+5+6+7 = 19$. Puis $1+9 = 10$. Puis $1+0 = 1$.

Exercice 3 : Le nombre d'or et la suite de Fibonacci (5 pts)

Le nombre d'or régit les proportions de certaines constructions humaines comme certains violons ou encore la pyramide de Khéops. Sa valeur correspond à la solution positive de l'équation $x^2 = x + 1$, soit $\frac{1+\sqrt{5}}{2}$.

La suite de Fibonacci est définie comme ceci : $u_1 = 1, u_2 = 1$ et $u_n = u_{n-1} + u_{n-2}$ pour tout n entier, strictement supérieur à 2.

Les 10 premiers termes de cette suite sont donc : 1 1 2 3 5 8 13 21 34 55 ...

Il se trouve que le rapport des deux éléments consécutifs de cette suite tend vers la valeur du nombre d'or

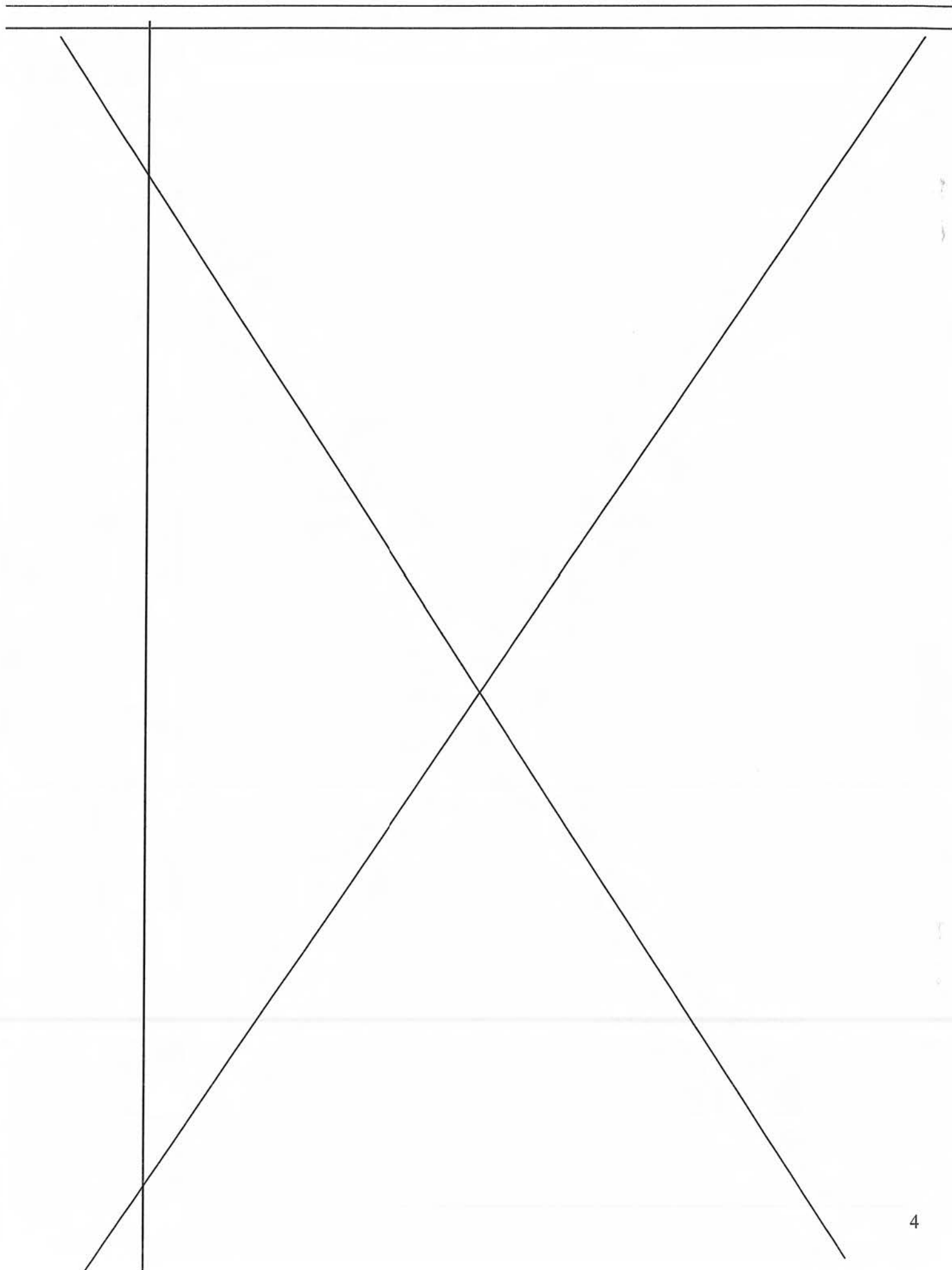
$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{u_{n+1}}{u_n} = \frac{1 + \sqrt{5}}{2}$$

On se propose donc de créer un programme qui aura en entrée un nombre entier N et qui renverra potentiellement en sortie dans cet ordre :

Une estimation du nombre d'or, les N termes de la suite de Fibonacci et l'erreur absolue commise sur l'estimation du nombre d'or.

Quelle est la valeur minimale de N pour que l'erreur soit inférieure à 10^{-8} ?

Noter la réponse en commentaire à la fin de la fonction.



Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Préparation Internat 1*

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Chimie analytique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Christelle MACHON

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

On solubilise 0,030 mol d'acide propionique (RCOOH) dans 50 ml d'eau.

QUESTION 1

Calculer le pH de la solution d'acide propionique.

Pour préparer une solution tampon acide propionique/propionate de potassium, on ajoute 10 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium KOH de concentration égale à 0,800 mol/l à la solution d'acide propionique.

QUESTION 2

Ecrire l'équation de la réaction entre l'acide propionique et l'hydroxyde de potassium.

QUESTION 3

Calculer le pH de la solution après ajout de l'hydroxyde de potassium.

Données :

pK_a (acide propionique/propionate) = 4,87

NOM et Prénoms :

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC

Année 2016/ 2017

Semestre automne

Session de rattrapage

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

Note

Calculatrice autorisée

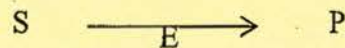
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Anthony FOURIER

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

On s'intéresse à une enzyme E que l'on vient de purifier à partir d'un extrait végétal. Pour cela, on utilise un substrat S qui est transformé en produit P selon la réaction enzymatique suivante :



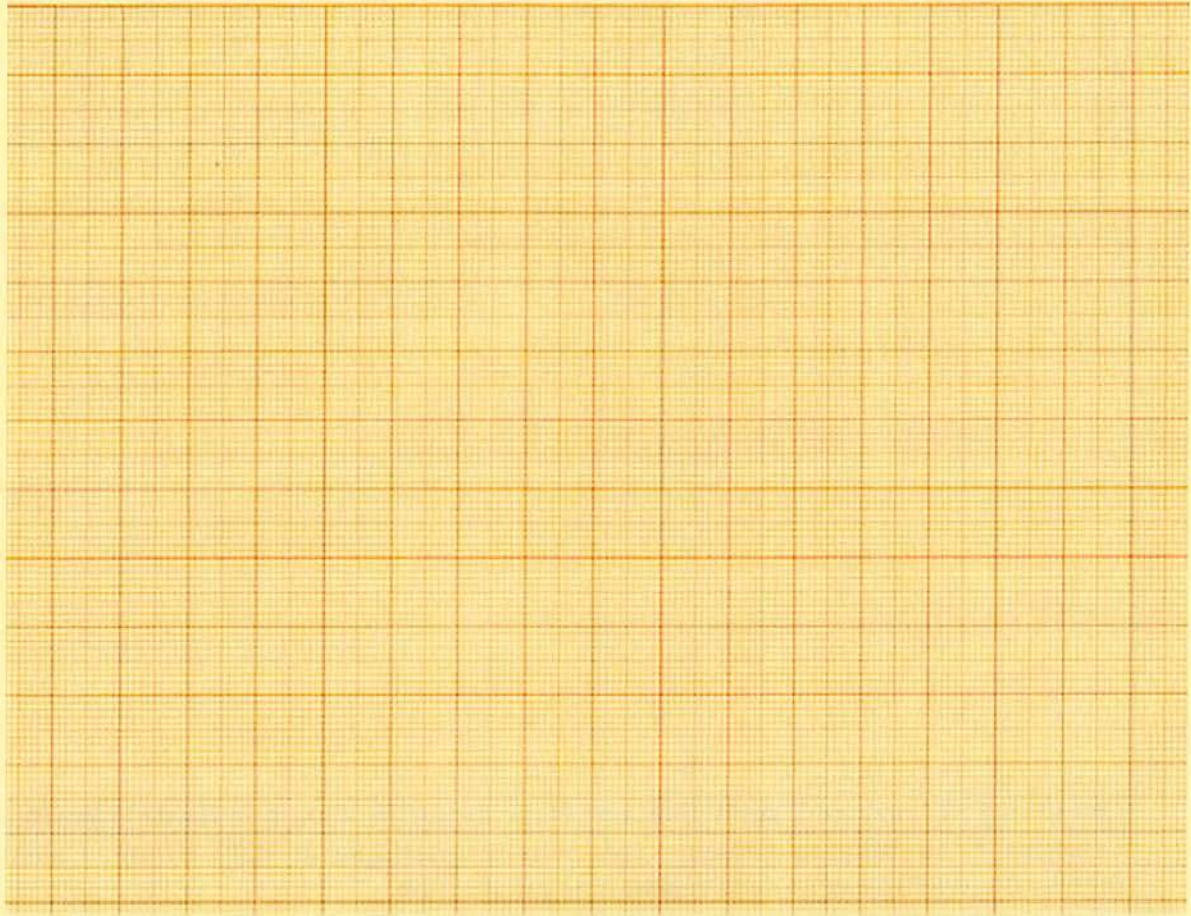
En pratique, le substrat S est détectable lorsqu'il est en solution par spectrophotométrie à 432 nm ($\epsilon = 0.02 \text{ L}/\mu\text{mol}/\text{cm}$; longueur de la cuve $l = 1 \text{ cm}$). On mesure donc l'absorbance à 432 nm de 1 mL de solution contenant du substrat S en présence de 10 mg de l'enzyme E sur différents temps de mesure.

Voici les données obtenues :

Temps (min)	Absorbance (432 nm)
0	2
0.5	1.9
2	1.6
4.5	1.1
7	0.6

Question 1 : Déterminer la concentration et la quantité de substrat S en solution au début de la réaction.

Question 2 : Représenter graphiquement la diminution de la quantité de substrat S en fonction du temps.



Question 3 : Déterminer l'activité catalytique de l'enzyme E en UI et la concentration d'activité catalytique en UI/L.

Question 4 : Déterminer l'activité spécifique de l'enzyme E en UI/mg.

Question 5 : L'enzyme E subit alors une étape de purification. A la fin de la purification, l'enzyme E en solution présente une activité spécifique de 0.05 UI/mg. Calculer le facteur d'enrichissement de la réaction de purification.

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de Biophysique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : David KRYZA

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

L'iode 123 (^{123}I) et l'iode 131 (^{131}I) sont deux isotopes radioactifs de l'iode utilisés en médecine nucléaire.

Question 1 : Ecrire les équations de transformation de

- ^{131}I sachant qu'il s'agit d'une transformation β^- avec émission de photons γ
- ^{123}I sachant qu'il s'agit d'une transformation par capture électronique avec émission de photons γ .

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

Elément	Sb	Te	I	Xe	Cs
Numéro atomique	51	52	53	54	55

Question 2 : Calculer l'énergie cinétique maximale des β^- émis lors de la transformation de ^{131}I sachant que l'énergie totale disponible (Q_{β^-}) est égale à 970 keV et que les photons γ émis ont une énergie de 364 keV.

Question 3 : Calculer les constantes radioactives de ^{123}I et ^{131}I (en h^{-1}) sachant que leurs périodes respectives sont 13 heures et 8 jours.

Question 4 : Les sources d' ^{123}I et ^{131}I ont des activités initiales respectivement égales à 5,0 MBq et 3,0 MBq. Calculer les masses d' ^{123}I et ^{131}I correspondantes.

Question 5 : Calculer le temps au bout duquel l'activité en ^{123}I sera égale à 1% de l'activité en ^{131}I .

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 1h40, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Magali LARGER

UELC Préparation à l'internat 1
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Un médicament est administré à la dose de 500 mg à un homme de 75 kg par voie intraveineuse bolus. Ce médicament suit une cinétique linéaire mono-compartimentale.

Question 1 : Que signifie une cinétique linéaire ?

Question 2 : Compléter les valeurs manquantes dans les cases A, B et C du tableau ci-dessous.

Temps (h)	Concentration (mg/L)	Δ AUC
0	A	
1	30	AUC [0-1] = 38.8
2	20	AUC [1-2]=25
6	3.8	AUC [2-6]= B
12	0.26	AUC [6-12]=12.2
∞		AUC [12- ∞]=C

Question 3 : Calculer le volume de distribution

Question 4 : Calculer la clairance totale

Question 5 : Calculer la demi-vie d'élimination

Question 6 : On administre ce médicament en IV bolus à la dose de 250 mg toutes les 8 heures. Quelle sera la concentration au temps $t = 6$ heures et au temps $t = 20$ heures ?

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Magali LARGER

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Un médicament de cinétique monocompartimentale a une demi-vie de 7 heures et un volume de distribution de 25 L.

Question 1 : Calculer la vitesse de perfusion pour obtenir une concentration à l'équilibre de 25 mg/L.

Question 2 : Au bout de combien de temps aura-t-on atteint la concentration à l'équilibre ?

Question 3 : Au bout de combien de temps aura-t-on atteint une concentration de 19 mg/L ?

Question 4 : Quelle dose de charge par IV bolus devrait-on administrer pour obtenir plus rapidement la concentration à l'équilibre de 25 mg/L ? Faire un schéma des concentrations en fonction du temps obtenues pour ce schéma d'administration (bolus IV + perfusion)

Question 5 : Le clinicien souhaite ne pas administrer la dose de charge en bolus mais en IV lente de 30 minutes. Calculer la vitesse de perfusion correspondant à cette dose de charge. Faire un schéma des concentrations en fonction du temps obtenues pour ce schéma d'administration (perfusion de 30 minutes + perfusion longue)

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Préparation Internat 2*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Préparation Internat 2*

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice de Physiologie

Note

Calculatrice autorisée

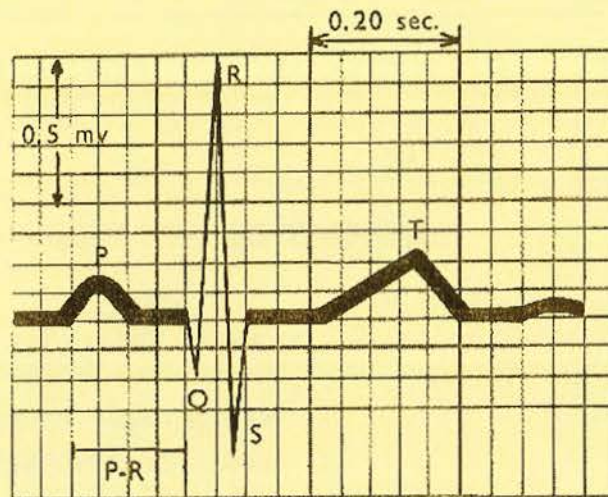
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Ming LO

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Le schéma ci-dessous représente un tracé de l'électrocardiogramme (ECG) enregistré chez un sujet sain. Décrire les activités électriques cardiaques qui correspondent à l'onde P, à l'intervalle P-R, au complexe QRS et à l'onde T. Citer les intérêts cliniques de l'ECG.



Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Préparation Internat 2*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Préparation Internat 2*

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de Chimie Analytique

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Lars Petter JORDHEIM

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Nous possédons une poudre contenant du paracétamol, de la caféine et du lactose. On met 504,5 mg de cette poudre en solution dans une fiole de 200 ml. Après dilution au 1/50, les absorbances de cette dernière solution à 245 et 271 nm, déterminées par un spectrophotomètre UV-visible à deux faisceaux dans une cuve spectrophotométrique de longueur 1 cm, sont respectivement de 0,402 et de 0,331. Des solutions pures de paracétamol, de caféine et de lactose à des concentrations connues sont également étudiées dans des conditions similaires, et les résultats sont indiqués ci-dessous.

Composé	Concentration (mg/l)	A _{245 nm}	A _{271 nm}
Paracétamol	50	0,833	0,431
Caféine	20	0,244	0,661
Lactose	50	0,000	0,000

Question 1

Calculer les coefficients d'extinction molaire pour les trois composés aux deux longueurs d'onde utilisées

Question 2

Calculer la concentration de paracétamol et de caféine dans la solution étudiée et en déduire les teneurs (en mg/g) dans la poudre étudiée

Question 3

Une gamme de caféine a été effectuée avec des concentrations à 10, 15 et 30 mg/l. Quelles sont les absorbances théoriques à 271 nm de ces solutions ?

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Préparation Internat 2

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Anthony FOURIER

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Les résultats suivants sont obtenus au cours d'une réaction enzymatique :

- 1 en l'absence d'inhibiteur

- 2, 3 et 4 en présence de trois inhibiteurs différents à la concentration $[I] = 5 \text{ mM}$

$[E]$ est le même dans chaque expérience.

	1	2	3	4
S (mM)	v ($\mu\text{mol/L/s}$)	v ($\mu\text{mol/L/s}$)	v ($\mu\text{mol/L/s}$)	v ($\mu\text{mol/L/s}$)
1	12	4.3	5.5	10.7
2	20	8	9	16.2
4	29	14	13	21.7
8	35	21	16	26.2
12	40	26	18	28.2

QUESTION N°1 : Déterminez K_m et V_{max} de l'enzyme en l'absence d'inhibiteur.

UE C1

2016-2017

Session 2 - JANVIER 2017

Cet examen comporte :

- **une série de 60 QCMs** (réponse sur la fiche cartonnée prévue à cet effet) :
 - 14 à réponse simple
 - 46 à choix multiple
- **à répondre en 90 minutes**

Fascicule numéroté de 1 à 13

S

1 - Quelle est la base qui n'existe pas dans une molécule d'ARN ?

- A- Adénine
- B- Cytosine
- C- Uracile
- D- Thymine
- E- Guanine

S

2 - Parmi les médicaments suivants, lequel est indiqué dans le traitement de la toxoplasmose chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de la grossesse ?

- A- Sulfadiazine
- B- Pyriméthamine
- C- Métronidazole
- D- Spiramycine
- E- Fluconazole

S

3 - Parmi les propositions suivantes concernant la stérilisation, indiquer celle qui est une méthode chimique.

- A- La stérilisation par les gaz
- B- La stérilisation par la chaleur sèche
- C- La filtration stérilisante
- D- La stérilisation par les rayonnements
- E- La stérilisation à basse pression

S

4 - Parmi les propositions suivantes concernant la prévalence en épidémiologie, laquelle est fausse ? La prévalence :

- A- Est le nombre de personnes atteintes d'une maladie dans une population, à un instant donné
- B- Dépend de la durée de la maladie
- C- Se rapporte à tous les cas
- D- Mesure le risque de contracter une maladie
- E- Peut être obtenue par une seule enquête

S

5 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celle qui est exacte, concernant la sphérocytose héréditaire (Maladie de Minkowski-Chauffard) :

- A- Elle entraîne une anémie hémolytique héréditaire
- B- Elle atteint essentiellement les hommes
- C- Elle induit un ictère à bilirubine conjuguée
- D- Elle entraîne une augmentation de la résistance érythrocytaire à l'hypotonie
- E- Le test direct à l'antiglobuline est positif

S

6 - Parmi les propositions suivantes concernant l'orosumucoïde plasmatique, une seule est fausse. Indiquer laquelle.

- A- C'est une glycoprotéine
- B- Elle migre à l'électrophorèse sur agarose au niveau des alpha 1 globulines
- C- Elle augmente dans les syndromes inflammatoires
- D- Elle diminue dans les syndromes néphrotiques
- E- Elle diminue lors d'une hémolyse intravasculaire

S

7 - Dans l'une des affections suivantes, il existe une microcytose avec ferritinémie normale, laquelle ?

- A- La sphérocytose héréditaire
- B- La maladie de Biermer
- C- La carence en vitamine B9
- D- La thalassémie
- E- Les leucémies aiguës

S

8 - Parmi les paramètres biochimiques suivants, indiquer celui qui permet de suivre l'évolution d'une cytolysé hépatique.

- A- Bilirubine sérique
- B- Albuminémie
- C- Activité des aminotransférases sériques
- D- Activité des phosphatases alcalines sériques
- E- Fer sérique

S

9 - Lequel de ces antimalariques est utilisé dans les complications cérébrales du paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

- A- Chloroquine (NIVAQUINE®) per os
- B- Proguanil (PALUDRINE®) per os
- C- Méfloquine (LARIAM®) per os
- D- Halofantrine (HALFAN®) per os
- E- Sels de quinine (QUINIMAX®) intraveineux

S

10 - Concernant les syndromes mononucléosiques, indiquer la proposition exacte :

- A- Le nombre de leucocytes sanguins est généralement diminué
- B- Le frottis sanguin montre plus de 10% de lymphocytes activés
- C- Les lymphocytes activés sont des cellules B CD19+
- D- Les polynucléaires sont hyposégmentés
- E- La sérologie Epstein Barr Virus est toujours positive

S

11 - Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ? Les sulfamides hypoglycémiants sont formellement contre-indiqués avec :

- A- L'amoxicilline
- B- Le miconazole
- C- Le fénofibrate
- D- Le paracétamol
- E- Le diazepam

S

12 - Parmi les bactéries suivantes, laquelle est naturellement résistante à l'association amoxicilline + acide clavulanique ?

- A- Escherichia coli
- B- Staphylococcus aureus
- C- Pseudomonas aeruginosa
- D- Neisseria meningitidis
- E- Haemophilus influenzae

S

13 - Lors d'une anémie hémolytique mécanique, quels éléments est-il habituel d'observer sur le frottis sanguin :

- A- Des sphérocytes
- B- Des schizocytes
- C- Des hématies en faucille
- D- Des schizontes
- E- Des hématies hypochromes

S

14 - Parmi les propositions suivantes concernant l'hémophilie A, indiquer celle qui est exacte.

- A- Elle touche en France environ 5 000 personnes
- B- Seules les filles sont atteintes
- C- C'est un déficit en facteur IX de la cascade de la coagulation plasmatique
- D- Elle se traite par perfusion de facteur anti-hémophilique concentré d'origine bovine
- E- L'expression clinique est très variable d'un membre à l'autre dans une même famille

M

15 - Concernant *Candida albicans*, quelles sont les propositions exactes ?

- A- Est l'espèce en cause dans 30% des candidoses
- B- Est saprophyte du tube digestif de l'homme
- C- Envahit les tissus grâce à sa forme filamenteuse
- D- Se développe sur milieu Sabouraud en 24-48h à 37°C
- E- Peut provoquer des candidoses disséminées chez les sujets immunodéprimés

M

16 - Citez les propositions exactes concernant l'infection par le VIH :

- A- La phase asymptomatique correspond à une vraie phase de latence
- B- Le traitement repose le plus souvent sur une association de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'une antiprotéase
- C- Le traitement antirétroviral est actuellement débuté le plus tôt possible après le diagnostic de l'infection
- D- Le suivi virologique des patients traités repose sur une détermination de la charge virale et un génotypage
- E- Le génotypage correspond à l'amplification par PCR suivie du séquençage des gènes codant pour la thymidine kinase et la protéase

M

17 - Parmi ces virus, quels sont ceux responsables d'éruption vésiculeuse ?

- A- Les entérovirus
- B- Les virus herpes simplex
- C- Le cytomégalovirus
- D- Le virus de l'hépatite C
- E- Le VIH

M

18 - Concernant les médicaments anti-thrombotiques, quelle(s) est(sont) la(es) association(s) contre-indiquée(s) ?

- A- Acénocoumarol + millepertuis
- B- Warfarine + aspirine à faible dose
- C- Fluindione + héparine à dose curative
- D- Warfarine + miconazole
- E- Rivaroxaban + aspirine à dose anti-inflammatoire

M

19 - Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

Un dispositif médical

- A- Doit faire l'objet d'une AMM
- B- Peut avoir une finalité diagnostique
- C- Peut avoir une finalité esthétique
- D- Ne peut faire l'objet d'une injection parentérale
- E- Peut avoir une action principale exercée par métabolisme

M

20 - Concernant la maladie de Willebrand, quelles sont les propositions exactes ?

- A- Peut être suspectée en cas d'allongement isolé du TCA
- B- Est de transmission récessive liée au sexe
- C- Le patient présente une diminution simultanée de l'activité co-facteur de la ristocétine du facteur Willebrand et du dosage antigénique en cas de maladie de type 1
- D- Un traitement par desmopressine est indiqué en cas de maladie de type 3
- E- Est due à une anomalie du récepteur plaquettaire au Willebrand

M

21 - Indiquer les propositions exactes.

Une anomalie du bilan lipidique peut s'observer lors :

- A- D'un syndrome néphrotique pur
- B- D'une hypothyroïdie
- C- D'une cholestase
- D- D'une insuffisance surrénalienne
- E- D'un diabète de type 2

M

22 - Concernant la LMC, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A- Syndrome myéloprolifératif s'accompagnant habituellement d'une forte hyperleucocytose
- B- Splénomégalie parfois très volumineuse au diagnostic
- C- Présence dans 50% des cas du transcrit de fusion BCR-ABL
- D- Traitement de 1^{ère} ligne par imatinib ou nilotinib, ou dasatinib
- E- Transformation en leucémie aiguë si blastose sanguine ou médullaire $\geq 20\%$

M

23 - Quels sont les signes clinico-biologiques que l'on peut observer lors d'une intoxication aiguë par l'éthylène glycol ?

- A- Trou anionique diminué
- B- Acidose métabolique
- C- Hypercalcémie
- D- Des symptômes cardio-respiratoires
- E- Des nausées et des vomissements

M

24 - Citez les propositions exactes concernant les virus des hépatites :

- A- Le risque d'évolution vers une hépatite chronique existe pour le virus de l'hépatite A
- B- Le risque d'évolution vers une hépatite chronique existe pour le virus de l'hépatite B
- C- Le risque d'évolution vers une hépatite chronique existe pour le virus de l'hépatite C
- D- Le traitement antiviral ne concerne que les hépatites chroniques
- E- Il existe d'autres virus, comme certains virus du groupe des herpesviridae, qui peuvent être à l'origine d'hépatite

M

25 - Parmi les protéines suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) dont la concentration plasmatique est susceptible d'augmenter au cours d'un syndrome inflammatoire ?

- A- Protéine C réactive (CRP)
- B- Albumine
- C- Ferritine
- D- Orosomucoïde
- E- Haptoglobine

M

26 - Quel(s) signe(s) biologique(s) est(sont) attendu(s) au cours de la déshydratation extracellulaire pure ?

- A- Augmentation de l'hématocrite
- B- Hypernatrémie
- C- Hyperprotidémie
- D- Hyperosmolalité
- E- Hypo-uricémie

M

27 - Parmi les antibiotiques suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) qui est(sont) autorisé(s) pendant la grossesse ?

- A- Cotrimoxazole
- B- Péfloxacin
- C- Cyclines
- D- Benzylpénicilline
- E- Erythromycine

M

28 - Le bilan biologique rencontré lors d'une CIVD comporte :

- A- Une diminution brutale de la numération plaquettaire
- B- Un allongement du temps de Quick
- C- Un allongement du TCA
- D- Une diminution du facteur V de la coagulation
- E- Une diminution du taux de D-Dimères

M

29 - Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont utiles au diagnostic ou au suivi du lupus systémique ?

- A- Le dosage du complément sérique
- B- La recherche des anticorps anti ADN
- C- Un dosage des transaminases
- D- Une étude de la distribution des populations lymphocytaires
- E- Un dosage du TNF plasmatique

M

30 - Parmi les propositions suivantes concernant le vaccin poliomyélitique injectable, indiquer celles qui sont vraies :

- A- Il est l'un des composants des vaccins polyvalents recommandés chez le nourrisson
- B- Il est utilisable chez les immunodéficients
- C- Un rappel est nécessaire tous les 10 ans à l'âge adulte
- D- C'est un vaccin vivant à virus atténué
- E- Il contient les 3 types de virus poliomyélitiques

M

31 - Parmi les benzodiazépines suivantes, quelles sont celles qui ont l'indication d'anti-convulsivant ?

- A- Nitrazépam
- B- Bromazépam
- C- Clonazépam
- D- Clobazam
- E- Estazolam

M

32 - Parmi les antihypertenseurs suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) dont l'utilisation est recommandée en première intention ?

- A- Diurétiques
- B- Bêta-bloquants
- C- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- D- Inhibiteurs calciques
- E- Antihypertenseurs centraux

M

33 - Concernant la leucémie lymphoïde chronique, quelles sont les propositions exactes ?

- A- Syndrome lymphoprolifératif à cellules B matures
- B- Découverte le plus souvent fortuite devant une hyperlymphocytose sanguine
- C- Diagnostic affirmé par un taux de lymphocytes médullaires $\geq 20\%$
- D- Pronostic défini par la classification de Binet en 3 stades
- E- Délétion 17p de bon pronostic pour les patients

M

34 - Parmi ces propositions, quel(s) est(sont) celle(s) qui augmente(nt) le risque de survenue de réactions allergiques liées aux pénicillines du groupe A ?

- A- La prise concomitante de probénécide
- B- La prise concomitante d'allopurinol
- C- La mononucléose infectieuse
- D- L'insuffisance rénale
- E- L'association avec un aminoside

M

35 - Parmi les propositions suivantes concernant l'ibuprofène, indiquer celle(s) qui est(sont) exacte(s).

- A- C'est un inhibiteur irréversible des cyclo-oxygénases
- B- Il est anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique
- C- Il inhibe l'agrégation plaquettaire
- D- Il ne provoque pas de troubles gastriques
- E- Il augmente les effets des anticoagulants oraux

M

36 - Par quel(s) élément(s) se caractérise habituellement un frottis sanguin de paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

- A- La présence essentiellement de formes trophozoïtes
- B- La présence possible de formes gamétocytes
- C- Des hématies parasitées de grande taille
- D- Des hématies parasitées riches en pigment malarique
- E- L'absence de corps en rosace

M

37 - Parmi les propositions suivantes concernant la drépanocytose, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- A- L'anomalie responsable correspond à la substitution d'une lysine en position 6 par un acide glutamique sur la chaîne bêta de la globine
- B- Des crises vaso-occlusives peuvent être observées en cas d'hypoxie
- C- Le frottis sanguin est caractérisé par la présence de cellules cibles
- D- Le test de falciformation consiste à créer des conditions réductrices in vitro
- E- Le diagnostic anténatal repose sur la mise en évidence d'HbS par électrophorèse à partir d'un prélèvement de sang foetal

M

38 - Parmi les antibiotiques suivants, lequel(lesquels) est(sont) actif(s) in vivo sur *Legionella pneumophila* ?

- A- Ceftriaxone
- B- Lévofoxacine
- C- Erythromycine
- D- Rifampicine
- E- Amoxicilline

M

39 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est(sont) exacte(s).
Le système d'hémovigilance :

- A- Concerne les seuls effets indésirables survenus chez le receveur
- B- Concerne tout incident grave survenu dans la chaîne transfusionnelle
- C- Fait intervenir la Haute Autorité de Santé
- D- Fait intervenir l'institut de veille sanitaire pour le suivi des donneurs
- E- Fait intervenir des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance

M

40 - Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont compatibles avec le diagnostic de maladie de Biermer ?

- A- Anémie microcytaire
- B- Gastrite atrophique
- C- Association à maladie auto-immune
- D- Splénomégalie
- E- Traitement par acide folinique injectable

M

41 - Parmi les propositions suivantes concernant les modifications physiologiques chez une femme lors de la grossesse, lesquelles sont exactes ?

- A- Augmentation du débit de filtration glomérulaire
- B- Diminution de la pression artérielle
- C- Hémococoncentration
- D- Accélération du transit intestinal
- E- Augmentation de la fréquence respiratoire

M

42 - Parmi les paramètres suivants, indiquer ceux qui reflètent une activité ostéoblastique.

- A- La calcémie
- B- Les phosphatases alcalines osseuses sériques
- C- L'hydroxyproline urinaire
- D- L'ostéocalcine sérique
- E- La calciurie

M

43 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celles qui sont exactes.

En immuno-hématologie, les anticorps irréguliers

- A- Peuvent être auto-immuns ou allo-immuns
- B- Sont des immunoglobulines appartenant à la classe IgM
- C- Sont mis en évidence par la technique du test indirect à l'antiglobuline (Coombs indirect)
- D- Peuvent être produits lors d'une immunisation pendant une grossesse
- E- Ne sont pas responsables d'accidents transfusionnels

M

44 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant la toxoplasmose.

- A- Elle peut être transmise à l'homme par la consommation de viande insuffisamment cuite
- B- Elle peut se manifester par des troubles nerveux centraux
- C- Elle fait partie des parasitoses humaines opportunistes
- D- Elle est traitée par les dérivés 5-nitro imidazolés
- E- Elle provoque une anémie

M

45 - Parmi les molécules suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) active(s) sur le cytomégalovirus ?

- A- Zidovudine
- B- Ganciclovir
- C- Ténofovir
- D- Foscarnet
- E- Abacavir

M

46 - Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)? Dans la maladie de Basedow, on observe le plus souvent

- A- La présence d'anticorps anti-récepteurs de TSH
- B- La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase
- C- Une concentration élevée de TSH plasmatique
- D- Une hypercholestérolémie
- E- Une concentration élevée de T4 libre plasmatique

M

47 - Parmi ces affirmations concernant le myélome multiple, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- A- Une insuffisance rénale peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie
- B- La maladie est due à une infection par le virus d'Epstein-Barr
- C- Il peut être révélé par la découverte d'une hypercalcémie
- D- Un des signes paracliniques peut être la présence de lacunes osseuses
- E- L'hyperprotidémie plasmatique est due à la présence d'une immunoglobuline monoclonale

M

48 - Dans les pathologies suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui peut (peuvent) être due(s) à Staphylococcus aureus ?

- A- Toxi-infection alimentaire
- B- Syndrome du choc toxique
- C- Furoncle
- D- Panaris
- E- Rhumatisme articulaire aigu

M

49 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celles qui sont exactes. La saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO₂) diminue lorsque :

- A- Le pH augmente
- B- La pO₂ augmente
- C- La pCO₂ augmente
- D- La température corporelle augmente
- E- La concentration en 2,3 diphosphoglycérate intra-érythrocytaire augmente

M

50 - Parmi les bactéries suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) responsable(s) de diarrhées bactériennes ?

- A- Escherichia coli entérotoxigène
- B- Streptococcus pyogenes
- C- Salmonella sérotype typhimurium
- D- Treponema pallidum
- E- Streptococcus agalactiae

M

51 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s). La bilirubine non conjuguée (libre)

- A- Est hydrosoluble
- B- Est libérée lors d'une lyse musculaire
- C- Est normalement présente dans le plasma
- D- Est un des produits de dégradation de l'hémoglobine
- E- Peut être toxique chez le nouveau-né

M

52 - Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant l'insuffisance rénale chronique ?

- A- Elle peut évoluer de manière asymptomatique pendant plusieurs années
- B- Elle peut être responsable d'une anémie
- C- Elle s'accompagne d'une hyperkaliémie
- D- Elle se traduit par une élévation de la clairance de la créatinine
- E- Elle peut entraîner des troubles du métabolisme phosphocalcique

M

53 - Quelles sont les propositions exactes concernant les hyperlipoprotéinémies de type IIa ?

- A- Les triglycérides sanguins sont augmentés
- B- Le catabolisme des lipoprotéines de basse densité (LDL) est perturbé
- C- La concentration sérique de l'apolipoprotéine A-I est augmentée
- D- La principale complication clinique est une atteinte cardio-vasculaire
- E- Une mutation du récepteur "scavenger" macrophagique est à l'origine des troubles lipidiques

M

54 - Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est(sont) la(es) réponse(s) exactes(s) ? Une pancytopenie peut s'observer au cours :

- A- D'une insuffisance rénale
- B- D'une carence en vitamine B12
- C- D'une carence en fer
- D- D'une leucémie aiguë
- E- D'une leucémie myéloïde chronique

M

55 - La mucoviscidose est une maladie héréditaire monogénique. Le gène impliqué dans la maladie est localisé sur le chromosome 7. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A- Elle touche deux garçons pour une fille
- B- Les deux parents d'un sujet atteint sont généralement porteurs d'une mutation délétère
- C- Le risque pour la descendance ultérieure, lorsqu'un premier enfant est atteint de la maladie, est de 25 %
- D- Les sujets hétérozygotes sont atteints
- E- La maladie s'observe à chaque génération

M

56 - Parmi les propositions suivantes concernant la TTH de type 2, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A- Elle survient classiquement entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement
- B- Elle est liée à la production d'anticorps anti-PF4 / héparine
- C- Peut entraîner un syndrome hémorragique grave
- D- Peut être évaluée cliniquement par l'établissement du score 3D
- E- Elle nécessite une prise en charge rapide

M

57 - A propos de la LAM3, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A- La LAM3 ou leucémie promyélocytaire dans sa forme typique est souvent associée à une hyperleucocytose.
- B- Les blastes sont hypergranuleux et ceux, caractéristiques de cette leucémie aiguë, contiennent des corps d'Auer en fagots.
- C- Une translocation t (9 ; 22) est observée au caryotype
- D- Le traitement par l'ATRA (acide tout-trans-rétinoïque) permet la maturation des blastes
- E- Le trioxyde d'arsenic (ATO) associé à une anthracycline est prescrit dans les formes résistantes ou en cas de rechute

M

58 – Concernant les anémies microcytaires, quelles sont les propositions exactes ?

- A- Elles sont observées chez les patients éthyliques
- B- Elles sont toujours dues à une synthèse insuffisante d'hémoglobine
- C- Elles sont le plus souvent chroniques et d'installation progressive
- D- Elles s'accompagnent d'une baisse importante du taux d'haptoglobine
- E- Elles peuvent nécessiter une exploration digestive avec recherche d'*Helicobacter pylori*

M

59 - Quelles sont les propositions exactes concernant l'érythropoïèse après la naissance ?

- A- Elle se déroule dans la rate
- B- Elle dure environ 120 jours.
- C- Le cytoplasme des réticulocytes contient des restes de mitochondries et de ribosomes
- D- L'érythroblaste acidophile a un cytoplasme riche en hémoglobine.
- E- Elle est stimulée par l'érythropoïétine, molécule indispensable à la différenciation des érythroblastes

M

60 - Parmi les anomalies biologiques suivantes, lesquelles sont compatibles avec une polyarthrite rhumatoïde ?

- A- Une anémie macrocytaire
- B- Un taux de fer sérique abaissé
- C- Une VS accélérée
- D- Un taux de fibrinogène augmenté
- E- Une surcharge en fer médullaire extra-érythroblastique à la coloration de Perls



NOM :

Prénom :

UE C1

2016-2017

Session 2 - Janvier 2017

DOSSIER 1

Fascicule de 4 feuilles (8 pages)

DOSSIER 1

Mme D., 46 ans, dépressive, est découverte comateuse (score de Glasgow 3) à son domicile. La fréquence cardiaque est de 85/min, la tension artérielle de 118/56 mmHg, la fréquence respiratoire de 18/min. L'examen neurologique montre un coma flasque, hypotonique, hyporéflexique, avec une mydriase aréactive.

Les premières analyses biologiques montrent :

pH artériel : 7,03	Créatinine sérique : 82 μ mol/L
pCO ₂ : 35 mmHg	Sodium : 146 mmol/L
Bicarbonates : 3 mmol/L	Potassium : 5,3 mmol/L
Lactatémie : 10 mmol/L	Chlorure : 115 mmol/L
Glycémie : 5 mmol/L	Alcoolémie : 0,6 g/L
Urée : 6 mmol/L	

L'osmolalité mesurée est de 410 mOsm/kg,

Question 1 :

Commenter le bilan clinico-biologique.

Question 2 :

Le médecin suspecte une cause toxique et demande des analyses toxicologiques. Aucun composé médicamenteux ou stupéfiant n'est détecté dans le sang et les urines. L'analyse d'urine ne révèle pas la présence de cristaux. Au vu des données dont vous disposez, quel(s) hypothèse(s) toxique(s) peuvent être alors avancées ? Expliquer votre raisonnement.

Question 3 :

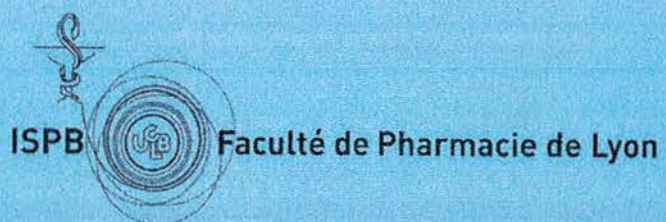
Quelle prise en charge peut être proposée ?

Question 4 :

La méthanolémie est de 1,5 g/L. Ce résultat modifie-t-il la prise en charge ? Expliquer.

Question 5 :

Quelles complications tardives peuvent être observées suite à ce type d'intoxication aiguë ?



NOM :

Prénom :

UE C1

2016-2017

Session 2 - Janvier 2017

DOSSIER 2

Fascicule de 4 feuilles (8 pages)

DOSSIER 2

Lors d'un bilan systématique effectué dans la maison de retraite où elle séjourne depuis quelques semaines, madame MAB., 70 ans, présente l'hémogramme suivant

Sg Erythrocytes :	3,73	T/L
Sg Hémoglobine :	106	g/L
Sg Hématocrite :	32,7	%
Sg Leucocytes :	50,9	G/L
Sg Thrombocytes :	299	G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles :	0,24
Lymphocytes :	0,72
Monocytes :	0,04

Un précédent hémogramme réalisé trois ans auparavant était tout à fait normal.

Question n°1

Commenter les résultats de l'hémogramme.

Question n°2

Vers quelle étiologie orientent les anomalies observées chez cette patiente ? Justifier votre réponse.

Question n°3

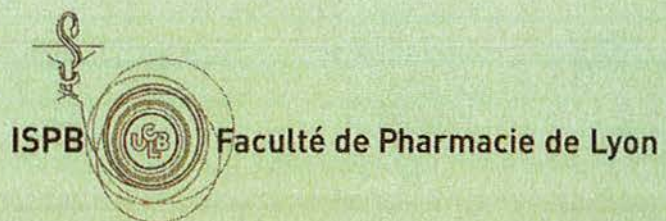
Quel examen complémentaire doit être prescrit par le clinicien pour confirmer le diagnostic ? Justifier votre réponse.

Question n°4

Comment expliquer la présence d'une anémie ?

Question n°5

Quel traitement pourrait-être proposé à madame MAB. si le diagnostic était confirmé ?



NOM :

Prénom :

UE C1

2016-2017

Session 2 - Janvier 2017

DOSSIER 3

Fascicule de 4 feuilles (8 pages)

DOSSIER 3

Monsieur E. M., 35 ans, expatrié depuis 10 ans au Gabon, de retour en France depuis 15 jours, est hospitalisé car il souffre depuis 2 jours de douleurs intenses persistantes localisées à l'hypochondre droit provoquant des nausées associées à une fièvre à $\pm 40^{\circ}\text{C}$. À l'interrogatoire, il n'y a pas d'antécédents particuliers à l'exception de quelques épisodes diarrhéiques au Gabon.

L'examen clinique objective une hépatomégalie diffuse très sensible à la palpation.

Les examens biologiques pratiqués donnent les résultats suivants :

Hématies :	4,25 T/L
Hémoglobine :	120 g/L
Leucocytes :	15,2 G/L, dont Polynucléaires éosinophiles : 2%
Plaquettes :	250 G/L
VS :	65 mm à la 1ère heure
ALAT :	85 UI/L
ASAT :	108 UI/L

Question 1 :

Quel(s) examen(s) biologique(s) doit-on effectuer en priorité chez Monsieur E. M. ?

Question 2 :

Quels diagnostics peut-on évoquer ? Quel est celui qui semble le plus probable ? Justifiez votre réponse.

Question 3 :

Quels sont les deux examens non invasifs qui permettront de confirmer votre diagnostic ?

Question 4 :

Quelle est l'espèce parasitaire en cause ? Comment Monsieur E. M. a pu être contaminé ? Quel type d'épisode diarrhéique aurait été caractéristique ?

Question 5 :

Quel sera le traitement et son suivi biologique ?



NOM :

Prénom :

UE C1

2016-2017

Session 2 - Janvier 2017

DOSSIER 4

Fascicule de 4 feuilles (8 pages)

DOSSIER 4

Monsieur M., âgé de 78 ans, présente depuis 5 ans un état de démence léger en lien avec une maladie d'Alzheimer récemment diagnostiquée. Il vit à son domicile. Depuis 10 jours, il est traité par céphalosporine et corticoïdes pour une infection respiratoire.

Suite à une détérioration de son état général incluant une asthénie, des vomissements répétés et un amaigrissement, Monsieur M. est amené aux urgences par son épouse. A son arrivée, il montre une altération de la conscience et est agité. Il exprime une sensation de soif intense, présente un pli cutané associé à une sécheresse des muqueuses. Sa tension artérielle est de 102/57mmHg, sa fréquence cardiaque de 110 batt/min. Son poids est de 85kg pour 1m70.

L'interrogatoire de son entourage révèle que le patient, bon vivant et amateur de repas riches et bien arrosés, est atteint de diabète de type 2 traité depuis une quinzaine d'année par metformine.

Une gazométrie, un ionogramme et une analyse d'urine sur bandelette sont réalisés. Les résultats sont les suivants :

PH :	7,33	Na :	146 mmol/L
pO ₂ :	96 mmHg	K :	3,9 mmol/L
pCO ₂ :	35 mmHg	Cl :	110 mmol/L
SaO ₂ :	98%	Urée :	17,6 mmol/L
HCO ₃ ⁻ :	22 mmol/L	Créatinine :	171 µmol/L
Lactate :	0,8 mmol/L	Protéines :	85 g/L
		Glycémie :	32 mmol/L

CRP : 214 mg/L

Bandelette urinaire : Glycosurie +++, Cétonurie : traces

Question 1 : Commenter le bilan biologique en justifiant les troubles hydroélectriques et acido-basiques observés.

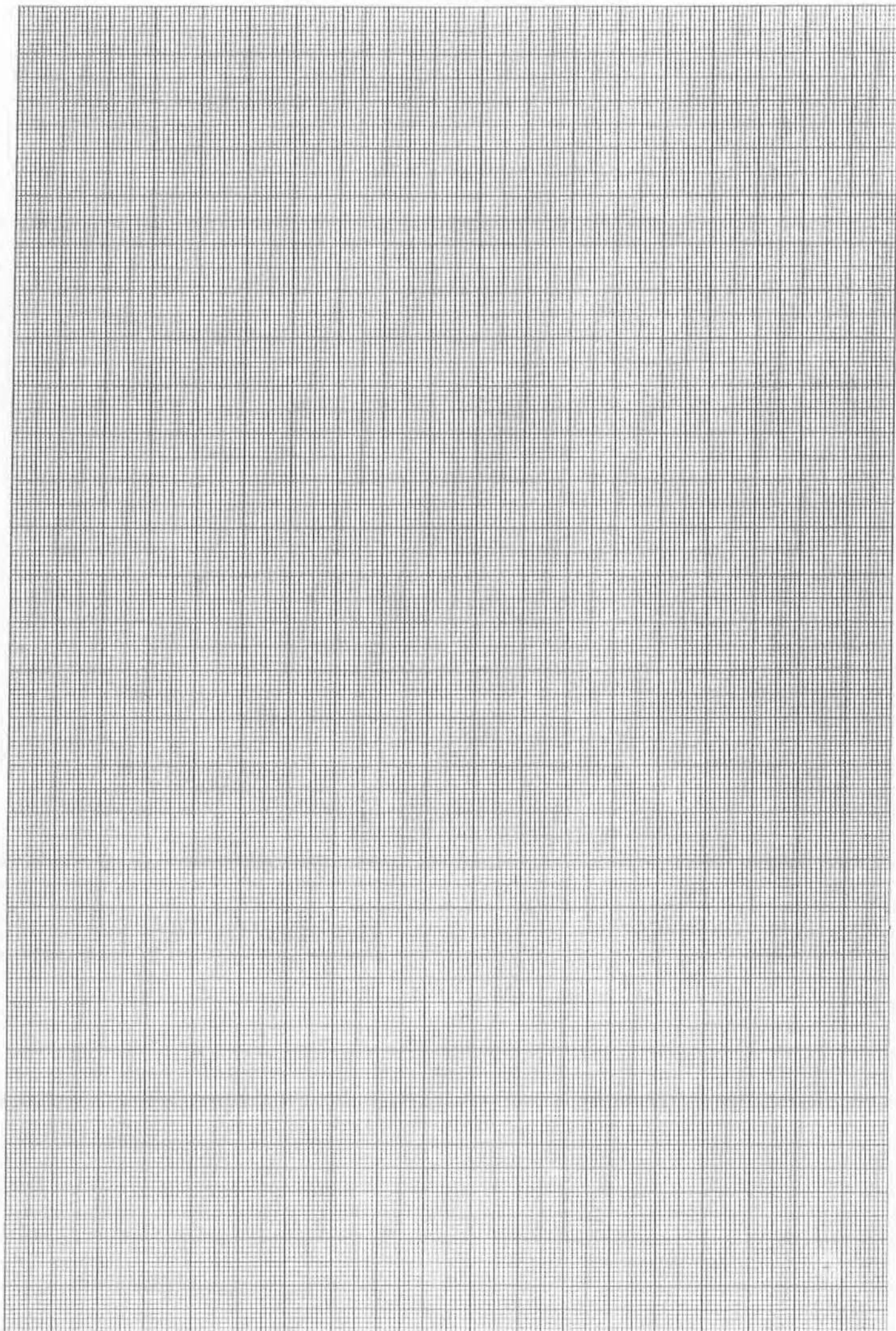
Question 2 : Au regard du bilan biologique et de la clinique, quelle pathologie suspectez-vous ? Justifier votre réponse.

Question 3 : Quelle pourrait être son étiologie ? Justifier votre réponse.

Question 4 : Quel traitement doit être mis en place ? Justifier votre réponse.

Question 5 : Comment assurez-vous le suivi de cette pathologie ?

QUESTION N°2: Déterminez le type d'inhibition et le K_i pour chaque inhibiteur



Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Préparation Internat 2*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Préparation Internat 2*

UELC
Année 2016/ 2017

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 5

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°5 comprend :

- 1 dossier d'Hématologie

Note

Calculatrice autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5

Correcteur : Brigitte DURAND

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Un homme de 40 ans est hospitalisé pour des lésions cutanées suppurées récurrentes sur le membre inférieur gauche. Il est fébrile. L'hémogramme réalisé à l'admission dans le service hospitalier montre les résultats suivants :

Erythrocytes :	4,1	T/L
Hémoglobine :	130	g/L
Hématocrite :	39	%
IDR :	14	%
Leucocytes :	26	G/L
Thrombocytes :	170	G/L
Réticulocytes :	1,5	%

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles :	0,80
Polynucléaires éosinophiles :	0,01
Lymphocytes :	0,12
Monocytes :	0,07

Question 1 : Calculer les indices érythrocytaires et interpréter les résultats de l'hémogramme en précisant les valeurs usuelles.

Question 2 : Devant ces résultats, le clinicien prescrit une antibiothérapie au patient. Quelle en est la raison ?

Question 3 : Après 3 jours de traitement par un antibiotique, le patient est toujours fébrile et un nouvel hémogramme révèle une agranulocytose. Sur quel paramètre s'appuie le clinicien pour parler d'agranulocytose ? Quel risque encourt ce patient ? Quelle pourrait-être la cause de cette agranulocytose ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC3 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat

DFASP

Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 1

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC3 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : Lars Jordheim

Exercice de chimie analytique

Nous possédons une poudre contenant du paracétamol, de la caféine et du lactose. On met 504,5 mg de cette poudre en solution dans une fiole de 200 ml. Après dilution au 1/50, les absorbances de cette dernière solution à 245 et 271 nm, déterminées par un spectrophotomètre UV-visible à deux faisceaux dans une cuve spectrophotométrique de longueur 1 cm, sont respectivement de 0,443 et de 0,298. Des solutions pures de paracétamol, de caféine et de lactose à des concentrations connues sont également étudiées dans des conditions similaires, et les résultats sont indiqués ci-dessous.

Composé	pKa	Mm (g/mol)	Concentration (mg/l)	A _{245 nm}	A _{271 nm}
Paracétamol	9,5	151,16	60	0,755	0,331
Caféine	10,4	194,19	10	0,266	0,833
Lactose	-	342,30	50	0,000	0,000

Question 1

Calculer les teneurs de caféine et de paracétamol (en mg/g) dans la poudre étudiée

Question 2

Calculer les pH d'une solution aqueuse de caféine à 1 mg/l et d'une solution à 10 g/l

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC3 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat

DFASP

Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 2

Note

Calculatrice : (autorisée)

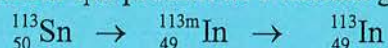
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC3 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

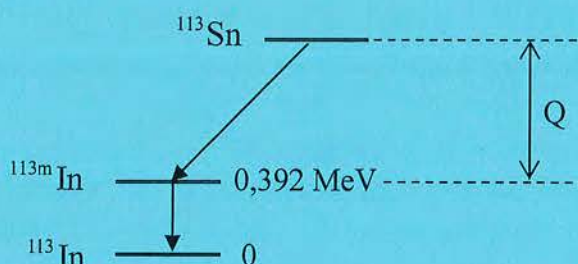
Correcteur : David Kryza

Exercice de biophysique

On considère un générateur qui produit de l'indium grâce à la filiation radioactive suivante :



dans laquelle ${}_{49}^{113}\text{In}$ est stable. Les nucléides en filiation sont représentés dans le schéma de désintégration ci-dessous :



- 1) Calculer l'énergie disponible Q (définie sur le schéma). On donne la masse des atomes $M({}_{50}^{113}\text{Sn}) = 112,905176 \text{ u}$, $M({}_{49}^{113}\text{In}) = 112,904061 \text{ u}$ et $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$.
- 2) En déduire le (ou les) mode(s) de désintégration possible(s) de ${}_{50}^{113}\text{Sn}$. Ecrire l'équation de désintégration en précisant la (ou les) particule(s) émise(s).
- 3) Quelle est l'énergie du rayonnement électromagnétique émis lors de la désintégration de ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$.
- 4) Dans le générateur, ${}_{50}^{113}\text{Sn}$ est fixé sur une colonne. On effectue une élution de façon à obtenir une solution radioactive contenant uniquement ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$. La radioactivité de cette solution est mesurée à deux instants :

$t = 0$	$A_0 = 1850 \text{ MBq}$
$t = 1 \text{ h}$	$A_1 = 1220 \text{ MBq}$

 - a. Calculer la période de ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$.
 - b. Calculer le nombre d'atomes ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$ à l'instant $t = 0$.
- 5) On considère deux générateurs identiques dans lesquels ${}_{50}^{113}\text{Sn}$ et ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$ sont en équilibre de régime. Le premier est élué au temps $t = 0$ et fournit une solution dont la radioactivité en ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$ est $A_0 = 1850 \text{ MBq}$. Le second est élué 180 jours après et fournit une solution dont la radioactivité en ${}_{49}^{113\text{m}}\text{In}$ est $A_{180} = 625 \text{ MBq}$. Calculer la période de ${}_{50}^{113}\text{Sn}$.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC3 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat

DFASP

Année 2016/ 2017

Semestre automne
2^{ème} Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 8

UELC3 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l'UELC Internat :
David Kryza

Correcteur : Magali Larger

Exercice de pharmacocinétique

Le furosémide est administré à la dose de 40 mg par voie intraveineuse en bolus, seul ou en association avec de la spironolactone ou du probénécide. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous. La liaison aux protéines plasmatiques est de 95%.

	Furosémide seul	Furosémide + spironolactone	Furosémide + probénécide
Demi vie (min)	38.4	25	54.5
Clairance totale (mL/min)	268	322	98
Clairance rénale (mL/min)	90	99	20

Question 1 : Calculer le volume de distribution (L) dans les 3 situations.

Question 2 : Quelle dose de furosémide (en mg) est excrétée dans les urines chez le sujet prenant le furosémide seul ?

Question 3 : Une perfusion à la vitesse de 4 mg/min est débutée. Quelle sera la concentration à l'équilibre lorsque le furosémide est pris seul ?

Question 4 : Quelle dose de charge doit-on administrer lorsque le furosémide est associé à la spironolactone pour obtenir la concentration précédente ?

Question 5 : Quel est le mécanisme d'excrétion rénale lorsque le furosémide est utilisé seul ou en association avec le probénécide, sachant que le débit de filtration glomérulaire est de 120 mL/min ? Expliquer la différence de clairance rénale.

Question 6 : De quel(s) facteur(s) dépend la clairance hépatique du furosémide seul, sachant que le débit sanguin hépatique est de 72 L/h.



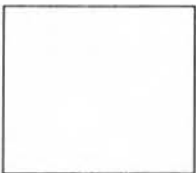
NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre printemps

2ième Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 1

Note



Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 7 pages numérotées de 1 à 7

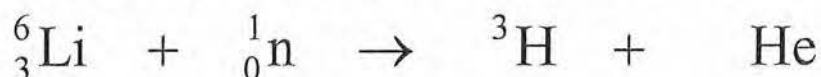
UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l' UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : David Kryza

Exercice Biophysique UELC 4 session 2

Le tritium ${}^3\text{H}$ est un isotope radioactif de l'hydrogène obtenu par bombardement d'une cible de lithium ${}^6\text{Li}$ par des neutrons. Sa période est $T = 12,3$ ans.

- 1) Compléter l'équation de formation du tritium ci-dessous :



- 2) Ecrire l'équation de transformation du tritium sachant qu'il s'agit d'une transformation isobarique de type β^- et que le noyau Y formé est à l'état fondamental. Préciser la nature du noyau Y.

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

$Z = 2$: hélium

$Z = 3$: lithium

$Z = 4$: béryllium

- 3) Calculer, en keV, l'énergie maximale du β^- émis.

On donne : la masse de l'atome de tritium $M({}^3\text{H}) = 3,0160492 \text{ u}$
la masse de l'atome de Y $M(\text{Y}) = 3,0160293 \text{ u}$

- 4) Quelle est la probabilité (exprimée en pourcentage) pour qu'un noyau de tritium se transforme pendant l'année ? Quelle est la durée de vie moyenne du tritium ?

- 5) Soit une source de tritium d'activité égale à 2,00 MBq.

a) Quelle masse de tritium correspond à cette activité ?

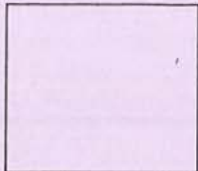
b) Au bout de combien de périodes l'activité de la source devient-elle inférieure à 30,0 kBq ? Donner le résultat avec 2 chiffres significatifs.

- 6) Le tritium est produit dans la haute atmosphère par réaction entre un neutron rapide du rayonnement cosmique et un noyau d'azote :



Il est transporté par la pluie à la surface de la terre où on le retrouve sous forme d'eau tritiée, avec une activité volumique constante au cours du temps. On suppose que toutes les autres sources de tritium sont négligeables.

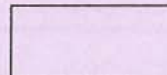
On mesure dans une bouteille de vin vieux (qui a été conservée bouchée) une activité due au tritium 14 fois plus faible que celle d'un vin d'aujourd'hui. Déduire de ces données l'âge (en années) du vin vieux. Donner le résultat avec 3 chiffres significatifs.



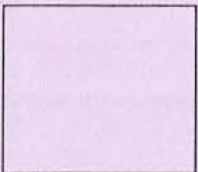
NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre printemps
2ième Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 2

Note



Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l' UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : Jordan Teoli

Exercice Statistique UELC 4 session 2

On s'intéresse au taux d'Hémoglobine (Hb) chez des patients porteurs d'une anomalie de l'hémoglobine. Pour cela, on a mesuré le taux d'Hb (en g/L) dans 2 groupes de patients regroupés selon leur génotype :

- Le groupe 1 correspond aux homozygotes S/S
- Le groupe 2 correspond aux hétérozygotes composites S/ β -thalassémie

Génotype j	Effectif n_j	Moyenne m_j	Ecart-type s_j
S/S	45	69,6	16,2
S/ β -thalassémie	30	91,4	22,4

QUESTION : D'après les données du tableau ci-dessus, peut-on dire que le taux d'Hb est différent en moyenne chez les patients avec un génotype S/S par rapport à ceux présentant un génotype S/ β -thalassémie au risque 5% ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre printemps
2ième Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 10 pages numérotées de 1 à 10

UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l' UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : Roger Besançon

Dans leur étude, des auteurs se sont intéressés au R214127 et à ses propriétés pharmacologiques vis-à-vis des récepteurs mGluR1 : récepteurs au glutamate de type 1 couplés aux protéines Gq.

Pour cette étude, ils ont utilisé la lignée cellulaire CHO, choisie pour ne pas exprimer naturellement les récepteurs mGluR1. Aucune liaison, ni effet du R214127 n'est observé sur les cellules CHO.

Cette lignée cellulaire a alors été modifiée génétiquement afin de sur-exprimer les récepteurs mGluR1 : CHO-dhfr⁻.

Pour leur étude, les auteurs ont utilisé du glutamate et du Bay 36-7620 (antagoniste non compétitif des récepteurs mGluR1).

Dans une première expérience, les auteurs ont mené une expérience de liaison à saturation sur des membranes de cellules CHO-dhfr⁻ avec du ¹²⁵I-R214127. Une représentation de Scatchard a été faite par les auteurs et est présentée sur la figure 1. Le paramètre B est exprimé en pmol/mg de protéine et le paramètre F en nmol/L.

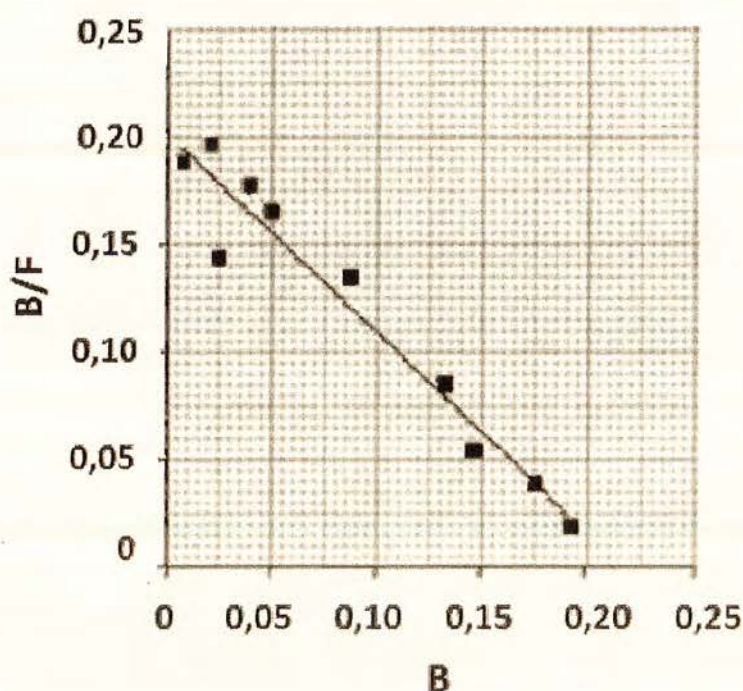


Figure 1

Question 1 : Calculez le K_D du R214127 en expliquant succinctement votre démarche. Faites un commentaire bref sur la valeur obtenue.

Dans une deuxième expérience, les cellules CHO-dhfr^r sont d'abord stimulées par 30 $\mu\text{mol/L}$ de glutamate seul, ceci produit une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium (\blacksquare). Puis les cellules sont stimulées avec 30 $\mu\text{mol/L}$ de glutamate en présence de concentrations croissantes de R214127 (\blacksquare). L'évolution de la concentration de calcium intracellulaire au cours de l'expérience est représentée sur la figure 2.

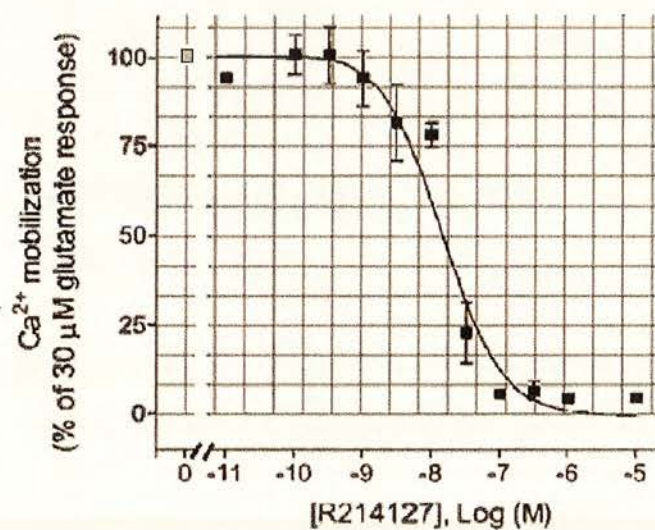


Figure 2

Question 2 : Décrivez brièvement le résultat de la figure 2, proposez une hypothèse pour expliquer l'effet du R214127 ?

Dans une troisième expérience, les auteurs ont réalisé une expérience de compétition en utilisant du ^3H -Bay 36-720 à 100 nmol/L sur des membranes de CHO-dhfr^r, le K_D du Bay36-720 vaut 30 nmol/L pour les récepteurs mGluR1. Les résultats présentés sur la figure 3 présentent la liaison du Bay 36-720 en fonction de concentrations croissantes de R214127.

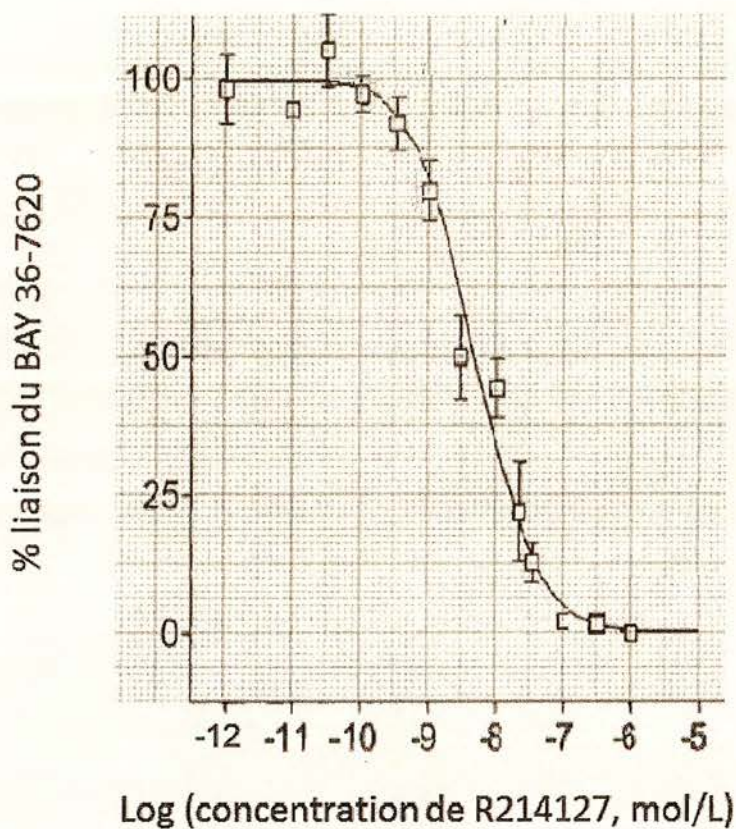


Figure 3

Question 3 : Sur cette figure 3, la liaison du Bay 36-7620 correspond-elle à sa liaison totale ou spécifique, justifiez votre réponse.

Question 4 : Calculez le K_i du R214127 en expliquant votre démarche.

Question 5 : D'après l'ensemble des résultats précédents, quelle conclusion pouvez-vous faire sur les propriétés pharmacologiques du R214127 ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC4 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC4 Préparation à l'internat

DFASP1

Année 2016/ 2017

Semestre printemps
2ième Session

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

➤ Exercice 4

Note

Calculatrice : (autorisée)

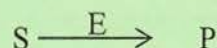
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 5

UELC4 Préparation à l'internat
Responsable-enseignant de l' UELC Internat :
Carole Ferraro-Peyret

Correcteur : Anthony Fourier

Exercice Enzymologie UELC 4 session 2

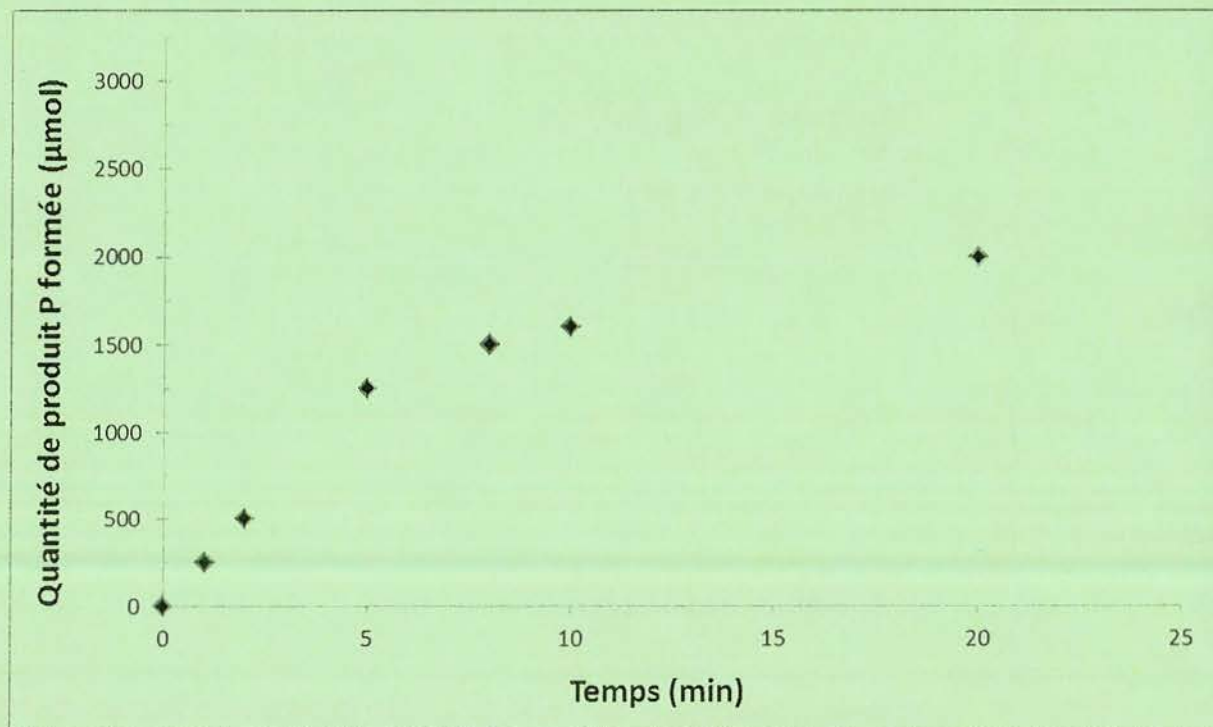
Soit une enzyme E capable de catalyser la réaction suivante :



Pour évaluer certains paramètres de l'enzyme E, on développe un dosage du produit P par spectrophotométrie à 622 nm.

Dans 1 mL de milieu réactionnel, on a introduit 2 mmol de substrat S et 10 μ mol de l'enzyme E. Le K_m de l'enzyme E pour son substrat S est de $5 \cdot 10^{-4}$ mol/L.

On suit l'apparition du produit P au cours du temps :



Question 1 : Dans les conditions expérimentales, pendant combien de temps se trouve-t-on dans des conditions de vitesse initiale ? Justifier

Question 2 : Quelle est la valeur de la vitesse initiale ?

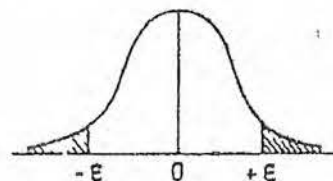
Question 3 : Dans les conditions expérimentales, peut-on considérer que la vitesse initiale équivaut à la vitesse maximale ? Justifier.

Question 4 : Déterminer la valeur de la vitesse maximale dans les conditions expérimentales définies.

Question 5 : Quelle est la valeur de la constante catalytique k_{cat} ?

Table de l'écart-réduit (loi normale) (*).

La table donne la probabilité α pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée ε , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle $(-\varepsilon, +\varepsilon)$.



α	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	∞	2,576	2,326	2,170	2,054	1,960	1,881	1,812	1,751	1,695
0,10	1,645	1,598	1,555	1,514	1,476	1,440	1,405	1,372	1,341	1,311
0,20	1,282	1,254	1,227	1,200	1,175	1,150	1,126	1,103	1,080	1,058
0,30	1,036	1,015	0,994	0,974	0,954	0,935	0,915	0,896	0,878	0,860
0,40	0,842	0,824	0,806	0,789	0,772	0,755	0,739	0,722	0,706	0,690
0,50	0,674	0,659	0,643	0,628	0,613	0,598	0,583	0,568	0,553	0,539
0,60	0,524	0,510	0,496	0,482	0,468	0,454	0,440	0,426	0,412	0,399
0,70	0,385	0,372	0,358	0,345	0,332	0,319	0,305	0,292	0,279	0,266
0,80	0,253	0,240	0,228	0,215	0,202	0,189	0,176	0,164	0,151	0,138
0,90	0,126	0,113	0,100	0,088	0,075	0,063	0,050	0,038	0,025	0,013

La probabilité α s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

Exemple : pour $\varepsilon = 1,960$ la probabilité est $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$.

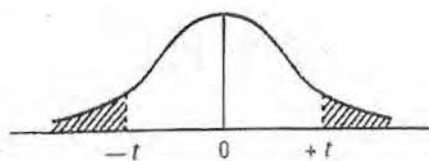
Table pour les petites valeurs de la probabilité.

α	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
ε	3,29053	3,89059	4,41717	4,89164	5,32672	5,73073	6,10941

(*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de t (*).

La table donne la probabilité α pour que t égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



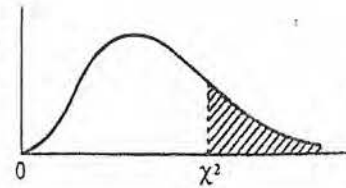
α d.d.l.	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	0,727	1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,869
6	0,131	0,718	1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
7	0,130	0,711	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
8	0,130	0,706	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
9	0,129	0,703	1,100	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	0,129	0,700	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
11	0,129	0,697	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
12	0,128	0,695	1,083	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
13	0,128	0,694	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
14	0,128	0,692	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
15	0,128	0,691	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
16	0,128	0,690	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
17	0,128	0,689	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
18	0,127	0,688	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
19	0,127	0,688	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
20	0,127	0,687	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
21	0,127	0,686	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
22	0,127	0,686	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
23	0,127	0,685	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,767
24	0,127	0,685	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
25	0,127	0,684	1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	0,127	0,684	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
27	0,127	0,684	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,690
28	0,127	0,683	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
29	0,127	0,683	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,659
30	0,127	0,683	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
∞	0,126	0,674	1,036	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,291

Exemple : avec d.d.l. = 10, pour $t = 2,228$ la probabilité est $\alpha = 0,05$.

(*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de χ^2 (*).

La table donne la probabilité α pour que χ^2 égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



α d.d.l.	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,0158	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	0,211	1,386	2,408	3,219	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	0,584	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	16,266
4	1,064	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	18,467
5	1,610	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	20,515
6	2,204	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	2,833	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	24,322
8	3,490	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	26,125
9	4,168	8,343	10,656	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	4,865	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	5,578	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	6,304	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	7,042	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	25,472	27,688	34,528
14	7,790	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	36,123
15	8,547	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	37,697
16	9,312	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	39,252
17	10,085	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	40,790
18	10,865	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	42,312
19	11,651	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	43,820
20	12,443	19,337	22,775	25,038	28,412	31,410	35,020	37,566	45,315
21	13,240	20,337	23,858	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	46,797
22	14,041	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	48,268
23	14,848	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	38,968	41,638	49,728
24	15,659	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	51,179
25	16,473	24,337	28,172	30,675	34,382	37,652	41,566	44,314	52,620
26	17,292	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	42,856	45,642	54,052
27	18,114	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	44,140	46,963	55,476
28	18,939	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	45,419	48,278	56,893
29	19,768	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	46,693	49,588	58,302
30	20,599	29,336	33,530	36,250	40,256	43,773	47,962	50,892	59,703

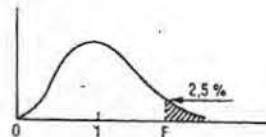
Exemple : avec d.d.l. = 3, pour $\chi^2 = 0,584$ la probabilité est $\alpha = 0,90$.

Quand le nombre de degrés de liberté est élevé, $\sqrt{2} \chi^2$ est à peu près distribué normalement autour de $\sqrt{2} (\text{d.d.l.}) - 1$ avec une variance égale à 1.

(*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de F (point 2,5 %) (*)

La table donne la limite supérieure de $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$, pour le risque 2,5 % (valeur ayant 2,5 chances sur 100 d'être égale ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté l_A et l_B .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647,8	799,5	864,2	899,6	921,8	937,1	948,2	956,7	963,3
2	38,51	39,00	39,17	39,25	39,30	39,33	39,36	39,37	39,39
3	17,44	16,04	15,44	15,10	14,88	14,73	14,62	14,54	14,47
4	12,22	10,65	9,98	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,90
5	10,01	8,43	7,76	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,68
6	8,81	7,26	6,60	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,52
7	8,07	6,54	5,89	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,82
8	7,57	6,06	5,42	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,36
9	7,21	5,71	5,08	4,72	4,48	4,32	4,20	4,10	4,03
10	6,94	5,46	4,83	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,78
11	6,72	5,26	4,63	4,28	4,04	3,88	3,76	3,66	3,59
12	6,55	5,10	4,47	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,44
13	6,41	4,97	4,35	4,00	3,77	3,60	3,48	3,39	3,31
14	6,30	4,86	4,24	3,89	3,66	3,50	3,38	3,29	3,21
15	6,20	4,77	4,15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,12
16	6,12	4,69	4,08	3,73	3,50	3,34	3,22	3,12	3,05
17	6,04	4,62	4,01	3,66	3,44	3,28	3,16	3,06	2,98
18	5,98	4,56	3,95	3,61	3,38	3,22	3,10	3,01	2,93
19	5,92	4,51	3,90	3,56	3,33	3,17	3,05	2,96	2,88
20	5,87	4,46	3,86	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,84
21	5,83	4,42	3,82	3,48	3,25	3,09	2,97	2,87	2,80
22	5,79	4,38	3,78	3,44	3,22	3,05	2,93	2,84	2,76
23	5,75	4,35	3,75	3,41	3,18	3,02	2,90	2,81	2,73
24	5,72	4,32	3,72	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,70
25	5,69	4,29	3,69	3,35	3,13	2,97	2,85	2,75	2,68
26	5,66	4,27	3,67	3,33	3,10	2,94	2,82	2,73	2,65
27	5,63	4,24	3,65	3,31	3,08	2,92	2,80	2,71	2,63
28	5,61	4,22	3,63	3,29	3,06	2,90	2,78	2,69	2,61
29	5,59	4,20	3,61	3,27	3,04	2,88	2,76	2,67	2,59
30	5,57	4,18	3,59	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,57
40	5,42	4,05	3,46	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,45
60	5,29	3,93	3,34	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,33
120	5,15	3,80	3,23	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,22
∞	5,02	3,69	3,12	2,79	2,57	2,41	2,29	2,19	2,11

La valeur cherchée $F_{l_A, l_B}^{2,5\%}$ est lue à l'intersection de la colonne l_A et de la ligne l_B .

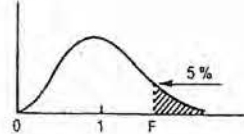
Exemple : pour les degrés de liberté $l_A = 6$, $l_B = 10$, la limite supérieure de F est $F_{6, 10}^{2,5\%} = 4,07$.

(*) D'après E. S. Pearson et H. O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	968,6	976,7	984,9	993,1	997,2	1001	1006	1010	1014	1018
2	39,40	39,41	39,43	39,45	39,46	39,46	39,47	39,48	39,49	39,50
3	14,42	14,34	14,25	14,17	14,12	14,08	14,04	13,99	13,95	13,90
4	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31	8,26
5	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07	6,02
6	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90	4,85
7	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20	4,14
8	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73	3,67
9	3,96	3,87	3,77	3,67	3,61	3,56	3,51	3,45	3,39	3,33
10	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14	3,08
11	3,53	3,43	3,33	3,23	3,17	3,12	3,06	3,00	2,94	2,88
12	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79	2,72
13	3,25	3,15	3,05	2,95	2,89	2,84	2,78	2,72	2,66	2,60
14	3,15	3,05	2,95	2,84	2,79	2,73	2,67	2,61	2,55	2,49
15	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,46	2,40
16	2,99	2,89	2,79	2,68	2,63	2,57	2,51	2,45	2,38	2,32
17	2,92	2,82	2,72	2,62	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,25
18	2,87	2,77	2,67	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,26	2,19
19	2,82	2,72	2,62	2,51	2,45	2,39	2,33	2,27	2,20	2,13
20	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,16	2,09
21	2,73	2,64	2,53	2,42	2,37	2,31	2,25	2,18	2,11	2,04
22	2,70	2,60	2,50	2,39	2,33	2,27	2,21	2,14	2,08	2,00
23	2,67	2,57	2,47	2,36	2,30	2,24	2,18	2,11	2,04	1,97
24	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01	1,94
25	2,61	2,51	2,41	2,30	2,24	2,18	2,12	2,05	1,98	1,91
26	2,59	2,49	2,39	2,28	2,22	2,16	2,09	2,03	1,95	1,88
27	2,57	2,47	2,36	2,25	2,19	2,13	2,07	2,00	1,93	1,85
28	2,55	2,45	2,34	2,23	2,17	2,11	2,05	1,98	1,91	1,83
29	2,53	2,43	2,32	2,21	2,15	2,09	2,03	1,96	1,89	1,81
30	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87	1,79
40	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72	1,64
60	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58	1,48
120	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43	1,31
∞	2,05	1,94	1,83	1,71	1,64	1,57	1,48	1,39	1,27	1,00

Table de F (point 5 %) (*).

La table donne la limite supérieure de $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$, pour le risque 5 % (valeur ayant 5 chances sur 100 d'être égale ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté l_A et l_B .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	241,9	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
∞	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

La valeur cherchée $F_{\alpha}^{l_A, l_B}$ est lue à l'intersection de la colonne l_A et de la ligne l_B .

Exemple : pour les degrés de liberté $l_A = 6$, $l_B = 10$, la limite supérieure de F est $F_{0,05}^{6,10} = 3,22$.

(*) D'après E.S. Pearson et H.O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

