



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

6^{ème} année et UELC 2024-2025

Annales de l'Université Lyon 1

Faculté de pharmacie

**Année universitaire
2024-2025**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

6^{ème} Année

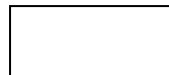
Session Automne



NOM et Prénoms :
(En caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UE1 optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie et MAD

N° de PLACE :



EPREUVE DE UE 1

Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie
6ème année

Année 2024/ 2025

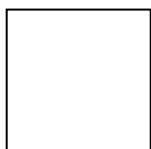
Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n°1 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 Heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n° **1** comprend :

- Le cas commun aux 4 fascicules
- 9 questions rédactionnelles



Calculatrice : non autorisée

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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.

Nom de l'UE 1 : Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie

Noms des responsables de l'UE1 : Audrey Janoly-Dumenil & Christelle Mouchoux

Sujet commun aux 4 fascicules

Cas commun

Mr. X (80 ans – 52 kg),

Atorvastatine 40 mg : 1 cp le soir

Kardégic 160 mg : 1 sachet le midi

Ramipril 2,5mg : 1 cp le matin

Metformine 500mg : 1 cp le matin et 1 cp le soir

Sitgliptine 20mg : 1 cp le matin

Mianserine 30mg: 1 cp le soir

Mélatonine LP 2mg : 2 mg au coucher

qsp 3 mois

PARTIE 1 - OPTIMISATION PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE - Audrey JANOLY DUMENIL

Mr X a présenté un AVC il y a 2 mois, il est sorti il y a quelques jours du service de rééducation neurologique. Sa fille Monique vient chercher ses traitements à l'officine.

Question 1 : Sur l'ordonnance ci-dessus, quels sont selon vous les médicaments qui ont été instaurés en raison de l'AVC, sachant que l'hypertension était connue et traitée auparavant.

Question 2 : Etant donné ce traitement post AVC, pensez-vous que l'origine de l'AVC ischémique soit l'athérosclérose ou alors une cardiopathie emboligène ? (justifiez)

Question 3 : Quels sont les 2 grands types d'AVC et les principaux facteurs de risque de l'AVC ? Quel est le type d'AVC le plus fréquent ?

Question 4 : sont les signes évocateurs de l'AVC (nous parlerons ici des signes évocateurs du type d'AVC le plus fréquent) et quelle est la conduite à tenir si vous en êtes témoin ?

Question 5 : Dans quelles situations les anticoagulants sont-ils utilisés ? Quels sont les principaux effets indésirables, et quel accompagnement pourriez-vous proposer ?

Question 6 : Quelles sont les valeurs cibles attendues en termes de chiffres tensionnels, et en termes de taux de LDL-cholestérol en post- AVC ischémique ?

La fille de Mr X, Monique (53 ans), étant elle-même atteinte d'un rhumatisme inflammatoire chronique, elle a des questions concernant un nouveau traitement que son rhumatologue veut lui prescrire. En effet, le méthotrexate (MTX) qu'elle prend depuis plusieurs années n'est plus suffisamment efficace.

Question 7 : De quel nouveau médicament peut-il s'agir ? Quelle est l'originalité de son mécanisme d'action par rapport à des traitements de fond conventionnels comme le MTX ?

Question 8 : Elle vous demande les avantages des régimes sans gluten qu'elle souhaiterait démarrer car on lui a dit que ces régimes calmaient l'inflammation et pourraient éviter des crises. Que lui répondez-vous ?

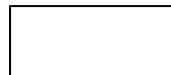
Question 9 : Son rhumatologue, comme elle a des crises inflammatoires fréquentes et très douloureuses depuis quelques temps, lui a prescrit de la cortisone pendant 1 mois. Elle est très inquiète de prendre ce médicament. Que lui répondez-vous ?



NOM et Prénoms :
(En caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UE1 optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie et MAD

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



EPREUVE DE UE 1

Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie
6ème année

Année 2024/ 2025

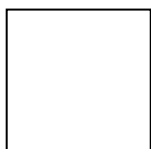
Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n°2 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 Heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n° **2** comprend :

- Le cas commun aux 4 fascicules
- 4 questions rédactionnelles



Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 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. Il est conseillé de les faire dans cet ordre.

Nom de l'UE 1 : Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie
Noms des responsables de l'UE1 : Audrey Janoly-Dumenil & Christelle Mouchoux

Sujet commun aux 4 fascicules

Cas commun

Mr. X (80 ans – 52 kg),

Atorvastatine 40 mg : 1 cp le soir
Kardégic 160 mg : 1 sachet le midi
Ramipril 2,5mg : 1 cp le matin
Metformine 500mg : 1 cp le matin et 1 cp le soir
Sitgliptine 20mg : 1 cp le matin
Mianserine 30mg: 1 cp le soir
Mélatonine LP 2mg : 2 mg au coucher

qsp 3 mois

PARTIE VIEILLISSEMENT

M. X (80 ans – 52 kg) vient à la pharmacie pour récupérer l'ordonnance ci-dessous.

Ramipril 2,5mg : 1 cp le matin Metformine 500mg : 1 cp le matin et 1 cp le soir Sitgliptine 20mg : 1 cp le matin Mianserine 30mg: 1 cp le soir Mélatonine LP 2mg : 2 mg au coucher	qsp 3 mois
--	------------

DP : Metformine, Mianserine, Ramipril

1/ Commentez la prise en charge médicamenteuse de ce patient (indication, classe médicamenteuse, posologie, interactions) ?

2/ Identifiez et expliquez l'évolution de sa prise en charge médicamenteuse

3/ Citez précisément les conseils que vous pourriez donner à ce patient (au vu de cette ordonnance).

4/ Parmi les conseils ci-dessus, citer les 4 qui selon vous sont indispensables lors de la dispensation de cette ordonnance.



NOM et Prénoms :
(En caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UE1 optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie et MAD

N° de PLACE :



EPREUVE DE UE 1

Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie
6ème année

Année 2024/ 2025

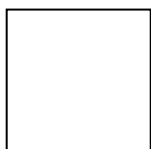
Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n°3 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 Heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n° **3** comprend :

- Le cas commun aux 4 fascicules
- 10 questions rédactionnelles



Calculatrice : non 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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4. Il est conseillé de les faire dans cet ordre.

Nom de l'UE 1 : Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie

Noms des responsables de l'UE1 : Audrey Janoly-Dumenil & Christelle Mouchoux

Sujet commun aux 4 fascicules

Cas commun

Mr. X (80 ans – 52 kg),

Atorvastatine 40 mg : 1 cp le soir
Kardégic 160 mg : 1 sachet le midi
Ramipril 2,5mg : 1 cp le matin
Metformine 500mg : 1 cp le matin et 1 cp le soir
Sitgliptine 20mg : 1 cp le matin
Mianserine 30mg: 1 cp le soir
Mélatonine LP 2mg : 2 mg au coucher

qsp 3 mois

PARTIE MAD

Question 1 : Mr X a été hospitalisé suite à la découverte d'une masse au niveau abdominal. Celle-ci a été retirée pour être analysée. En attendant la cicatrisation du colon, Mr X a eu cette ordonnance

Dr gastro
Gastroentérologue
69008 LYON
AM : 699999999
RPPS : 10000000000

Mr X, 80 ans

Le 15/12/2024

Poches pour stomie vidable, système une pièce

Où se trouve la stomie de Mr X sur le tractus digestif ?

Question 2 : Mr X souhaite avoir des informations quant à la consistance de ses selles car beaucoup d'informations lui ont été données mais il n'a pas compris ce point là. Que pouvez-vous lui répondre ?

Question 3 : Quels conseils pouvez-vous lui donner quant aux soins de sa stomie ?

Question 4 : Quelques mois plus tard, le colon de Mr X a été raccordé et il n'a plus besoin de poches. En revanche, voici son ordonnance

Dr gastro Gastroentérologue 69008 LYON AM : 699999999 RPPS : 100000000000	Mr X, 80 ans
Le 15/04/2025	
Ceinture abdominale de type CSB IIb	

Sur ce type de ceinture, où se trouvent les renforts ? A quoi servent-ils ?

Question 5 : Où prenez-vous la mesure pour trouver la bonne taille pour Mr X ?

Question 6 : Mr X étant maintenant assez âgé, il éprouve des difficultés dans les activités du quotidien. Comment pouvez-vous l'orienter ? (Aides financières et humaines)

Question 7 : Son médecin traitant lui a prescrit un fauteuil releveur. En quoi est-ce différent d'un fauteuil roulant classique ?

Question 8 : Mr X ne se déplaçant plus beaucoup a un début d'escarre sacro-coccygien. L'infirmière lui a prescrit cette ordonnance

Mme Inf
IDE
69009 LYON
69000000
10100000000

Mr X, 81 ans

Pansements hydrocolloïdes à changer tous les 3 jours sur la zone d'escarre

A quoi vont servir ces pansements ? En quoi sont-ils plus adaptés que des pansements type alginate dans la prise en charge de cette pathologie ?

Question 9 : Les soins étant très douloureux, le médecin a prescrit le traitement ci-dessous :

Dr Doc
Généraliste, gériatre
69009 LYON
60000000
101010000000

Mr X, 81 ans

Avant les soins, prendre
Lamaline (Paracetamol 300 mg/Opium 10 mg/Caféine 30 mg) : 2 gélules
Si intolérance
Ixxprim (Tramadol 37,5 mg/Paracetamol 325 mg) : 2 gélules
Si intolérance
Codoliprane (Codéine 30 mg/Paracetamol 500 mg) : 2 gélules
Si intolérance
Acupan (Nefopam 30 mg) : 1 comprimé

Que délivrez-vous sachant que Mr X s'était senti nauséux suite à la prise de tramadol lors d'une intervention dentaire il y a quelques années ?

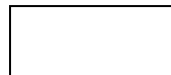
Question 10 : Quels sont les conseils associés à la délivrance du (des) médicament(s) que vous délivrez ?



NOM et Prénoms :
(En caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UE1 optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie et MAD

N° de PLACE :



EPREUVE DE UE 1

Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie
6ème année

Année 2024/ 2025

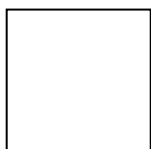
Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n°4 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 Heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n° **4** comprend :

- Le cas commun aux 4 fascicules
- 6 questions rédactionnelles



Calculatrice : non autorisée

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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4. Il est conseillé de les faire dans cet ordre.

Nom de l'UE 1 : Optimisation ambulatoire, vieillissement, oncologie, MAD et orthopédie
Noms des responsables de l'UE1 : Audrey Janoly-Dumenil & Christelle Mouchoux

Sujet commun aux 4 fascicules

Cas commun

Mr X (80 ans – 52 kg),

Atorvastatine 40 mg : 1 cp le soir Kardégic 160 mg : 1 sachet le midi Ramipril 2,5mg : 1 cp le matin Metformine 500mg : 1 cp le matin et 1 cp le soir Sitagliptine 20mg : 1 cp le matin Miansérine 30mg: 1 cp le soir Mélatonine LP 2mg : 2 mg au coucher	qsp 3 mois
---	------------

PARTIE CANCEROLOGIE

Question 1 : Mr X se présente à l'officine pour une première dispensation de capécitabine XELODA® suite à son RDV avec l'oncologue. Que signifie uracilémie normale. Pourquoi cette information est nécessaire pour une première dispensation de capécitabine ? Expliquez.

XELODA 2500 mg/m²

Poids : 57 kg

Taille : 1m65 Surface corporelle : 1,6 m²

Uracilémie normale, 8

Dose : 2500 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3.

Soit 2000mg matin et soir

Prendre matin et soir, 30 minutes après les repas,

4 comprimés de XELODA 500mg

Prendre le traitement pendant 14 jours, puis arrêter pendant 7 jours, soit un cycle de 21 jours

Question 2 : Expliquez les modalités de prise du traitement. Que proposez-vous au patient pour l'aider dans la prise de ces traitements ?

**Question 3 : Quels éléments cliniques et biologiques permettront au médecin de donner le FEU VERT pour démarrer ou renouveler la cure de capécitabine ?
Expliquez**

Question 4 : sur l'ordonnance de capécitabine, vous trouvez une préparation magistrale à réaliser. En prévention de quel effet est-elle prescrite ? Expliquez les autres conseils à donner au patient pour limiter cet effet

POUR LES MAINS

PREPARATION MAGISTRALE A BUT THERAPEUTIQUE REMBOURSABLE EN L'ABSENCE DE SPECIALITE EQUIVALENTE
DISPONIBLE

Traitement Préventif :

- UREE 10 g
- EAU PURIFIEE 20 g
- EXCIPIAL LIPOCREME 70g

Appliquer sur les mains et les pieds en insistant sur les talons 2 fois par jour

Question 5 : commentez cette prescription de bain de bouche. Quelle intervention pharmaceutique pouvez-vous formuler ? Quelles autres mesures préventives pouvez-vous formuler ?

POUR LA BOUCHE

Bains de bouche :

o BICARBONATE DE SODIUM + Fungizone: solution de 1,4%, flacon de 500 ml : 6 à 8 bains de bouche par jour en systématique pour prévenir les mucites. prescription a but thérapeutique en l'absence de spécialité équivalente disponible

Question 6 : Commentez cette prescription antiémétique. Rappelez les classes thérapeutiques des traitements prescrits. Quels autres conseils pouvez-vous formuler ?

PRIMPERAN 10 mg 1 cp le matin de la chimiothérapie

En cas de nausées ou de vomissement malgré la prévention: (ordonnance d'exception)

- OLANZAPINE 10 mg en une prise le matin pendant 3 jours

- Si insuffisant : ONDANSETRON 8 mg : 1 cp matin et soir jusqu'à 12 heures après la fin de la chimiothérapie

En cas d'impossibilité de prise par la bouche

METOPIMAZINE / VOGALENE 5 mg suppositoires : une à trois fois par jour.

Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UE2**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UE 2

**6^e Année Filière Officine
Année 2024 / 2025**

*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 :

- 13 QROC

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 14 pages numérotées de 1 à 14

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis en possession d' 1 seul fascicule

UE 2
Responsable-enseignant de l'UE : C. Prunet-Spano

Madame L. 30 ans, a un premier projet de grossesse avec son compagnon depuis quelques mois. Elle vous demande conseil au sujet des tests de fertilité qu'ils pourraient utiliser pour optimiser leurs chances de concevoir.

Question 1.a. Préciser les objectifs des autotests de fertilité qui peuvent être vendus en officine.

Question 1.b. Quels conseils d'utilisation préconiserez-vous à Mme L. pour un test d'ovulation ?

Question 1.c. Quels conseils associés donneriez-vous à Mme L. en prévision d'une grossesse ?

Vous revoyez Mme L. un an après. Avant de commencer des protocoles de PMA, un bilan biologique est effectué. Les résultats sont les suivants :

IgG anti-toxoplasmose : positif

IgM anti-toxoplasmose : négatif

Sérologie spécifique syphilis : négatif

IgG anti-rubéole : positif

IgM anti-rubéole : négatif

Ag HBs : négatif

Sérologie VIH (Ac anti-VIH et Ag P24) : négatif

Question 2.a. Interpréter ce bilan en termes de risque pour la grossesse à venir.

Question 2.b. Des examens complémentaires sont-ils à prévoir : actuellement et en cas de grossesse ultérieure ? Justifier votre réponse en précisant les risques éventuels et les conduites à tenir.

Question 2.c. De façon générale, comment est-il possible de réduire le risque d'infection ultérieure par ces pathogènes ?

Six mois après, Mme L. est enceinte de 9 semaines suite à une insémination artificielle.

Question 3.a. Préciser en quoi consiste ce protocole de PMA et quelles sont ses étapes.

Question 3.b. Quels suivis ce type de protocole nécessite-t-il ?

L'ordonnance rédigée par son gynécologue est la suivante :

Mme L. 31 ans, 1,68m, 56kg, 11 SA

CARIBAN 10 mg/10 mg[®] (doxylamine + pyridoxine) gélule à libération modifiée (LM) : 2 gélules
au coucher

Nicotine 14mg/24h disp transderm : 1 par jour

Question 4.a : Commenter la prescription de Cariban[®] : composition, indication, conseils de bon usage, conseils associés à sa dispensation.

Question 4.b : Quelles alternatives thérapeutiques à Cariban® seraient possibles ?

- en phytothérapie : citer une ou des plantes, la partie utilisée, la posologie que vous conseilleriez

-en homéopathie : citer au moins deux souches que vous conseilleriez avec leur modalité principale

Question 5.a. A quels risques expose la consommation de tabac pendant la grossesse ?

Question 5.b. Quels sont les rôles du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de Mme L. au sevrage tabagique ?

Question 6. Enoncer les critères qui devraient être pris en compte avant toute prescription de médicaments (par le médecin ou le pharmacien en cas de produits à prescription médicale facultative) à une femme enceinte.

Question 7. Au cours de cette même dispensation, Mme L. vous demande quelques conseils au sujet de son alimentation. Quels conseils lui donneriez-vous ?

Madame L. a donné naissance à une petite fille, née à 40 semaines d'aménorrhée. Son conjoint vient vous voir le jour de la sortie de la maternité (3 jours après la naissance) et vous présente l'ordonnance suivante

Lilou, 3,1 kg, 3 jours

Vit D 10 000 UI/mL : 600 UI soit 2 gouttes chaque jour

Vit K1 2 mg/ 0,2 mL à l'âge de un mois

OAR 1 mois

Question 8. a. Enoncer les indications de chacun des médicaments prescrits

Question 8.b. Quels conseils associés à la dispensation de ces médicaments donnez-vous ?

Question 8.c. Quels autres conseils donnez-vous à ce parent (d'autant plus d'un premier enfant) ?

Question 9. Ce papa revient 4 jours après et souhaiterait qu'on lui dispense du Pediakid® 22 vitamines. Préciser votre démarche dispensatoire.

Lilou a maintenant 1 mois. Suite à la consultation obligatoire avec le pédiatre, Mme L. vous présente l'ordonnance suivante :

Lilou, 4,1 kg, 1 mois et 2 jours

Gaviscon nourrisson® (sodium alginate + bicarbonate de sodium) : Donner 1,5 ml avant chaque repas

Inexium® sachet (ésoméprazole) : 4 mg soit 4 mL une fois par jour avant le repas

QSP 1 mois

Question 10.a. Préciser les classes thérapeutiques des médicaments prescrits.

Question 10.b. Selon vous, pour quelle indication ce traitement a-t-il pu être instauré ? Justifiez votre réponse.

Question 10.c. Quels signes cliniques ont pu être retrouvés ?

Question 10.d. Quels conseils liés à cette pathologie donnez-vous aux parents ?

Question 10.e. Quels conseils liés aux médicaments donnez-vous aux parents ?

Question 10.f. En plus des éléments déjà évoqués, à quel élément êtes-vous vigilant.e dans ce contexte ?

Cinq ans après, au décours d'une venue à la pharmacie pour achat de bouchons d'oreille, Mme L. vous demande quelques conseils par rapport aux nuits de sa fille Lilou qui a maintenant 5 ans et d'un nouveau bébé à naître. Elle vous confie que cela avait été très difficile pour elle quand sa fille était nouveau-né.

Question 11.a. Que savez-vous par rapport aux sommeils des enfants de ces deux âges ?

Question 11.b. Quels conseils donnez-vous à Mme L. concernant son appréhension pour le nouveau-né à naître ?

A la naissance de ce nouvel enfant, Théo (3,7kg, 48 cm), Madame L est inquiète. Sa grande fille Lilou qui a 5 ans et demi maintenant fait à nouveau pipi au lit. Ce n'était pas le cas avant la naissance du bébé.

Question 12. Quelle démarche avez-vous auprès de Mme L ? Structurez votre réponse.

Question 13. Mme L. ne souhaite pas poursuivre l'allaitement maternel de Théo au-delà du premier mois de vie. Quels conseils lui donnez-vous par rapport au choix du lait maternisé ?

**Année universitaire
2024-2025**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

UELC

Session Automne

NOM et Prénoms :

.....
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC complémentaire de M1 (M1-1)**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC complémentaire de M1*

DFGSP2
Année 2024/ 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 1)

DUREE DE L'EPREUVE : **2h**, comprenant **1** fascicule **et un article**

Ce fascicule **n°1** comprend :

- **Description du contenu du fascicule (QROC)**

Note

Calculatrice: La calculatrice n'est pas autorisée
Les stabilos sont autorisés.

*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 numéroté(s) de 1 à **1***

UELC complémentaire de M1 (M1-1)
Christelle MOUCHOUX

Question 1 : La capacité d'excrétion potassique par le rein diminue dès que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Pourquoi la kaliémie peut-elle quand même être maintenue dans les valeurs normales malgré une diminution du DFG ?

Question 2 : Quelles sont les conséquences d'une hyperkaliémie aiguë induite dans le myocyte (cardiomyocyte) ?

Question 3 : L'hyperkaliémie chronique se rencontre surtout au cours des maladies rénales, en particulier chez les personnes âgées. Citer les mécanismes de survenue d'une hyperkaliémie chronique.

Question 4 : Quel est l'objectif de cette étude ? Comment les auteurs ont-ils évalué la population à risque d'hyperkaliémie ?

Question 5 : Comment les données ont été recueillies au sein des deux bases de données, la base LPD (*longitudinal patient data*) et la base LTD (*lifelink treatment dynamics*) ?

Question 6 : Concernant les caractéristiques des patients avec hyperkaliémie (tableau 2), quelle est la tranche d'âge la plus touchée par l'hyperkaliémie ? Indiquez les trois pathologies les plus fréquentes de ces patients. La plupart des patients avec hyperkaliémie sont-ils traités uniquement par résines ?

Question 7: Les patients traités par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (ISRAA) présentaient-ils plus de pathologies que les patients non traités par ISRAA ? Justifier votre réponse.

Question 8 : Dans quelles situations les patients ayant eu une hyperkaliémie ont-ils présenté une récurrence dans l'année ?

Question 9 : Quelles sont les comorbidités et les fréquences de ces comorbidités observées chez les patients traités par résines et ayant eu trois épisodes d'hyperkaliémie ou plus ?

Question 10 : Citer les noms de deux résines actuellement utilisées dans la pratique médicale française. A quel moment les résines doivent-elles être administrées et à quelle fréquence ? Quels sont les troubles électrolytiques à surveiller ?

Évaluation de la population à risque d'hyperkaliémie

Assessment of the population at risk of hyperkalemia

GILLES BERRUT¹
ANNE-SOPHIE BOUREAU¹
LAURE DE DECKER¹
OLIVIER HANON²

¹ Pôle hospitalo-universitaire
de gériatrie clinique,
CHU Nantes, France

² Hôpitaux universitaires Paris Centre,
Service de gériatrie, Hôpital Broca,
Université Paris-Descartes, Paris, France

Correspondance : G. Berrut
<gilles.berrut@chu-nantes.fr>

Résumé. Le potassium est un ion essentiel pour le fonctionnement cellulaire, il détermine le voltage et l'excitabilité des myocytes. Son homéostasie est dépendante de l'apport alimentaire et de son élimination rénale prédominante. Le système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA) en régle l'élimination. L'hyperkaliémie aiguë et chronique est un facteur de risque de mortalité d'origine cardiaque. L'insuffisance rénale chronique et l'insuffisance cardiaque sont les principales comorbidités. Les traitements inhibiteurs du SRAA sont les principaux facteurs iatrogéniques de l'hyperkaliémie. Environ 90 % des patients qui présentent une hyperkaliémie ont plus de 50 ans et 43 % ont plus de 75 ans. Seuls 4,9 % des hyperkaliémies ont une prise en charge thérapeutique par résines. Un tiers des patients ont 3 comorbidités, et 14 % ont 5 comorbidités ou plus. Les principales comorbidités sont une hypertension artérielle (74,0 %), une dyslipidémie (56,3 %), une insuffisance rénale (55,2 %), un diabète (44,7 %), une maladie coronarienne telle que l'angor et l'infarctus du myocarde (23,3 %) et une insuffisance cardiaque (12 %). Il est à noter que les deux tiers des patients recevant des résines, recevaient également des ISRAA et présentaient une tendance à avoir plus de comorbidités. L'hyperkaliémie est sous-estimée et nécessite une surveillance stricte chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque. Les résines ne sont pas adaptées à une bonne observance au long cours et de nouveaux traitements tels que le patiromer, permettraient de réduire le risque d'hyperkaliémie.

Mots clés : hyperkaliémie, comorbidité, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, sujet âgé

Abstract. Potassium is involved in the voltage and excitability of the myocytes. Its homeostasis is dependent on dietary intake and its predominant renal elimination. The renin-angiotensin-aldosterone system regulates its elimination. Acute and chronic hyperkalemia is a risk factor for cardiac mortality. Chronic renal failure and heart failure are the major comorbidities. RAAS inhibitor therapies are the major iatrogenic factors in hyperkalemia. Approximately 90% of patients with hyperkalemia are over 50 years of age and 43% are over 75 years of age. Only 4.9% of hyperkalemias are managed with resin therapy. One-third of patients have 3 comorbidities, and 14% have 5 or more comorbidities. The main comorbidities are hypertension (74.0%), dyslipidemia (56.3%), renal failure (55.2%), diabetes (44.7%), coronary artery disease such as angina and myocardial infarction (23.3%) and heart failure (12%). It should be noted that 2/3 of the patients receiving resins were also receiving ARBSIs and tended to have more co-morbidities. Hyperkalemia is underestimated and requires strict monitoring in patients with renal failure or heart failure. Resins are not suitable for long-term adherence and new therapies such as patiromer would reduce the risk of hyperkalemia.

Key words: hyperkalemia, multimorbidity, chronic renal failure, heart failure, elderly

Le potassium est un ion essentiel pour le fonctionnement cellulaire. Il détermine le voltage et l'excitabilité des myocytes et des neurones [1-3]. Environ 10 % du potassium est excrété dans les selles et la majorité du potassium absorbé l'est dans les urines [2]. Le néphron régle la réabsorption potassique à plusieurs niveaux, avec un rôle prédominant de l'aldostérone au niveau du tubule collecteur ; la capacité d'excrétion

potassique rénale diminue dès que le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 60 mL/min/1,73m². Cependant, des mécanismes d'adaptation permettent d'augmenter la sécrétion urinaire de potassium, principalement par l'action de l'aldostérone [1-3]. La diminution du flux sanguin rénal est associée à un risque élevé d'hyperkaliémie [2]. Une homéostasie physiologique du potassium permet de maintenir une kaliémie dans les valeurs normales, quels que

soient les apports jusqu'à un débit de filtration glomérulaire de 15-20 mL/min/1,73m² [4, 5].

L'hyperkaliémie se définit par une kaliémie supérieure à 5 mmol/L. Elle se catégorise en 3 stades : hyperkaliémie légère (5,5-5,9 mmol/L), modérée (6,0-6,4 mmol/L), et sévère (> 6,5 mmol/L).

L'hyperkaliémie aiguë induit dans le myocyte une augmentation de la durée de repolarisation et un ralentissement de la conduction intraventriculaire provoquant des troubles du rythme pouvant être fatals. Les modifications typiques observées à l'ECG s'aggravent proportionnellement avec l'élévation de la kaliémie :

- l'onde T devient pointue, symétrique ;
- le QTc raccourcit ;
- l'amplitude du QRS s'atténue ;
- le QRS s'élargit pouvant entraîner des troubles conductifs ou des arythmies parfois létales (bloc auriculo-ventriculaire, bloc sino-auriculaire, échappement jonctionnel, extrasystoles, fibrillation atriale, troubles du rythme ventriculaire et asystolie) [1, 3].

Sur le plan neurologique, les signes peuvent aller de la faiblesse musculaire jusqu'à la paralysie [3, 6].

L'hyperkaliémie chronique se rencontre surtout au cours des maladies rénales, en particulier chez la personne âgée. Son mécanisme de survenue est mixte : i) par la diminution de la fonction rénale qui entraîne une excrétion potassique inadéquate lors des DFG < 15-20 mL/min/1,73m², ii) par l'association à un apport alimentaire riche en potassium ; iii) et par l'acidose métabolique qui favorise le transfert extracellulaire du potassium [7]. Le diabète et l'insuffisance cardiaque sont les deux comorbidités également pourvoyeuses d'hyperkaliémie chronique car ils imposent l'utilisation des inhibiteurs du système rénine-angiotensine aldostérone (ISRAA), qui potentialisent le risque d'hyperkaliémie [1, 8, 9]. De plus, ces traitements peuvent induire dans un premier temps une altération de la fonction rénale avec une augmentation initiale du taux de créatinine de 30 à 35 % qui se stabilise dans un deuxième temps, mais en provoquant une augmentation du risque d'hyperkaliémie chronique.

L'hyperkaliémie est responsable d'un doublement de la mortalité en présence d'une insuffisance rénale chronique [10-12]. C'est ce risque qui justifie l'attention que l'on doit porter à ce désordre électrolytique, y compris au long cours dans les hyperkaliémies chroniques.

Le traitement de l'hyperkaliémie aiguë utilise l'administration de gluconate de calcium comme stabilisant membranaire des myocytes. L'association insuline-glucose et les bicarbonates intraveineux permettent de réduire le transfert extracellulaire qui augmente la kaliémie mesurée. Ces traitements ont une courte durée d'action et, afin

d'éviter un rebond de la kaliémie, l'emploi de diurétique de l'anse est utile [1, 3, 5, 6, 9].

Dans les situations d'hyperkaliémie chronique, plus fréquentes chez la personne âgée, un régime alimentaire est proposé ainsi que des résines chélatrices du potassium. [1, 2, 6, 9, 10].

Mais dans la pratique médicale, la fréquence et la prise en charge de l'hyperkaliémie demeurent mal connues.

Le but de l'étude est d'évaluer la situation actuelle de l'hyperkaliémie dans la pratique médicale, à travers des paramètres pertinents tels que :

- identifier les pratiques de prescriptions de traitement pour l'hyperkaliémie ;
- identifier le nombre de personnes souffrant d'hyperkaliémie au long cours sur une période donnée ;
- estimer le nombre de personnes traitées au long cours par résines pour une hyperkaliémie ;
- identifier quantitativement et qualitativement la population à risque de développer une hyperkaliémie, ainsi que les comorbidités associées

Méthodes

L'étude a été conduite sur une période d'une année, d'octobre 2018 à septembre 2019, à partir de deux bases de données¹ :

- la base LPD (*longitudinal patient data*) repose sur la pratique de 1 200 médecins généralistes. Ces données sont collectées de manière longitudinale à travers un logiciel d'aide à la prescription utilisé quotidiennement par les médecins. Les données suivantes ont pu être récupérées : diagnostic d'hyperkaliémie, concentration sanguine de potassium, fréquence annuelle d'hyperkaliémie chez tous les patients ayant eu au moins une hyperkaliémie, traitement par résine, diagnostic d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance cardiaque et d'autres comorbidités, enfin modalité de prise en charge thérapeutique et présence d'un traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) ;
- la base LTD (*lifelink treatment dynamics*) est une base permettant le suivi longitudinal des patients grâce aux délivrances reçues en pharmacie de ville. Le panel est constitué de 10 000 pharmacies, soit près d'une pharmacie sur deux, et constitue le plus grand panel de suivi longitudinal en France. Elle permet de collecter le suivi d'un même patient à travers le temps, de recueillir l'ensemble des délivrances en pharmacie de ville sur prescription (médicaments et

¹ Ces bases ont été constituées par la société IQVIA®.

dispositifs médicaux), de réaliser des analyses nationales, régionales et sectorielles avec la prise en compte des disparités géographiques, quel que soit le prescripteur en ville ou à l'hôpital. Dans le cas présent, elle a permis de mettre en évidence :

- le nombre de patients traités par un traitement spécifique (résine seule ou associée à un traitement par ISRAA etc.) ;
- l'origine de la prescription, initiation ou renouvellement de traitement prescrit par un médecin généraliste, un médecin spécialiste libéral ou une prescription hospitalière ;
- le profil des patients sous résines chélatrices du potassium (âge, sexe, comorbidités).

Les résines retenues pour l'étude ont été les résines échangeuses de cations suivantes : polystyrène sulfonate de sodium (PSS) (Kayexalate®) ou le polystyrène sulfonate de calcium (PSC) (Resikali®), seules résines actuellement actualisées dans la pratique française.

A partir de ces données, un comité éditorial a été constitué pour en extraire les aspects les plus pertinents pour les personnes âgées.

Résultats

A partir de la base LPD sur la période étudiée, 602 445 patients ont été identifiés avec une hyperkaliémie à partir soit du taux de kaliémie renseigné par le médecin généraliste, soit par le diagnostic posé par le médecin généraliste, soit par la prescription d'un traitement par résine. Ces patients avaient en moyenne 70 ans avec une répartition suivante : 8,6 % ayant moins de 50 ans, 48,5 % entre 50 et 75 ans, 26,1 % entre 76 et 85 ans et 16,9 % ayant plus de 86 ans.

Parmi ces patients, 89,3 % avaient au moins une mesure de kaliémie comprise entre 5,0 et 5,5 mmol/L, 15,6 % en avaient au moins une entre 5,5 mmol/L et 6 mmol/L et 0,6 % en avaient au moins une au-dessus de 6,5 mmol/L, chacun des patients ayant pu présenter plusieurs mesures dans l'année.

On observe (*tableau 1*) un écart entre le nombre d'hyperkaliémies constatées ($n = 602\,445$) et du nombre de diagnostics d'hyperkaliémie ($n = 87\,112$). La proportion d'hyperkaliémies traitées par résines à partir du diagnostic est de 52,7 %, alors qu'elle n'est que de 4,9 % à partir des hyperkaliémies observées.

Les caractéristiques des patients avec une hyperkaliémie sont décrites dans le *tableau 2*.

Les patients ayant reçu un traitement par résines ($n = 174\,769$) au cours de la période d'étude présentaient des comorbidités comme une hypertension artérielle (74,0 %), une dyslipidémie (56,3 %), une insuffisance rénale (55,2 %), du diabète (44,7 %), une maladie coronarienne telle que l'angor et l'infarctus du myocarde (23,3 %), une insuffisance cardiaque (12 %), des antécédents d'AVC/AIT (8,1 %). Plusieurs comorbidités étaient présentes chez la majorité des patients, avec en moyenne trois comorbidités identifiées pour chaque patient (*figure 1*).

Il est à noter que les deux tiers des patients recevant des résines, recevaient également des ISRAA.

L'étude des comorbidités a montré une tendance à un nombre de comorbidités plus important chez ceux recevant à la fois un traitement par résine et des ISRAA. Ainsi, les patients sous ISRAA présentaient en majorité trois pathologies (29,7 vs 26,4 %), sinon 4 (23,5 % des patients), voire 5 dans une importante proportion (14,1 % des patients vs 4 % chez les patients non traités par ISRAA), tandis que les patients non traités par ISRAA ne présentaient qu'une comorbidité pour 15 % et deux pour 24 % d'entre eux.

Tableau 1. Nombre et proportion de patients en hyperkaliémie et proportion traitée par résines en CMA septembre 2019 - Base LPD.
Table 1. Number of patients with hyperkalemia and proportion treated with CMA resins September 2019 - Base LPD.

	Nombre de patients	Pourcentage	Traités par résines
Total patients en hyperkaliémie	602 445	100,0%	
Via les taux de kaliémie	503 781	83,6 %	4,9 % ($n = 24\,824$)
]5 mmol/L - 5,5 mmol/L]	450 010	89,3 %	4,5 % ($n = 20\,430$)
]5,5 mmol/L - 6 mmol/L]	78 460	15,6 %	14,0 % ($n = 10\,963$)
]6 mmol/L - 6,5 mmol/L]	11 280	2,2 %	28,9 % ($n = 3\,262$)
]6,5 mmol/L - 7 mmol/L]	1 903	0,4 %	28,6 % ($n = 544$)
]7 mmol/L - 10 mmol/L]	997	0,2 %	22,7 % ($n = 227$)
Via le diagnostic posé par le MG	87 112	14,5 %	52,7 % ($n = 45\,934$)
Via le traitement par résine	95 039	15,8 %	

Tableau 2. Caractéristiques des patients avec hyperkaliémie (n = 602 445).**Table 2.** *Clinical characteristics of patients with hyperkalaemia (n = 602 445.)*

Age	
Age < 50 ans	8,6 %
Age 50 – 75 ans	48,5 %
Age 76 et 85 ans	26,1 %
Age ≥ 86 ans	16,9 %
Insuffisance rénale	55,2 %
Insuffisance cardiaque	12 %
Diabète	44,7 %
Hypertension	74 %
CHD	23,2 %
AVC/AIT	8,1 %
Traitement par résines	29 %
Traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) parmi les patients traités par résines	64,8 %
Dyslipidémie	56,3 %

Les comorbidités les plus retrouvées chez les patients traités par ISRAA sont l'hypertension artérielle (81,8 %), les dyslipidémies (64 %), l'insuffisance rénale (60 %) et le diabète (30 %).

Environ 16 % des patients ayant eu une hyperkaliémie ont présenté une récurrence dans l'année. Ces patients avaient plus de 75 ans dans plus de 62 % des cas. Parmi les patients traités par résine après leur premier épisode, la moitié (51,6 %) ont eu une récurrence (n = 12 820). Les hyperkaliémies récidivantes intéressent majoritairement les patients en insuffisance rénale chronique (78,6 %) ou pour 8,3 %, une insuffisance cardiaque. En outre, parmi les patients traités

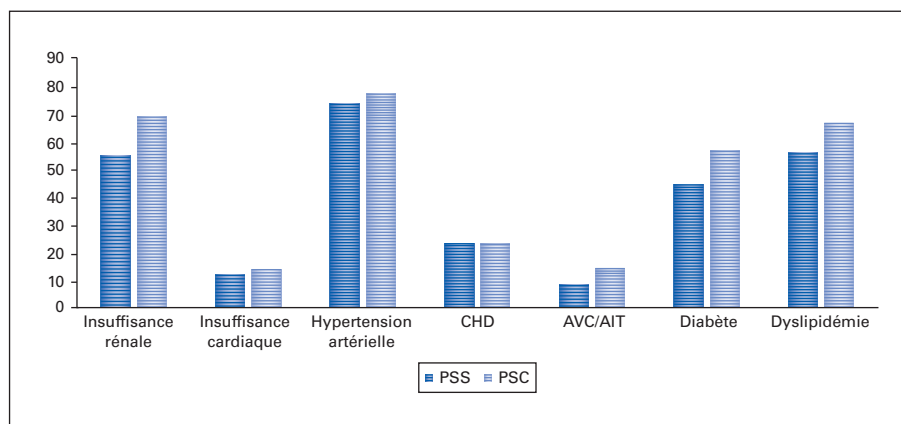
par résines et ayant eu trois épisodes d'hyperkaliémie ou plus, une proportion importante présentait des comorbidités : une insuffisance rénale (88,5 %), une hypertension artérielle (80,1 %), un diabète (48,1 %), une coronaropathie (31 %) ou une insuffisance cardiaque (19,2 %).

Discussion

L'hyperkaliémie se retrouve chez 2-3 % de la population générale [2]. L'hyperkaliémie est une complication de l'insuffisance rénale chronique dont l'évolution est fortement liée à la fonction rénale. Cela a en effet pu être observé dans l'étude avec 78,6 % des patients ayant une hyperkaliémie ayant également une insuffisance rénale chronique avec une évolution similaire. Cette proportion est supérieure à celle de 50 % rapportée dans la littérature [5].

Dans le cas de l'IC à fonction d'éjection altérée de stade III et IV, l'étude RALES a montré l'intérêt de la spironolactone, un anti-aldostérone, sur la mortalité cardiovasculaire et la diminution des hospitalisations non programmées [13]. Alors que l'étude princeps indiquait une bonne tolérance, son utilisation en vie réelle a montré un risque accru d'hyperkaliémie, ce qui impose, en particulier chez la personne âgée, une surveillance biologique au cours du traitement [14].

Au cours du traitement de l'insuffisance cardiaque avec la fonction ventriculaire gauche altérée, les anti-aldostérone sont utilisés depuis l'étude RALES [13]. Au cours de cette étude, ont été comparés des patients présentant une insuffisance cardiaque à fonction ventriculaire gauche conservée sans insuffisance rénale, traitée par l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques de

**Figure 1.** Caractéristiques des patients sous résines et fréquence des comorbidités - Base LPD. PSS : polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) ; PSC : polystyrène sulfonate de calcium (Resikali®) ; CHD : coronary heart disease.**Figure 1.** *Characteristics of patients on resins and frequency of comorbidities - Base LPD.*

l'anse en fonction de la prise ou non d'un traitement par spironolactone à la dose de 25 mg par jour ou un placebo. Le résultat principal est une réduction de mortalité de 30 % dans le groupe spironolactone ainsi qu'une diminution des hospitalisations pour motif cardiaque. Il convient de rappeler que l'arrêt a été prématuré devant ces résultats très positifs, mais ce qui a réduit la durée de cette étude. Dans ce contexte d'une durée de deux ans, on constatait 8 % d'arrêts dans le groupe traité, principalement à cause de gynécomastie, de douleurs mammaires. Il n'y a pas de survenue d'hyperkaliémie sévère de manière plus fréquente dans le groupe traité. Dans une seconde étude [15] a été utilisé un autre inhibiteur de l'aldostérone (éplérénone), chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche et une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde. Après un suivi moyen de 16 mois, on constatait également une réduction de mortalité dans cette étude, mais les hyperkaliémies graves étaient plus fréquentes dans le groupe traité par inhibiteurs de l'aldostérone. La réduction de mortalité est également observée chez des sujets présentant une insuffisance cardiaque modérée (NYHA II), mais là encore a été constatée une augmentation de la prévalence des hyperkaliémies sévères (11,8 vs 7,2 % ; $P < 0,001$).

Dans une étude rétrospective [16] portant sur le suivi de 396 patients présentant une insuffisance cardiaque, pendant une période moyenne de 6,9 ans, la survenue d'une hyperkaliémie imposait un arrêt des anti-aldostérone chez 10 % des patients lors de l'initiation du traitement, mais 90 % survenaient au long cours. Dans cette étude, l'arrêt des anti-aldostérone dû à une hyperkaliémie a été associé à une augmentation de la mortalité (HR : 1,77 [IC 95 % : 1,05-2,99]).

L'étude d'un large registre de 9 222 patients de 31 pays différents [17], montre une prévalence de l'hyperkaliémie de 16,6 %. L'hyperkaliémie et l'hypokaliémie étaient un risque de mortalité. De même l'arrêt de tout ISRAA ou anti-aldostérone était associé en analyse multivariée après ajustement à une augmentation de la mortalité.

Ceci indique qu'en pratique clinique et en particulier chez les patients qui ont des comorbidités, et donc chez les sujets âgés, le bénéfice observé dans les études d'introduction des anti-aldostérone impose pour 10 % des patients, qu'un traitement puisse limiter les hyperkaliémies au long cours, pour bénéficier du blocage du système angiotensine-aldostérone, en termes de mortalité.

Une méta-analyse récente a été menée chez les sujets âgés de plus de 75 ans inclus dans les essais randomisés ayant évalué les antagonistes des minéralocorticoïdes (spironolactone ou éplérénone) dans les études RALES EMPHASIS-HF, et TOPCAT. Au total 4 411 sujets insuffisants

cardiaques de plus de 75 ans ont été inclus, les résultats indiquent un bénéfice significatif des antagonistes des minéralocorticoïdes pour réduire la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 26 % (hazard ratio : 0,74 ; intervalle de confiance 95 % : 0,63 à 0,86 ; $p < 0,001$) [18].

Cependant, les antagonistes des minéralocorticoïdes sont très peu utilisés en gériatrie en raison du risque d'hyperkaliémie, en particulier en cas d'association avec un IEC ou un ARA2 et/ou en cas d'insuffisance rénale. Ainsi, dans l'étude menée par la Société française de gériatrie et gérontologie, la prescription des antagonistes des minéralocorticoïdes chez des insuffisants cardiaques hospitalisés en gériatrie était seulement de 10 % chez les sujets ayant une FEVG < 40 % [19].

Comme nous l'avons rappelé, les situations d'hyperkaliémie chronique imposent souvent le recours à des résines. Les deux chélateurs actuellement utilisés sont le sulfonate de polystyrène sodique (SPS/Resonium) et le sulfonate de polystyrène calcique (SPC/Sorbisterit), qui sont utilisés depuis longtemps. Ce sont des résines échangeuses d'ions qui doivent être administrées à chaque repas afin de capter le potassium dans la lumière digestive. Leurs prises, 3-4 fois par jour, doivent se faire à distance des autres traitements oraux d'au moins 6 heures, ce qui est un facteur de mauvaise observance. Leur délai d'action est situé entre 2 et 6 heures et elles sont efficaces pendant 6 à 24 heures [20]. Les effets secondaires, principalement digestifs (constipation), altèrent également l'adhérence à ces traitements [21]. Il est à noter que malgré la très large utilisation de ces échangeurs, il existe très peu d'études randomisées de bonne qualité qui renseignent sur leur efficacité. Des troubles électrolytiques comme l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie et l'hypokaliémie sont à surveiller [5]. La complication redoutée de ces traitements est la nécrose ischémique de l'intestin, devenue moins fréquente sous les nouvelles formulations contenant moins de sorbitol [21]. Tous ces éléments font que le SPS et le SPC sont réservés principalement pour le traitement à court terme de l'hyperkaliémie chez les patients avec IRC et qu'on privilégie le régime alimentaire et l'adaptation des traitements à long terme, avec une efficacité variable.

Les hyperkaliémies sont récidivantes dans 16 % des cas, avec une large présence des insuffisants rénaux avec comorbidités et des patients traités par des ISRAA. Ces patients sont plus âgés que ceux qui n'ont présenté qu'un épisode. Une étude européenne [22] a recruté 1 457 patients qui ont présenté au moins 2 hyperkaliémies en 12 mois. Ils étaient âgés de 66 ans en moyenne et présentaient des comorbidités en proportion importante : insuffisance rénale (68 %), insuffisance cardiaque (40 %), diabète (36 %),

hypertension artérielle (72 %) ; et recevaient pour 60 % d'entre eux des ISRAA. Une étude a montré que la prise en charge efficace de l'hyperkaliémie lors du premier épisode, réduit le risque d'une récurrence et diminue le risque de mortalité [23]. Ceci devrait conduire à une prise en charge active des hyperkaliémies visant une efficacité pour réduire les récurrences et leurs conséquences.

Depuis 2015, de nouveaux traitements de l'hyperkaliémie apparaissent, deux sont en phase de développement [24-26]. Il faut cependant noter que toutes les études ont été effectuées versus placebo et qu'il n'y a pas d'étude les comparant aux résines. Ces traitements pourraient modifier la prise en charge des hyperkaliémies lorsque les traitements ISRAA sont essentiels à la réduction du risque pronostique, et limiter les hyperkaliémies récurrentes.

Ainsi l'hyperkaliémie est fréquente chez les sujets de 70 ans et plus, lorsqu'ils ont une insuffisance rénale, ou une comorbidité qui imposent l'administration d'une ISRAA. Au cours de l'insuffisance cardiaque, la prescription adjointe d'anti-aldostérone qui a montré un gain en termes de mortalité et de fréquence d'hospitalisation non programmée. Les hyperkaliémies sont fréquentes dans ce contexte et

Points clés

- L'hyperkaliémie est fréquente et représente un facteur de mortalité.
- Environ la moitié des patients ont plus de 75 ans.
- L'hyperkaliémie est associée à plusieurs comorbidités.
- L'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque imposant la prise d'inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone sont les principales comorbidités associées.
- Environ 5 % des patients reçoivent des traitements par résines.

surviennent lors de prescriptions au long cours. Il se pose alors la question de la balance entre deux risques : le risque de l'hyperkaliémie chronique et celui de la perte de bénéfice avec l'arrêt des traitements inhibiteurs du SRAA.

Liens d'intérêts : O. Hanon a reçu des honoraires pour des conférences de Bayer, BMS, Pfizer, Vifor, Boehringer, Novartis, Servier, Astra Zeneca. G. Berrut a reçu des honoraires d'expertise de Bayer, Boehringer et Vifor.

Remerciements. L'accès aux données de l'étude a été possible grâce au soutien du laboratoire Vifor Pharma

Références

1. Kovesdy CP, Appel LJ, Grams ME, Gutekunst L, McCullough PA, Palmer BF. Potassium homeostasis in health and disease: a scientific workshop cosponsored by the National Kidney Foundation and the American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2017 ; 11 : 783-800.
2. Boyd-Shiwarski CR, Subramanya AR. The renal response to potassium stress: integrating past with present. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 ; 26 : 411-8.
3. Khan E, Spiers C, Khan M. The heart and potassium: a banana republic. *Acute Card Care* 2013 ; 15 : 17-24.
4. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney Int* 2018 ; 93 : 41-53.
5. Lepage L, Desforges K, Lafrance JP. New drugs to prevent and treat hyperkalemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016 ; 25 : 524-8.
6. Lin CH, Tu YF, Chiang WC, Wu SY, Chang YH, Chi CH. Electrolyte abnormalities and laboratory findings in patients with out-of-hospital cardiac arrest who have kidney disease. *Am J Emerg Med* 2013 ; 31 : 487-93.
7. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1050-60.
8. Kumar R, Kanev L, Woods SD, Brenner M, Smith B. Managing hyperkalemia in high-risk patients in long-term care. *Am J Manag Care* 2017 ; 23(2 Suppl.) : S27-36.
9. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39(2 Suppl. 1) : S1-266.
10. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, Banerjee S. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 2012 ; 109 : 1510-3.
11. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract* 2012 ; 120 : c8-16.
12. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 ; 18 : 41-7.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 709-17.
14. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 543-51.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1309-21.
16. Martens P, Kooij J, Maessen L, Dauw J, Dupont M, Mullens W. The importance of developing hyperkalaemia in heart failure during long-term follow-up. *Acta Cardiol* 2020 : 1-9.
17. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, et al. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020. doi: 10.1002/ehfj.1793 [epub].

- 18.** Ferreira JP, Rossello X, Eschali r R, McMurray JJV, Pocock S, Girerd N, *et al.* MRAs in elderly HF patients: individual patient-data meta-analysis of RALES, EMPAHIS-HF, and TOPCAT. *JACC Heart Fail* 2019 ; 7 : 1012-21.
- 19.** Bouilly C, Vidal JS, Guibert E, Ghazali FN, Pesce A, Beauplet B, *et al.* National survey on the management of heart failure in individuals over 80 years of age in French geriatric care units. *BMC Geriatr* 2019 ; 19 : 204.
- 20.** Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiomer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. *Core Evid* 2017 ; 12 : 11-24.
- 21.** Lainscak M, Vitale C, Seferovic P, Spoletini I, Cvan Trobec K, Rosano GM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiovascular drugs in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2016 ; 224 : 191-8.
- 22.** Rossignol P, Ruilope LM, Cupisti A, Ketteler M, Wheeler DC, Pignot M, *et al.* Recurrent hyperkalaemia management and use of renin-angiotensin-aldosterone system, inhibitors: a European multi-national targeted chart review. *Clin Kidney J* 2019 ; 12 : 1-6.
- 23.** Nunez J, Caballero R, Delpon E. New therapeutic approaches for the treatment of hyperkalemia in patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018 ; 32 : 99-119.
- 24.** Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D. Effect of patiomer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015 ; 314 : 151-61.
- 25.** Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 820-8.
- 26.** Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, *et al.* Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 211-21.

Copyright of Geriatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement is the property of John Libbey Eurotext Ltd. and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.

UELC complémentaire de M1-3

Semestre d'automne 2024-2025

Examen

(Question avec réponse courte)

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

- 1). Pourquoi cette étude s'intéresse-t-elle à l'apnée obstructive du sommeil (obstructive sleep apnea) ?
- 2). Pourquoi cette étude s'intéresse-t-elle à la relation entre l'apnée obstructive du sommeil et le système rénine-angiotensine ?
- 3). Indiquer l'objectif et l'hypothèse de l'étude.
- 4). Comment l'efficacité du blocage par le losartan (25-30 mg/kg/jour) a été évaluée ? Ce traitement est-il efficace ? Justifier votre réponse.
- 5). Quels sont les effets significatifs du losartan chez les animaux hypoxiques comparés aux animaux hypoxiques non traités ?
- 6). Quelle est votre conclusion à partir des résultats obtenus par losartan chez les animaux hypoxiques ?
- 7). 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.
- 8). Quelle est votre conclusion à partir des résultats de la Figure 3 ?
- 9). Le niveau de suréroxide est-il évalué chez les animaux traités par losartan ? Pourquoi ?

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-I 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

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 CaCl_2 , 1.18 NaH_2PO_4 , 1.17 MgSO_4 , 24.0 NaHCO_3 , 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 (O_2), nitrogen (N_2) and carbon dioxide (CO_2) blended to achieve a gas composition of 145 mmHg O_2 , 40 mmHg CO_2 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 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 20.0 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 1.18 NaH_2PO_4 , 24.0 NaHCO_3 , 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.

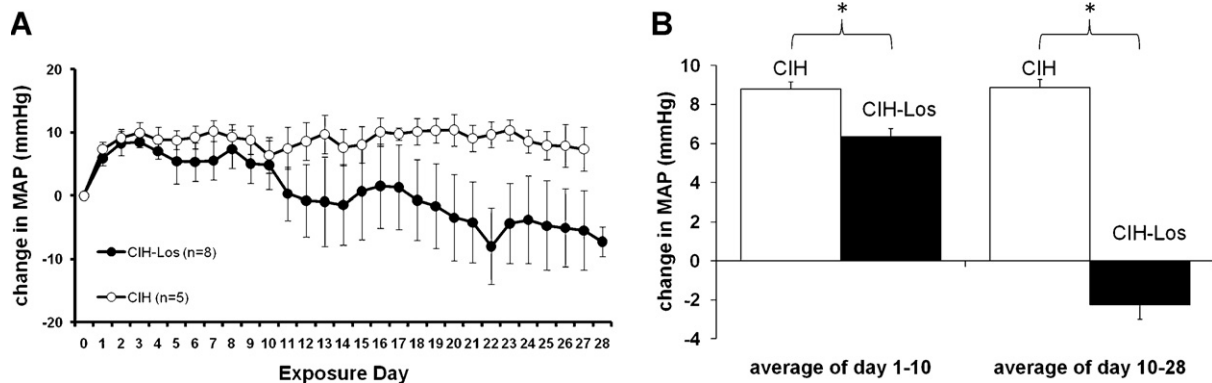


Fig. 1. Effect of CIH exposure on light cycle mean arterial pressure (MAP). Group mean values for change in MAP from the pre-exposure baseline for the entire exposure period (panel A) and for days 1–10 and days 10–28 (panel B). During the period from day 1 to day 10, MAP increased in both groups, but 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 ± 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 μg 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.

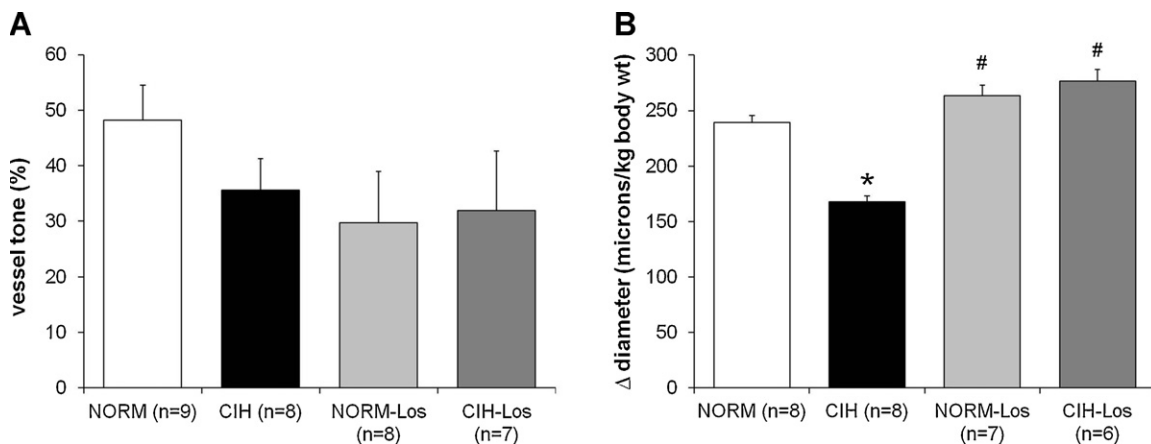


Fig. 2. Baseline vascular tone and maximal change in diameter under calcium free conditions in isolated, perfused gracilis arteries. (A) Baseline tone was not affected by CIH or by losartan. (B) CIH reduced the maximal change in vessel diameter under calcium free conditions, and this effect was abolished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

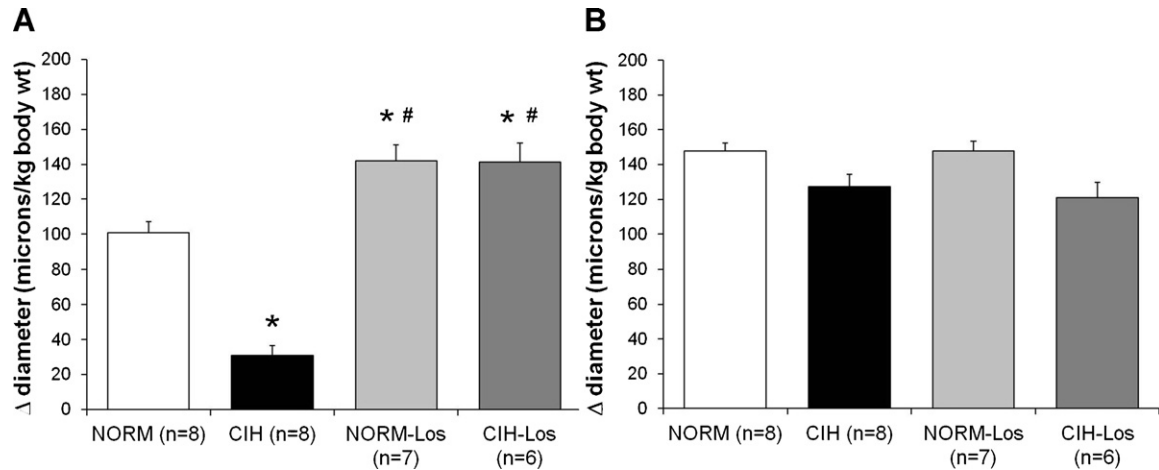


Fig. 3. Vasodilator responses to acetylcholine (10^{-6} M) and sodium nitroprusside (10^{-4} M) in isolated, perfused gracilis arteries. (A) The vasodilator response to acetylcholine was greatly attenuated by CIH, and this effect was prevented by losartan treatment. (B) The response to sodium nitroprusside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

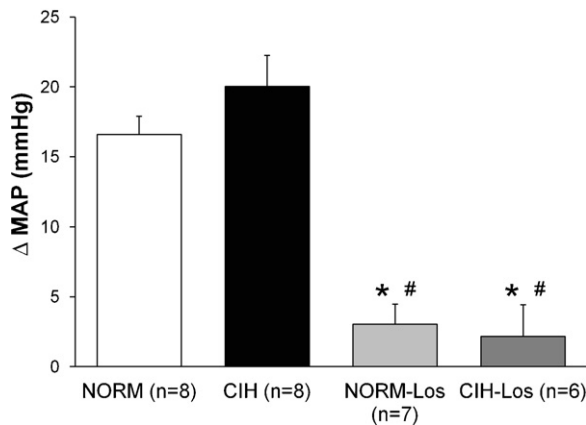


Fig. 4. Pressor responses to intravenous injections of Ang II. As expected, losartan nearly abolished the pressor responses to Ang II. Mean $\pm$ SE; * p < 0.05 vs. NORM, # p < 0.05 vs. CIH.

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 AT₁R. In addition, we have demonstrated, in vascular tissue, an increase in the ratio of AT₁R to AT₂R. These findings could explain, at least in part, the importance of AT₁R

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 AT₁R 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 AT₁R 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 AT₁R 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

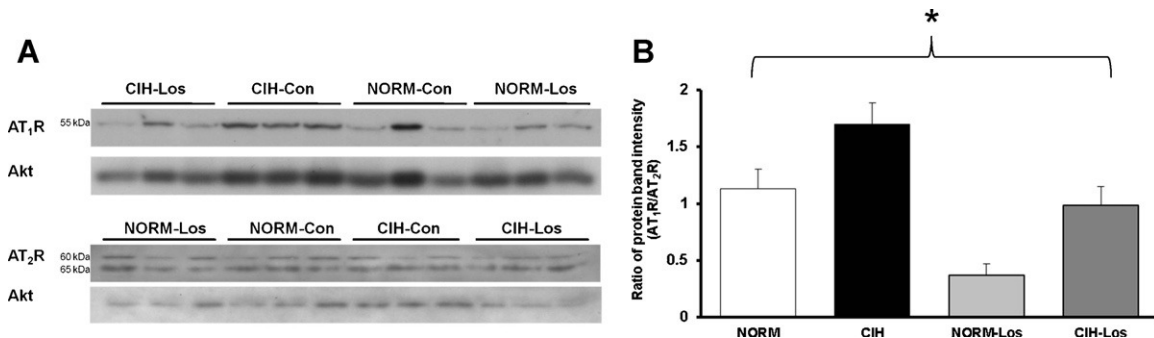


Fig. 5. Ang II receptor subtype expression in saphenous arteries. (A) Representative western blots of Ang II type I (AT₁R) and II (AT₂R) receptor and Akt protein expression in saphenous arteries. (B) AT₁R and AT₂R expression were normalized to Akt expression and expressed as a ratio (AT₁R/AT₂R) to compare differences in expression between experimental groups. CIH significantly increased the AT₁R/AT₂R 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 (Schiffman, 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 CO₂ 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 AT₁R plays an important role in the impairment of vascular endothelial

function caused by CIH. We also report that CIH elicits down-regulation of AT₂R and an increase in the ratio of AT₁R to AT₂R 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., Render-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.
- Imadajemu, 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., Griending, 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.

UELC M1 Complémentaire 3A (M1-3)

Semestre Automne 2024 - 2025

Examen

(Tuteur M. LO)

(Questions avec réponse courte)

Question 1 : Citez trois risques associés à une accumulation de tissu adipeux viscéral (TAV) ?

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

Question 3 : Combien de femmes obèses ont été incluses dans cette étude ? Quel est l'âge moyen et l'IMC moyen de la population étudiée ?

Question 4 : Quelles sont les pathologies exclues de cette étude ?

Question 5 : Quelles sont les conditions de prélèvement du tissu adipeux ? Quelle est la prévalence du tissu adipeux sous-cutané (TAS) et du tissu adipeux viscéral (TAV) ?

Question 6 : La dilatation artériolaire a été mesurée en l'absence et en présence de différentes substances pharmacologiques. Quelles sont les effets pharmacologiques du L-NAME (N^ω-nitro-L-arginine methyl ester), de l'INDO (indométacine) et de la PEG-CAT (polyéthylène glycol catalase) ?

Question 7 : Dans les mécanismes de vasodilatation flux-dépendante, quelles sont les principales substances libérées par les vaisseaux pour induire une dilatation des vaisseaux ?

Question 8 : En plus de mesurer la dilatation induite par le flux (DIF) et la dilatation induite par l'acétylcholine (DIAch), pourquoi les auteurs ont-ils également étudié la réponse artériolaire à la papavérine et au nitroprussiate de sodium (SNP) ?

Question 9 : Quelles sont les limitations de cette étude ? Selon vous, quels sont les points méthodologiques à améliorer ?

Abbreviations used: ACh, acetylcholine; AChID, acetylcholine-induced dilation; ANOVA, analysis of variance; BMI, body mass index; COX, cyclooxygenase; CV, cardiovascular; DBP, diastolic blood pressure; DCF-DA, dichlorodehydrofluorescein diacetate; EDCF, endothelium-derived contracting factor; EDHF, endothelial-derived hyperpolarizing factor; ET-1, endothelin-1; FID, flow-induced dilation; H₂O₂, hydrogen peroxide; HDL, high-density lipoprotein; INDO, indomethacin; LDL, low-density lipoprotein; L-NAME, N^ω-nitro-L-arginine methyl ester; MAP, mean arterial pressure; NO, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase; PAP, papavarine; PEG-CAT, polyethylene glycol catalase; PVAT, perivascular adipose tissue; ROS, reactive oxygen species; SAT, subcutaneous adipose tissue; SBP, systolic blood pressure; SNP, sodium nitroprusside; SOD, superoxide dismutase; VAT, visceral adipose tissue.

INTRODUCTION

Obesity is a major global public health concern [9,29]. It is well established that obesity is a major risk factor for premature mortality from CV diseases [1,36,40]. Several mechanisms may contribute to the increased risk of CV disease in obese individuals, including an increased inflammatory state in adipose tissue depots [6,7]. The endothelium

is a key regulator of vascular function and reduced endothelium-dependent vasodilation is an early indicator of atherosclerosis and CV disease [16]. Microvascular dysfunction can elicit an increase in peripheral resistance and altered glucose homeostasis [19]. In adipose tissue this may be an important initial step in development of CV disease among obese individuals and therefore, may be a prognostic factor for future CV events [12,17].

There is considerable heterogeneity in the risks associated with intra-abdominal adiposity. Previous studies have shown that VAT accumulation is associated with impaired endothelial function [18,43]. VAT also has a strong association with CV morbidities such as metabolic syndrome and diabetes mellitus [2,37]. The physiology of vascular function in different adipose depots in humans is not completely understood. However, our previous studies have found that the dilator mechanisms to flow in visceral adipose during CV disease appear to be similar to the coronary circulation [28,32]. Previous studies also indicate that adipose is a regulator of vascular function. For example, Farb *et al.* [7] showed that VAT appears more pro-atherogenic and exhibited reduced vasodilator reactivity to ACh compared to SAT. Further, Virdis *et al.* [44] reported that that vasodilator reactivity of visceral adipose arterioles to ACh was reduced in obese compared to lean individuals. However, potential differences in the mechanisms regulating endothelium-dependent flow-induced vasodilation between these two adipose depots in human morbid obesity remains to be elucidated. Adipose tissue has been proposed as a source of endocrine and paracrine modulation of vascular function during morbid obesity. Therefore, microvessels from the abdominal region could serve as surrogates for altered endothelial function and could help to explain the progression of early disease phenotype in this population [19,27]. The primary goals of the present study were to (i) test the hypothesis that microvascular FID and AChID are reduced in VAT compared to SAT in morbidly obese individuals, and (ii) determine the regulatory mechanisms contributing to altered vasodilator function in VAT and SAT arterioles in human morbid obesity.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

Fifty-three morbidly obese women, who underwent planned bariatric surgery, were included in the study. Written informed consent was obtained from each patient. The study protocol and procedures conformed to the standards set by the latest revision of the *Declaration of Helsinki* and were approved by the University of Illinois at Chicago Institutional Review Board. All participants were pre-menopausal between 26 and 48 years old. Volunteers were excluded if they had diabetes mellitus, cancer, and heart disease, a history of smoking, kidney disease, liver disease, gallbladder disease, rheumatoid arthritis, HIV/AIDS, inflammatory, or bowel disease. Ten patients were taking anti-hypertensive medications and seven subjects were taking medications for gastric reflux prior to surgery.

Anthropometric and Metabolic Measures

Anthropometric measurements (height, weight, BMI, and waist circumference) and blood pressure measurements were

determined before the collection of tissue biopsies and blood draws. Fasting blood samples for biochemical parameters (blood glucose, insulin levels, and lipid panels) were collected on the day of surgery.

Tissue Acquisition

Matched samples of SAT and VAT biopsies were collected from each patient during planned bariatric surgery at the University of Illinois Hospital and Health Sciences Center. SAT was obtained from the lower abdominal wall and VAT was secured from the greater omentum. Biopsies were placed in cold (4°C) 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) buffer solution. Arterioles were cleaned of fat and connective tissue and prepared for continuous measurement of internal luminal diameter.

Experimental Protocol and Microvascular Preparation

In an organ chamber, arterioles were cannulated and prepared as previously described [25]. The internal luminal diameter of each microvessel was initially measured after 30 minutes of stabilization at 60 cmH₂O and following administration of ET-1; 100–200 pM) to constrict microvessels to 30–50% of their internal luminal diameter. This was followed by reactivity measurements to flow and to ACh. Flow was produced by simultaneously changing the heights of the perfusate reservoirs in equal and opposite directions to generate a pressure gradient of $\Delta 10$, $\Delta 20$, $\Delta 40$, $\Delta 60$, and $\Delta 100$ cmH₂O. In separate experiments, dilations to ACh (10^{-9} to 10^{-4} M) were determined. FID and AChID of arterioles were measured in the absence and presence of: (i) the NOS inhibitor, nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME; 10^{-4} M), (ii) the COX inhibitor INDO (10^{-5} M), and (iii) the H₂O₂ scavenger, PEG-CAT (500 U/mL). Inhibitors were added to the external bathing solution of an organ chamber for 30 minutes prior to the application of flow or ACh. Maximal internal luminal diameter of each microvessel was determined in the presence of papaverine (10^{-4} M), at the end of each experiment. In separate experiments, dose responses to the NO donor SNP (10^{-9} to 10^{-4} M) were determined in VAT and SAT arterioles.

Fluorescence Detection of Microvascular NO and H₂O₂ Production

Vascular NO was measured using an NO Detection Kit. The non-fluorescent and cell-permeable NO detection dye reacts with NO in the presence of O₂ with high specificity, sensitivity and accuracy, yielding a water-insoluble red fluorescent product. Application of DCF-DA (2 μ M) was used to measure H₂O₂ with and without PEG-CAT and with and without flow [32]. The NO fluorescent product was excited by a 650 nm wavelength light with an emission spectrum of 670 nm and DCF-DA fluorescence was excited by a 488 nm wavelength of light with an emission spectrum

of 527 nm using a krypton/argon fluorescent microscope (Nikon eclipse 80i, Melville, NY, USA). Microvessels were cannulated and maintained at 37°C at an equilibration pressure of 60 cmH₂O for 30 minutes and then exposed to flow (pressure gradient of Δ60 cmH₂O) in the presence or absence of either L-NAME (10⁻⁴) for NO measurements or PEG-CAT (500 U/mL) for H₂O₂ measurements. Vessels were then exposed to the NO detection dye or DCF-DA dye for the final 30 minutes, rinsed in HEPES buffer, and mounted to slides for image acquisition. Acquired images were analyzed for fluorescence intensity while correcting for background auto fluorescence using NIH image software (Image J) [33].

Materials

The NO detection kit was obtained from Enzo Life Sciences (Farmingdale, NY, USA). The DCF-DA dye was obtained from Life Technologies. The remaining chemical agents were obtained from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Final molar concentrations of the agents in the organ chambers were reported. None of the pharmacological antagonists or inhibitors produced significant changes in baseline arteriolar diameter and resulted in less than a 1% change in total volume (data not shown).

Statistical Analysis

All data are expressed as mean ± SEM (except for data in Table 1 which are expressed as mean ± SD). Percent dilation was calculated as the percent change from constricted diameter to the diameter after flow or ACh with 100% representing maximal diameter usually in the presence of papaverine (10⁻⁴ M). Responses to flow and ACh were analyzed with two factor ANOVA to determine the effect of depot and treatment on flow or AChID. Significant differences were followed by Scheffe's *post hoc* analysis. To

compare the maximum intraluminal dilation to papaverine between experimental protocols, a Student's *t*-test was used. When variables were not normally distributed, the Mann–Whitney–Wilcoxon Rank Sum Test was used. Statistical significance was set to *p* < 0.05 for a two-sided test. Sigma Plot v.12 (Systat Software, Inc, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

RESULTS

Table 1 summarizes anthropometric and biochemical parameters of the study population. There were ten patients taking anti-hypertension medications and seven patients taking medications for acid reflux. There was no difference between the reactivity of blood vessels between patients taking medications and patients without prior pharmacological treatment (not shown). Therefore, all data were pooled for analysis.

Flow- and ACh-induced Dilation of Resistance Arteries from SAT and VAT

The mean internal luminal diameter was 151 ± 20 and 161 ± 13 μm for SAT and VAT (*p* = 0.5), respectively. The average ET-1 dose used to pre-constrict arterioles was similar between the two groups (SAT: 159 ± 4 pM vs. VAT: 165 ± 4 pM; *p* > 0.05). There was no statistical difference between the final constricted diameters in SAT (101.9 ± 10 μm) and VAT (89.6 ± 10 μm; *p* = 0.4). However, dilator responses to flow were blunted in VAT microvessels compared to those from SAT (Figure 1C). Similarly, VAT arterioles were less sensitive to ACh compared to those from SAT (Figure 1E). The presence of L-NAME significantly reduced FID and AChID in SAT microvessels (Figure 2A). In contrast, L-NAME had no effect on vasodilator reactivity to flow and ACh in VAT arterioles compared to baseline (Figures 2B and 3C).

Effects of COX and Catalase on Flow- and ACh-Induced Dilations

Similar to L-NAME, the COX inhibitor INDO significantly reduced FID in SAT microvessels compared to the baseline (Figure 2A). FID in the presence of both L-NAME and INDO was similar to L-NAME alone in SAT microvessels (Figure 2A). The addition of L-NAME to INDO reduced dilation at higher flow rates in SAT arterioles (Figure 2B). While there was no effect of INDO on FID in VAT microvessels, the addition of L-NAME and INDO significantly reduced the FID response in this tissue (Figure 2B). Similarly, the H₂O₂ scavenger, PEG-CAT, significantly reduced FID of SAT microvessels compared to their baseline response (Figure 4C) but did not affect impaired vasodilation in response to flow increments in VAT microvessels (Figure 4D). Treatment of microvessels from SAT with INDO or PEG-CAT

Table 1. Anthropometric, biochemical and hemodynamic measurements in study participants (*n* = 53)

	Mean ± SD
Age (years)	36 ± 6
Height (cm)	165 ± 6
Weight (kg)	133 ± 27
BMI (kg/m ²)	48 ± 10
Waist circumference	134 ± 17
Glucose (mg/dL)	87 ± 15
Triglycerides (mg/dL)	135 ± 74
Total cholesterol (mg/dL)	173 ± 28
HDL cholesterol (mg/dL)	42 ± 7
LDL cholesterol (mg/dL)	111 ± 25
SBP (mmHg)	125 ± 16
DBP (mmHg)	73 ± 11
MAP (mmHg)	91 ± 11

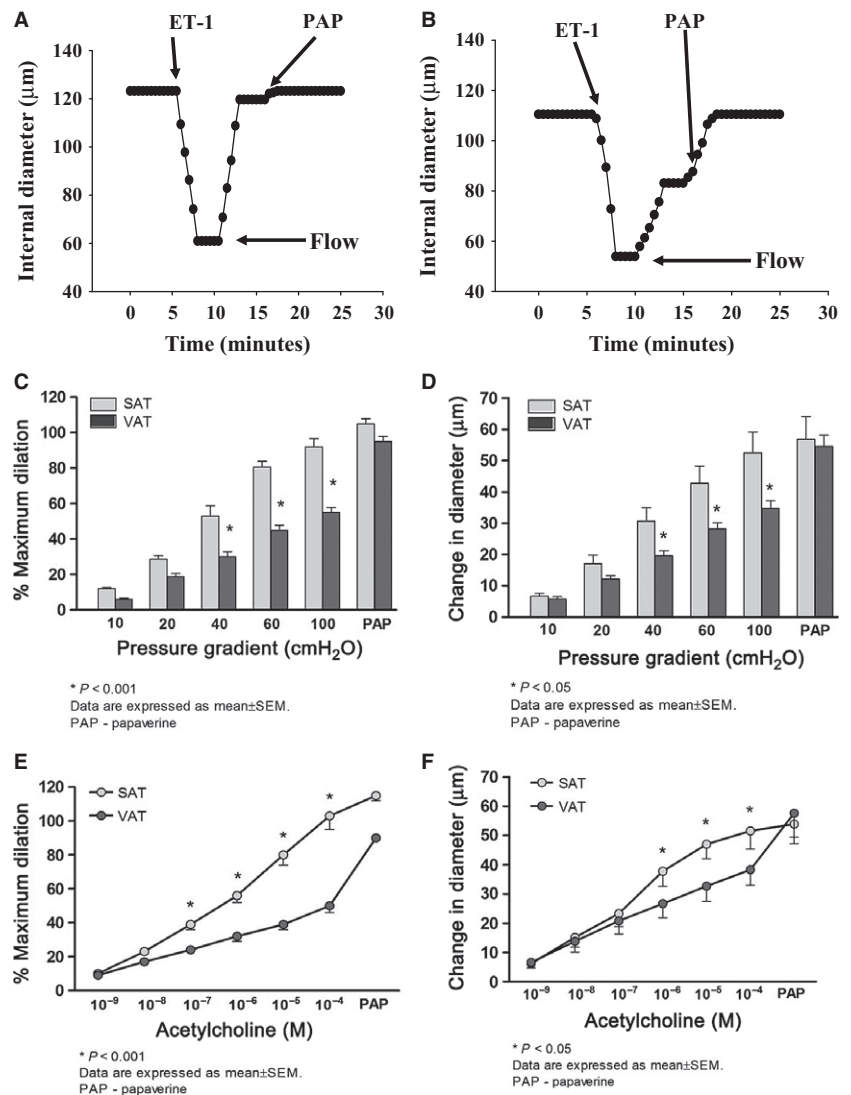


Figure 1. FID and AChID in visceral and subcutaneous of human adipose. Representative time course data showing the internal diameter changes to flow (intraluminal pressure gradient of 100 cmH₂O) in arterioles from SAT (A) and VAT (B). FID ($n = 21$) was reduced in VAT compared to SAT (C, D, $n = 21$). AChID was reduced in VAT compared to SAT (E, F, $n = 17$). There is a significant group by dose effect for flow ($p = 0.004$) and ACh ($p = 0.001$). * $p < 0.001$ SAT vs. VAT at each level of flow or ACh. PAP (10^{-4} M).

reduced AChID compared to the baseline measures (Figures 3B and 4A, respectively), while incubation of VAT microvessels with INDO or PEG-CAT did not change AChID compared to their baseline response (Figures 3C and 4B, respectively). However, the combination of L-NAME and INDO reduced AChID in VAT arterioles (data not shown).

Endothelium- Independent Dilator Responses

Figure 5 presents the dose-response curves to the endothelium-independent NO donor, SNP. Vasodilation in response to SNP of both VAT and SAT microvessels were preserved and there were no differences in responsiveness to SNP between groups.

Fluorescence Detection of NO and H₂O₂ Production

Determination of NO and H₂O₂ production in arterioles were made by fluorescence microscopy in conditions with and

without flow. In the absence of flow, NO production was lower in arterioles from VAT compared to those from SAT (Figure 6). Incubation with L-NAME reduced NO production in microvessels from SAT (vs. no L-NAME) in no flow and in intraluminal flow conditions. There was no effect of L-NAME on NO production in VAT arterioles (Figure 6). There was no effect of flow on H₂O₂ fluorescence compared to no flow conditions. However, the presence of PEG-CAT reduced H₂O₂ fluorescence in arterioles from SAT (Figure 7).

DISCUSSION

The primary findings of this study are that (i) in morbidly obese women, microvessels from VAT demonstrated reduced dilator responses to flow and ACh compared to SAT; (ii) L-NAME, INDO, and PEG-catalase reduced FID in microvessels from SAT but not in microvessels from VAT

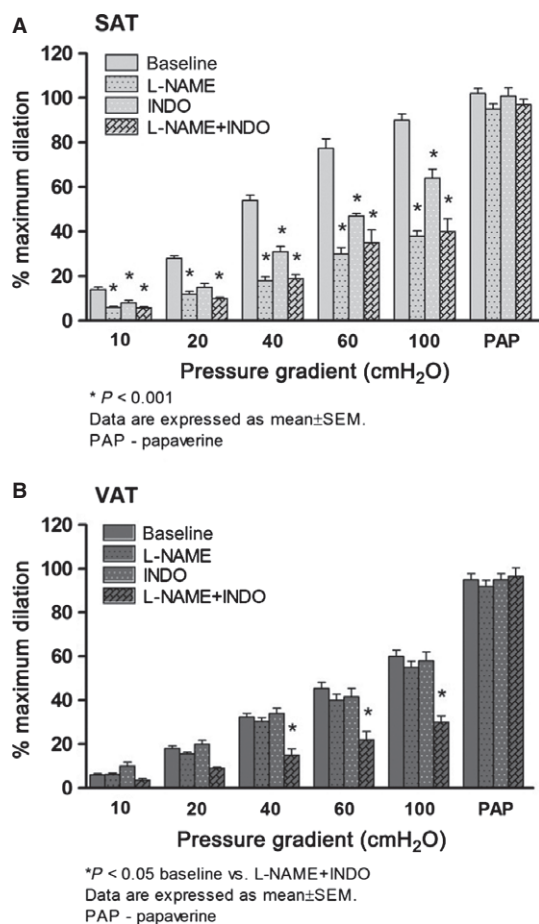


Figure 2. The effects of NOS and COX inhibition on FID in SAT and VAT arterioles. NOS inhibition with L-NAME, significantly reduced FID in SAT (A). INDO reduced FID in SAT, but had no additional effect in the presence of L-NAME (A). The presence of L-NAME or INDO had no effect on FID in VAT resistance arteries (B). However, the combination of L-NAME and INDO reduced dilation at higher flow rates in VAT vessels (B). There is a significant group by dose effect for flow ($p = 0.035$) * $p < 0.001$ baseline vs. inhibitors in SAT or VAT at each level of flow or ACh ($n = 17-21$). PAP (10^{-4} M).

of the same patients; (iii) baseline and flow-induced NO generation is lower in vessels from visceral compared to SAT, and (iv) during flow, the presence of PEG-CAT significantly reduced vascular H₂O₂ production in SAT arterioles. In addition, there was no effect of flow on H₂O₂ fluorescence compared to baseline ($p = 0.6$).

Relationship between Visceral Fat and Vascular Dysfunction

Recent studies investigating the relationship between obesity and vascular function have shown that VAT is associated with impaired endothelial function and large artery stiffness [18,30]. Romero-Corral *et al.* demonstrated that modest fat gain in healthy normal-weight individuals resulted in endothelial dysfunction and that increased VAT as opposed to

SAT, predicts such effect [37]. Consistent with our study, a previous study showed reduced endothelium-dependent, ACh-dependent vasodilation in VAT arterioles, compared to those from SAT [7]. Other studies have shown that the pro-inflammatory state and oxidative stress accompanying weight gain alters vascular function by disrupting the balance of vasoconstrictor and vasodilator agents [39]. Like previous studies, our current study showed reduced vasodilator sensitivity to ACh in VAT compared to SAT.

Numerous studies indicate that vascular dysfunction in the obese state is related to increased ROS and inflammation which play a vital role in the pathogenesis of atherosclerosis [11,20]. Postprandial lipid accumulation and peroxidation occurs in individuals with high visceral fat content [18], an effect that might be related to differences in inflammatory cytokine release from different adipose depots [31]. On the other hand, PVAT may serve as an important modulator of endothelium-dependent vasodilator mechanisms [15]. Future studies are needed to determine if PVAT may account for differences in FID between VAT and SAT and the CV disease risk associated with excess VAT in morbid obesity.

Mechanisms Mediating Vasodilator Function in Adipose Tissue

Vasodilation to flow is an important physiological regulator of tissue perfusion. The mediator of FID is vessel- and species-dependent, but typically involves the release of NO, prostaglandins (PGI₂) and/or EDHF [21,24,25]. However, this mechanism of FID has not been fully examined in adipose arterioles from obese individuals. In this study, we show that microvessel dilator sensitivity to flow is reduced in VAT compared to SAT. Moreover SAT, not VAT, dilator responses to flow are NO-dependent in morbid obesity without the presence of multiple confounding CV risk factors. Whereas obesity is associated with greater CV risk, and reduced NO-dependent vasodilation by elevating the production of ROS [44], other evidence indicates that in the presence of disease, other endothelium-derived dilator substances compensate for the lack of NO release during flow or agonist activation [28,32]. For example, we previously reported that H₂O₂ contributes to FID in visceral adipose of patients with coronary disease [32]. Viridis and colleagues reported that the SOD mimetic Tempol increased AChID in VAT arterioles of obese individuals [44]. While we do not report the effects of superoxide dismutation here, our evidence indicates that the end product of SOD activity, H₂O₂ may serve as a vasodilator during physiologic and pathologic conditions [25,26]. Consistent with these studies, we found that PEG-CAT reduces FID and H₂O₂ generation during flow in SAT arterioles (Figures 3C and 7) suggesting that H₂O₂ may contribute to dilator function in morbidly obese humans.

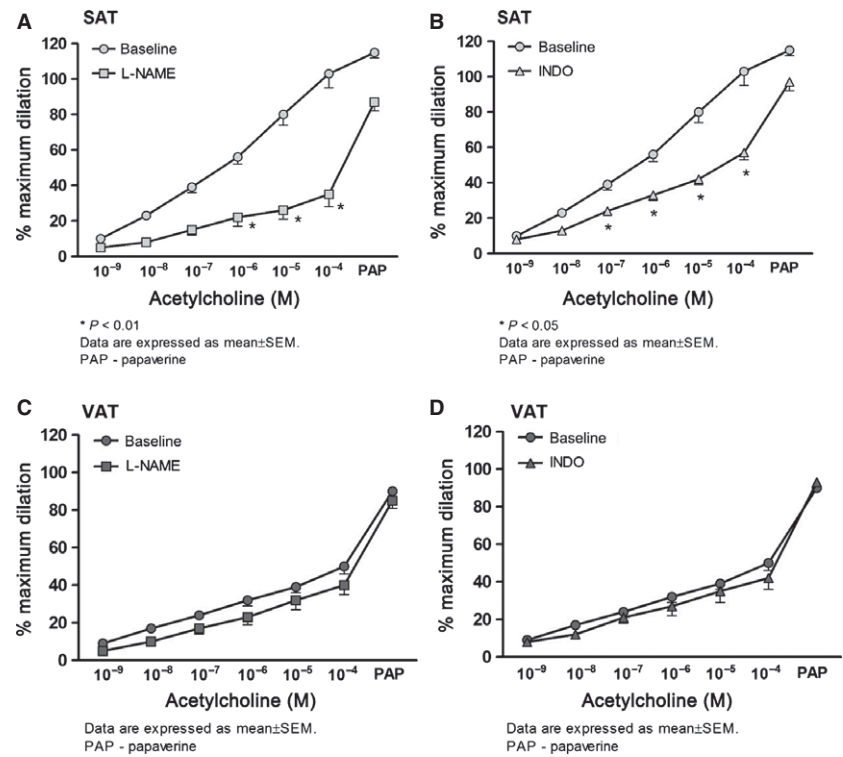


Figure 3. The effects of NOS and COX inhibition on AChID in visceral (VAT) and SAT arterioles. (C) presents the effect of NOS inhibition on AChID in VAT resistance arteries. (D) presents the effect of COX inhibition on AChID in VAT resistance arteries. In the presence of NOS, L-NAME, the AChID was reduced in SAT at 10^{-6} , 10^{-5} and 10^{-4} M doses of ACh ($n = 10$, A). COX inhibition with INDO reduced AChID of SAT resistance arteries at 10^{-7} – 10^{-4} doses of ACh ($n = 9$, B). L-NAME and INDO had no effect on AChID in VAT resistance arteries compared to baseline ($n = 10$) (C, D). PAP (10^{-4} M).

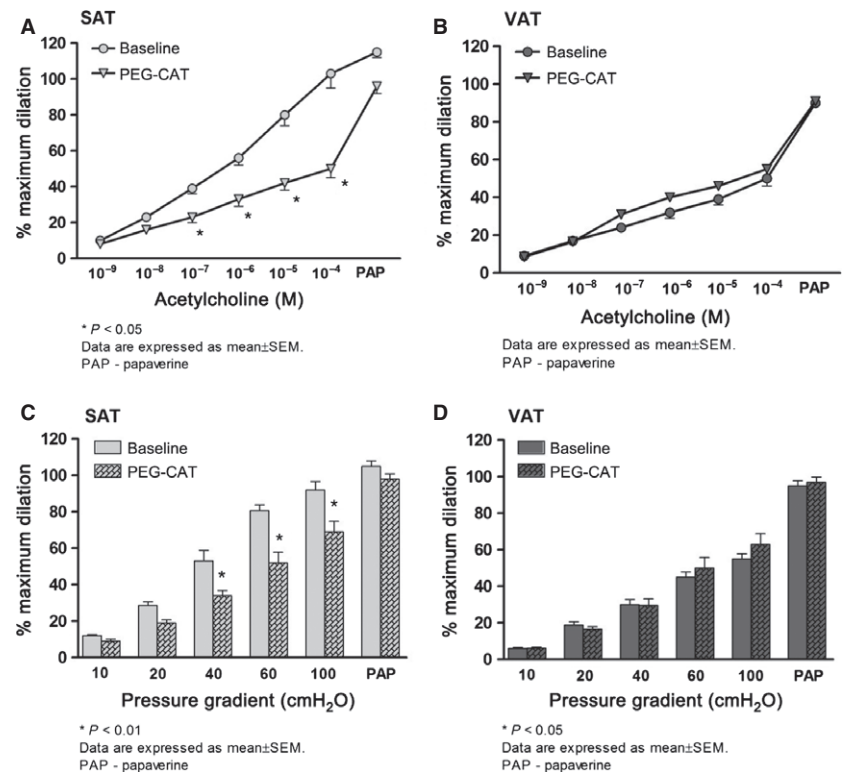


Figure 4. The effect of the PEG-CAT, on AChID in SAT arterioles (A) and in VAT arterioles (B). In the presence of PEG-CAT, AChID is reduced at 10^{-7} – 10^{-4} M doses of ACh in the vessels from SAT compared to baseline ($N = 6$). PEG-CAT has no effect on AChID in the vessels from VAT ($n = 8$; * $p < 0.05$ baseline vs PEG CAT in SAT vessels). The effects of PEG-CAT on FID in SAT resistance arteries are shown in (C). In the presence of PEG-CAT, FID of SAT resistance arteries was significantly reduced at $\Delta 40$, $\Delta 60$ and $\Delta 100$ cmH₂O compared to baseline. The effects of PEG-CAT on FID in VAT arterioles are shown in (D). The H₂O₂ scavenger PEG-CAT has no effect on FID in the vessels from VAT. PAP (10^{-4} M).

In the absence of pathology, ACh induces vasodilation through the release of endothelium-derived NO [4,5]. In the present study, the dilation of vessels to ACh from VAT is

reduced compared to SAT, showing that physiologic (flow) and pharmacologic stimulation of NOS may be altered. The results of previous studies showed greater reductions in

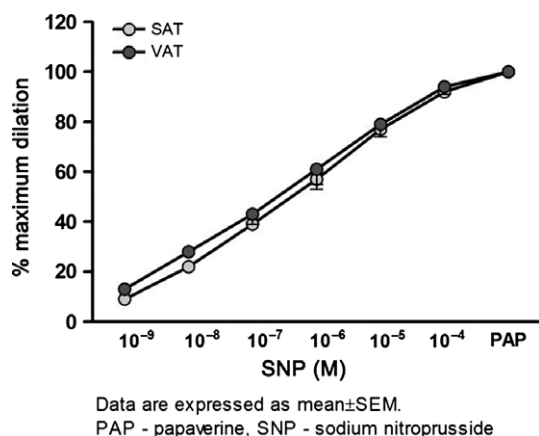


Figure 5. Vasodilator responses to incremental doses of SNP in arterioles from VAT and SAT. There are no differences between the VAT and SAT dose-response curves to SNP. PAP (10^{-4} M), ($n = 10$).

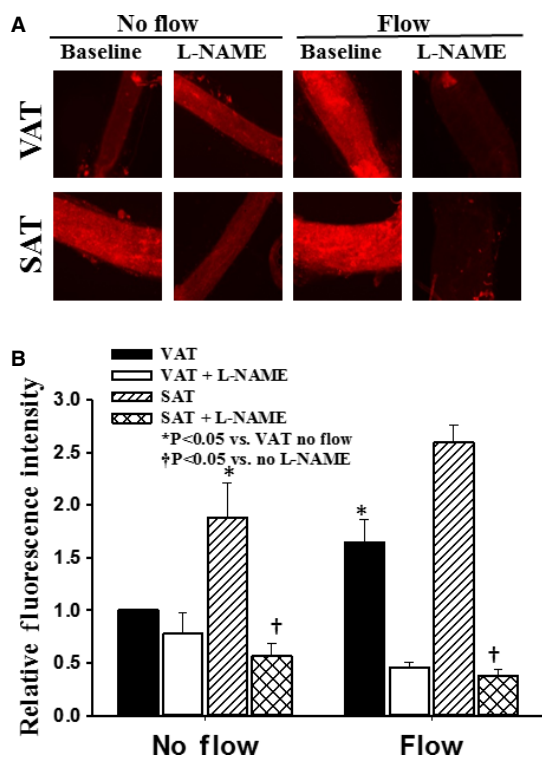


Figure 6. NO production in visceral (VAT) and SAT arterioles. Fluorescence detection of NO was determined with and without L-NAME (10^{-4} M) under no flow and after 30 minutes of intraluminal flow (pressure gradient of 60 cmH₂O). (A) shows representative images of SAT and VAT vessels under no flow and flow conditions and in the presence and absence of L-NAME. NO production was increased in SAT compared to VAT resistance arteries. (B) shows the summarized data describing the fluorescence intensity in VAT and SAT. L-NAME decreases NO production in SAT but not in VAT arterioles. $n = 6$ in each group. * $p < 0.05$ vs. visceral fat without flow. † $p < 0.05$ vs. baseline without L-NAME.

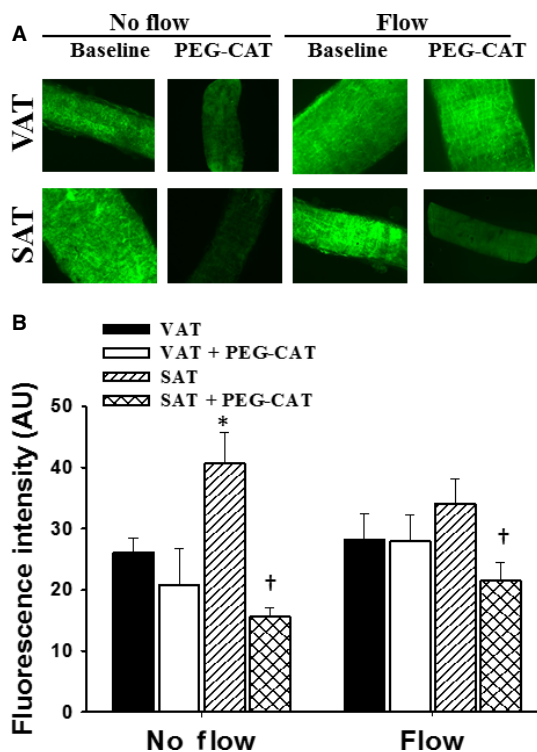


Figure 7. H₂O₂ production in visceral (VAT) and SAT arterioles. Fluorescence detection of H₂O₂ assessed by DCF-DA (2 μ M) was determined in the presence and absence of PEG-CAT under no flow and after 30 minutes of intraluminal flow (pressure gradient of 60 cmH₂O). (A) shows representative images of SAT and VAT vessels under no flow and flow conditions and in the presence and absence of (PEG-CAT, 500 U/mL). During flow, the presence of PEG-CAT significantly reduced DCF-DA fluorescence in SAT arterioles, but had no effect on DCF-DA fluorescence in VAT arterioles. There was no effect of flow on H₂O₂ production compared to baseline. (B) shows the summarized data describing the fluorescence intensity in vessels with and without flow. Data are presented as mean $\pm$ SEM. * $p < 0.05$ vs. visceral fat without flow. † $p < 0.01$ vs. baseline without PEG-CAT.

AChID from VAT than our results [7]. Given the similarity in design of the microvascular experiments from the latter study with the current study, it is possible that this difference may be due to differences in the severity of obesity and associated co-morbidities (our population was free of diabetes mellitus and dyslipidemia). We did not find that waist circumference (a common anthropometric measure of abdominal obesity) was related to the magnitude of FID in this study (data not shown). Further studies are needed to determine if the degree of obesity and/or obesity associated co-morbidities impact arteriolar sensitivity to endothelium-dependent vasodilator stimuli in adipose depots.

It is also possible that vascular PGI₂ production is altered in the obese state. Endothelial production of the superoxide anion contributes to enhanced COX expression [3]. The link between the NO and COX pathways is well established. It has been previously demonstrated that the enhanced release of

PGI₂ is NO-dependent [38]. The COX pathway may be up-regulated after sustained NOS inhibition [41,45] suggesting that PGI₂ may compensate for the loss of NO. In addition, the inhibition of NOS also augments the contribution of CYP450 metabolites to vasodilation [8], providing further evidence that EDHF may function as a compensatory mechanism when NO synthesis is impaired in obesity. INDO and catalase reduced FID in subcutaneous fat (Figures 2B and 4C), suggesting that COX enzymes are potential sources of superoxide which may be further metabolized to H₂O₂ in this tissue [10]. Taken together, these results suggest that relaxing factors (in addition to NO) may contribute to FID of SAT in morbid obesity. In contrast to SAT arterioles, VAT arterioles that exhibit impaired vasodilation in response to increment flow and ACh were not reduced in the presence of either L-NAME, PEG-catalase, or INDO alone. However, in combination, INDO and L-NAME significantly reduced FID in VAT arteriole (Figure 2B). These data may suggest that even in the reduced vasodilator state of VAT, that COX metabolites or NO may serve to compensate when either of the other vasodilator pathways is blocked.

It is possible that an EDCF (e.g., 20-hydroxy Arachidonic Acid [20-HETE] or isoprostanes) could reduce FID in VAT. For example, plasma and urinary 20-HETE and F (2)-isoprostanes were significantly elevated in the obese patients with metabolic syndrome [42]. While the exact mechanism of this depot-specific difference in vascular NO is not known. It is possible that inflammatory cytokines responsible for generating ROS are increased in VAT compared to SAT [7]. However, the data presented in Figure 7 indicated that baseline ROS (measured as H₂O₂) was higher in SAT than VAT. The explanation for this difference in ROS and NO generation between tissues is not entirely clear. The conversion of superoxide to H₂O₂ by SOD isoforms could be tissue specific and expression of SOD may be altered in obesity [35]. Previous studies have found that H₂O₂ may be increased during disease in the absence of NO [24]. However, other data suggest that H₂O₂ is a stimulus for exercise-induced endothelial nitric oxide synthase expression [22] and that H₂O₂ increases NO generation in endothelial cells [46]. Taken together with our data, it is possible that H₂O₂ serves to maintain NO generation and endothelium-dependent vasodilation in subcutaneous microcirculation but that this mechanism is absent in visceral microcirculation during human obesity.

Structural changes in small subcutaneous arteries have prognostic significance in hypertension and other CV disease [34]. In the current study, maximum dilations to papaverine tended to be reduced in VAT compared to SAT arterioles (Figure 1). This may suggest a divergence in mechanical properties between visceral and subcutaneous that might explain a reduced dilation in SAT arterioles. Others have reported increased arterial stiffness in resistance arteries of

obese adults [14]. While the present study was not designed to determine the effects of obesity on vascular stiffness and compliance that might impact vasodilator function; there was no difference in the dilation to the NO donor SNP (Figure 5). These data suggest that the differences in dilator responses to ACh and flow in SAT arterioles were not related to differences in sensitivity of the blood vessel to NO. Future studies may address any potential difference in the mechanical properties between SAT and VAT arterioles.

This study has several limitations. First, our study was limited to young, morbidly obese (BMI > 35 kg/m²) female population limiting the generalizability of the findings. Future studies will need to address the possible differences in vascular reactivity between men and women. Second, tissue was obtained from SAT and VAT biopsies during planned bariatric surgery. Therefore, it was not possible to collect longitudinal physiologic data after weight loss with this design to determine the effects of significant weight loss on visceral fat vasodilator reactivity. These findings cannot be extrapolated to individuals who are mildly or moderately overweight. Third, due to technical limitations, fluorescence measurements were not made longitudinally before and then during flow conditions making it difficult to discern the time course of H₂O₂ and NO generation. Finally, our study design did not control for menstrual cycle phase which could confound endothelial function in this population. However, we excluded patients with confounders that could alter the mechanisms or magnitude of vasodilation independent of obesity (i.e., CV disease and diabetes). Future studies to determine the effects of more moderate levels of obesity and weight loss interventions on microvascular FID appear warranted.

CONCLUSIONS

This study found that microvessels from VAT demonstrate reduced vasodilator reactivity to flow and ACh compared to SAT and that baseline and flow-induced NO generation is lower in VAT compared to SAT vessels during morbid obesity. The FID in SAT microvessels can be reduced by L-NAME, INDO, or PEG-catalase, an effect that was not observed in VAT vessels from the same patients. Other studies have found that endothelium-dependent (ACh) and independent (SNP) vasodilation in the forearm resistance arteries, but not flow mediated dilations in the brachial artery, were reduced in elderly subjects with visceral adiposity. This result suggests that alterations in microvascular function may occur prior to or in the absence of large artery vascular dysfunction [23] which may help to explain the divergent responses between vascular beds (visceral vs. subcutaneous). Taken together, the reduced FID in the visceral fat that does not extend to subcutaneous microvessels in young morbidly obese patients may be an early step in

the progression to more overt and systemic vascular dysfunction.

lation may serve as an important initial step in development of CV disease.

PERSPECTIVE

Flow-induced NO or other vasodilator metabolites in adipose tissue may represent a mechanistic link between obesity, adipose tissue accumulation, and metabolism. Decreased perfusion to the VAT may evoke inflammation and other deleterious paracrine factors associated with excess VAT accumulation [13]. Therefore, excess VAT coupled with impaired dilation to flow in the microcircu-

REFERENCES

- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2583–2589, 2004.
- Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine* 29: 109–117, 2006.
- Cosentino F, Sill JC, Katusic ZS. Role of superoxide anions in the mediation of endothelium-dependent contractions. *Hypertension* 23: 229–235, 1994.
- Dharmashankar K, Welsh A, Wang J, Kizhakekuttu TJ, Ying R, Gutterman DD, Widlansky ME. Nitric oxide synthase-dependent vasodilation of human subcutaneous arterioles correlates with noninvasive measurements of endothelial function. *Am J Hypertens* 25: 528–534, 2012.
- Erdei N, Toth A, Pasztor ET, Papp Z, Edes I, Koller A, Bagi Z. High-fat diet-induced reduction in nitric oxide-dependent arteriolar dilation in rats: role of xanthine oxidase-derived superoxide anion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H2107–H2115, 2006.
- Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 996–1003, 2007.
- Farb MG, Ganley-Leal L, Mott M, Liang Y, Ercan B, Widlansky ME, Bigornia SJ, Fiscale AJ, Apovian CM, Carmine B, et al. Arteriolar function in visceral adipose tissue is impaired in human obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32: 467–473, 2012.
- Fichtlscherer S, Dimmeler S, Breuer S, Busse R, Zeiher AM, Fleming I. Inhibition of cytochrome P450 2C9 improves endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 109: 178–183, 2004.
- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 307: 491–497, 2012.
- Fleming I, Michaelis UR, Bredenkotter D, Fisslthaler B, Dehghani F, Brandes RP, Busse R. Endothelium-derived hyperpolarizing factor synthase (Cytochrome P450 2C9) is a functionally significant source of reactive oxygen species in coronary arteries. *Circ Res* 88: 44–51, 2001.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114: 1752–1761, 2004.
- Gokce N, Keaney JF, Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 105: 1567–1572, 2002.
- Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N, Essers Y, Cleutjens JP, Konings E, Jocken JW, Cajlakovic M, Ribitsch V, Clement K, Blaak EE. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation. *Circulation* 124: 67–76, 2011.
- Grassi G, Seravalle G, Scopelliti F, Dell’Oro R, Fattori L, Quarti-Trevano F, Brambilla G, Schiffrin EL, Mancia G. Structural and functional alterations of subcutaneous small resistance arteries in severe human obesity. *Obesity (Silver Spring)* 18: 92–98, 2010.
- Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, Sonoyama K, Clancy O, Jeziorska M, Laing I, Yates AP, Pemberton PW, Malik RA, Heagerty AM. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation* 119: 1661–1670, 2009.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104: 2673–2678, 2001.
- Jambrik Z, Venneri L, Varga A, Rigo F, Borges A, Picano E. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 148: 684–689, 2004.
- Jang Y, Kim OY, Ryu HJ, Kim JY, Song SH, Ordovas JM, Lee JH. Visceral fat accumulation determines postprandial lipemic response, lipid peroxidation, DNA damage, and endothelial dysfunction in nonobese Korean men. *J Lipid Res* 44: 2356–2364, 2003.
- Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serne EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda)* 22: 252–260, 2007.
- Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 1: 248–252, 2006.
- Larsen BT, Campbell WB, Gutterman DD. Beyond vasodilatation: non-vasomotor roles of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 28: 32–38, 2007.
- Lauer N, Suvorava T, Ruther U, Jacob R, Meyer W, Harrison DG, Kojda G. Critical involvement of hydrogen peroxide in exercise-induced up-regulation of endothelial NO synthase. *Cardiovasc Res* 65: 254–262, 2005.
- Lind L, Johansson L, Hulthe J, von Below C, Ahlstrom H. Vasodilation and visceral fat in elderly subjects: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis* 194: e64–71, 2007.
- Liu Y, Bubolz AH, Mendoza S, Zhang DX, Gutterman DD. H₂O₂ is the transferrable

- factor mediating flow-induced dilation in human coronary arterioles. *Circ Res* 108: 566–573, 2011.
25. Matoba T, Shimokawa H, Kubota H, Morikawa K, Fujiki T, Kunihiro I, Mukai Y, Hirakawa Y, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries. *Biochem Biophys Res Commun* 290: 909–913, 2002.
 26. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H, Takeshita A. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 106: 1521–1530, 2000.
 27. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14: 365–369, 2007.
 28. Miura H, Bosnjak JJ, Ning G, Saito T, Miura M, Gutterman DD. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circ Res* 92: e31–e40, 2003.
 29. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA* 311: 806–814, 2014.
 30. Orr JS, Gentile CL, Davy BM, Davy KP. Large artery stiffening with weight gain in humans: role of visceral fat accumulation. *Hypertension* 51: 1519–1524, 2008.
 31. Phillips SA, Ciaraldi TP, Oh DK, Savu MK, Henry RR. Adiponectin secretion and response to pioglitazone is depot dependent in cultured human adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295: E842–E850, 2008.
 32. Phillips SA, Hatoum OA, Gutterman DD. The mechanism of flow-induced dilation in human adipose arterioles involves hydrogen peroxide during CAD. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H93–100, 2007.
 33. Rasband WS. *ImageJ*. U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, 1997–2005.
 34. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, de CC, Sleiman I, Muesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 108: 2230–2235, 2003.
 35. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 55: 928–934, 2006.
 36. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125: e2–e220, 2012.
 37. Romero-Corral A, Sert-Kunoyoshi FH, Sierra-Johnson J, Orban M, Gami A, Davison D, Singh P, Pusalavidyasagar S, Huyber C, Votruba S, Lopez-Jimenez F, Jensen MD, Somers VK. Modest visceral fat gain causes endothelial dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 56: 662–666, 2010.
 38. Salvemini D. Regulation of cyclooxygenase enzymes by nitric oxide. *Cell Mol Life Sci* 53: 576–582, 1997.
 39. Seals DR, Gates PE. Stiffening our resolve against adult weight gain. *Hypertension* 45: 175–177, 2005.
 40. Selthofer-Relatic K, Divkovic D, Radic R, Vizjak V, Selthofer R, Steiner R, Bosnjak I. Overweight - early stage of “adipokines related cardiovascular diseases”: leptin and adiponectin relation to anthropometric parameters. *Med Glas (Zenica)* 9: 198–203, 2012.
 41. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 85: 288–293, 1999.
 42. Tsai IJ, Croft KD, Puddey IB, Beilin LJ, Barden A. 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid synthesis is increased in human neutrophils and platelets by angiotensin II and endothelin-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300: H1194–1200, 2011.
 43. Vigili de Kreutzenberg S, Kiwanuka E, Tiengo A, Avogaro A. Visceral obesity is characterized by impaired nitric oxide-independent vasodilation. *Eur Heart J* 24: 1210–1215, 2003.
 44. Virdis A, Santini F, Colucci R, Duranti E, Salvetti G, Rugani I, Segnani C, Anselmino M, Bernardini N, Blandizzi C, Salvetti A, Pinchera A, Taddei S. Vascular generation of tumor necrosis factor- α reduces nitric oxide availability in small arteries from visceral fat of obese patients. *J Am Coll Cardiol* 58: 238–247, 2011.
 45. Wu Y, Huang A, Sun D, Falck JR, Koller A, Kaley G. Gender-specific compensation for the lack of NO in the mediation of flow-induced arteriolar dilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H2456–H2461, 2001.
 46. Zhou X, Yuan D, Wang M, He P. H₂O₂-induced endothelial NO production contributes to vascular cell apoptosis and increased permeability in rat venules. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304: H82–93, 2013.

UELC Complémentaire M1 – 3 tuteur Plamen KIRILOV

Questions et rubriques relatives à la publication examen écrit 08 janvier 2025

1. Quels sont les objectifs des travaux de recherche décrits dans cette publication ?
2. Qu'est-ce que le PVA ? Quelle est l'influence de sa quantité sur la granulométrie des particules gélifiées ?
3. Définir la Tgel et la Tmelt.
4. Définir les SLN et NLC.
5. Quelles sont les substances actives utilisées dans ces travaux de recherche ? Comparez-les en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques.
6. Quelle est l'influence de l'encapsulation des substances actives sur le processus de gélification ?
7. Est-ce que les dispersions des particules gélifiées présentent une stabilité physique prononcée au cours du temps ? Quels sont les facteurs qui régissent ce paramètre ?
8. Qu'est-ce que la figure 4 nous renseigne ? Explicitez vos réponses.
9. Quelle est l'influence du pH sur les profils de libération des substances actives ?
10. Quelle est l'influence de la teneur en HSA sur la libération des substances actives ?

Introduction

Hydrophobic drug formulation remains a major challenge in the pharmaceutical field. Numerous active molecules that are water insoluble are presently inescapable from the treatment of various diseases (Chattopadhyay et al., 2007; Schäfer-Korting et al., 2007; Liu *et al.*, 2008; Attama et al., 2008; Joshi and Müller, 2009; Pardeike et al., 2009). Lipid nanoparticles, usable as hydrophobic carriers, are generally emulsions of oil droplets in water or lipid matrixes characterised by a solid phase at both room and body temperature. The latter are objects organised around a solid lipid core, stabilised if necessary by surfactants (Pardeike et al., 2009). Much research has been focused particularly on solid lipid nanoparticles (SLN; Müller, 1991; Jennings and Gohla, 2001; Cavalli et al., 2002; Videira et al., 2002), nanostructured lipid carriers (Utreja et al., 1999; Jeong et al., 2000; Müller et al., 2007; Souto et al., 2007) or lipid-drug conjugates (Müller and

Olbrich, 2000; Wissing et al., 2004). These systems are also interesting by their composition since, they are generally made of lipids (triglycerides, glycerides, fatty acids and steroids), surfactants and co-surfactants (Gill et al., 1995; Lasic, 1996; Mehnert and Mäder, 2001; Bunjes and Siekmann, 2007). The particles are thus well tolerated, as the majority constitute biocompatible molecules, and numerous applications can be envisaged whatever be the administration route (Brioschi et al., 2007; Priano et al., 2007; Sarmiento et al., 2007; Liu et al., 2008; Attama and Müller-Goymann, 2008; Pardeike et al., 2009). Moreover, as far as the SLN are concerned, they are usually described as stable, easy to prepare and able to protect various drugs from degradation and to release them in a controlled way (Serpe et al., 2004; Wong et al., 2007). Thus, they have proved effective for peptide and protein loading and release (Lim et al., 2004; Wong et al., 2006a, b; Almeida and Souto, 2007). As regards the pharmacokinetic improvement of such particles, some authors have

demonstrated an increase in drug concentration at the targeted site and a reduced amount in sensitive organs (liver and kidneys) due to an altered biodistribution of the active compound and, more interestingly, a significantly higher activity (Aggarwal et al., 2009; Hamidi et al., 2009). Emulsions are unstable systems and SLN have limited loading of hydrophobic drugs. So, there is still a real demand of highly stable hydrophobic carriers with high loading capacity. In such a context, we present an original family of hydrophobic drug carriers consisting of highly stable water dispersions of organogel particles. Organogels have already been used as drug delivery systems and have proved their ability to enhance the permeation of dermal and transdermal formulations, and to sustain the release of a drug, highlighting their potential as hydrophobic reservoirs (Murdan et al., 1999; Pisal et al., 2004; Williams and Barry, 2004; Kumar and Katare Prakash, 2005; Murdan et al. 2005; Vintiloiu and Leroux, 2008). So, recently, we introduced a new type of colloidal dispersion based on nanoparticles of gelled oil (Kirilov et al., 2008, 2009a, b). The preparation process is based on the sol-gel phase transition of an organogel obtained by hot emulsification ($T^\circ > T_{gel}$) in presence of an emulsifying or stabilising agent, then cooling ($T^\circ < T_{gel}$), leading to a stable dispersion of nanoparticles in water. Organogels were previously prepared by mixing the organic liquid or oil and the low-molecular-mass organic gelator (LMOG; Weiss and Terech, 2006; Huang and Weiss, 2007; Rogers et al., 2008). Therefore, organogels are defined as semi-solid, soft materials that result from the immobilisation of an organic liquid or oil in a 3-D network by a gelator (Terech and Weiss, 1997; Abdallah and Weiss, 2000; George and Weiss, 2006; Weiss and Terech, 2006). The formation of the gel usually depends on the nature of the LMOG, its concentration, the property of the oil and the protocol for preparing the organogel. The self-assembled network formed upon cooling leads to a thermally reversible organic gel-like material characterised by a significant elasticity (Lu and Weiss, 1995; Mukkamala and Weiss, 1996).

In this study, the formulation and characterisation of electrostatically stabilised gelled oil nanoparticles will be described. In order to improve the stabilisation of such particles, a new protocol was drawn up, taking advantage of the negative charge developed at the surface of the particles after gelation. An organogel made of soya bean oil gelled with 12-hydroxystearic acid (HSA), was emulsified at high temperature ($T^\circ > T_{gel}$) in an aqueous solution containing a branched polycation, polyethyleneimine (PEI), to form stable nanoparticles of gelled oil after cooling at room temperature. The chemical structures of the different ingredients used in this study are shown in Figure 1. The loading of gelled oil nanoparticles with a hydrophobic model molecule and, consequently,

their interaction with human cells provides a proof of concept for these innovative drug delivery systems.

Materials and methods

Materials

12-Hydroxystearic acid (HSA) with a purity of 99% was obtained from Casid[®] (Caschem, NJ). Soybean oil (>95%) was obtained from Sigma-Aldrich and capric/caprylic triglycerides (55/45%) from Cognis (Milwaukee, WI, France). Branched PEI, 60 000 g/mol and Pluronic[®] F127 were provided by Sigma-Aldrich. Cell culture medium was obtained from Lonza (Braine-l'Alleud, Belgium). All other reagents, including 2,3-bis[2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilide (XTT), were purchased from Sigma-Aldrich. Distilled water was used for the preparation of the emulsions and the corresponding dispersions.

Gel preparation

Gel samples were prepared by dissolving the desired weight percentage of HSA (6–15% by weight of oil phase) in the soybean oil or capric/caprylic triglycerides. For a complete dissolution of HSA in the oil, the mixture was homogenised (75°C, 5 min) by ultrasound (Vibra Cell, Bioblock Scientific, with a titanium probe, 20 kHz, 600 W) and cooled at room temperature to form a compact, translucent gel.

Preparation of aqueous gelled nanoparticle dispersions

For all experiments, the HSA was considered as an oil additive and, consequently, its weight percentage was only based on the oil phase and not on the total weight of the dispersion. For ease of comparison between the emulsion (without HSA) and the dispersion, the percentage weights of all the other ingredients were based on the total weight without HSA. Water solutions containing the stabilising agent (PEI) were added to the previously obtained organogel. The mixture was heated to 75°C (which is above the melting temperature of the gels) for 20 min and melted to an oily layer at the surface of the solution. Then the hot mixture (75°C) was emulsified by sonication (20 kHz, 600 W) for 10 min. The emulsion formed was then cooled at room temperature, leading to the dispersion of the organogel particles.

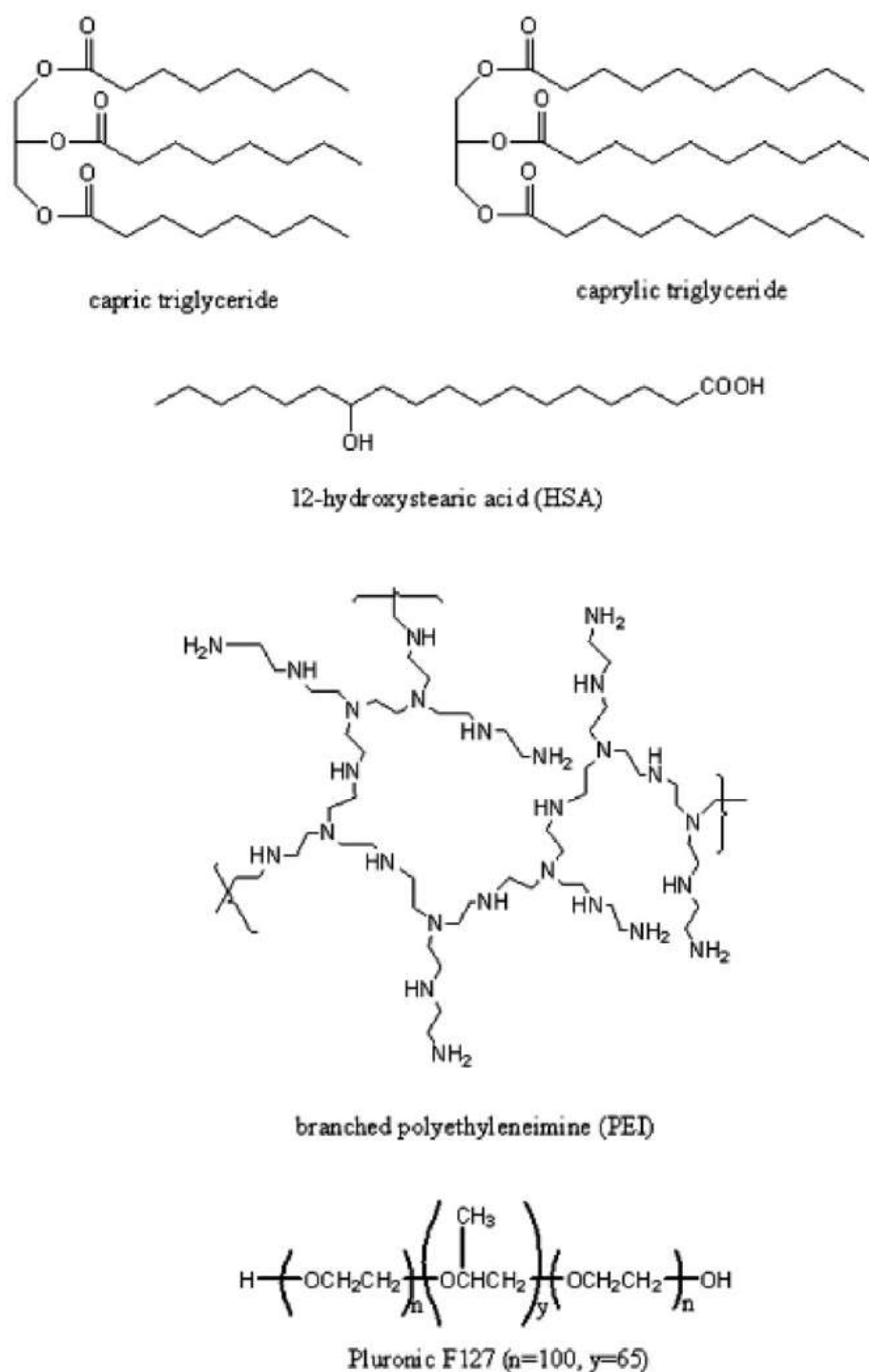


Figure 1. Chemical structures of the various components.

Nile red loading

Two protocols were tested: protocol 1, the loading with Nile red was achieved by dissolving 1 mg of the fluorescent powder in the soybean oil and the protocol was then

followed as previously described; protocol 2, Nile red was added after particle formation and 1 week of stirring at room temperature. One milligram of Nile red was loaded and the particles were dialysed

(Spectra/Por Float-A-Lyzer 10 KDa Spectrum Laboratories) 1 week before tests on cells.

Particle size and zeta potential analysis

Dynamic Light Scattering (DLS), was performed using a Malvern Instrument's Nano ZS, with a He-Ne laser (633 nm), at a scattering angle of 173° and at $25 \pm 1^\circ\text{C}$. The hydrodynamic mean diameter of the nanoparticles was determined using the software provided by Malvern Instruments. The Contin model was applied to obtain size data. All the autocorrelation function fits were checked and found to be in accordance with the experimental data. Zeta potential measurements were performed on the same apparatus, using an electrophoretic light scattering technique. All measurements were obtained from the mean of diluted samples (20 mg of the dispersion diluted into 5 mL of water). The accuracy was $\pm 10\text{ nm}$ for the mean hydrodynamic diameter and $\pm 5\text{ mV}$ for the zeta potential.

Transmission electron microscopy

The morphology of the particles was examined by transmission electron microscope (TEM; JEOL JEM-1200EX, 80 kV). Diluted samples (5 mg of the dispersion diluted in 5 mL of distilled water) were deposited on a 400 mesh carbon film copper grid for 1 min. Then, the excess sample solution was removed and samples were negatively stained with a sodium phosphotungstate solution (1 wt%, pH 7).

Fluorescence spectrophotometry

Fluorescence spectra were recorded using a Photon Technology International device equipped with a 175-W Eimac xenon lamp. The excitation wavelength was set at 555 nm and the slits were fixed at 4 nm.

Cell culture

The VA-ES-BJ cells, which are characterised by a keratinocyte-like phenotype, were obtained from Cabri (Germany) and were cultured at 2×10^5 cell/mL in Dulbecco's modified eagle medium (DMEM), 10% foetal calf serum (FCS), 2 mM glutamine, 50 IU/mL penicillin and 50 mg/mL streptomycin and 0.1 mM non-essential amino acids. The culture medium was renewed every 2 days.

Cell viability

This test was performed to determine the working concentration. Cell proliferation was determined using 2,3-bis [2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl]-2H-tetrazolium-5-carboxanilide (XTT). After 20 h of incubation, the cells were washed with 50 μL of a DMEM solution, without phenol red, containing 0.5 mg/mL of XTT and 40 $\mu\text{L/mL}$ of coenzyme Q. After 3 h of incubation, 100 μL of a 10% sodium dodecyl sulphate solution was added. The reaction was then analysed with a Polarstar Galaxy spectrophotometer (BMG Labtech, France) at a wavelength of 450 nm.

Cell internalisation

Cells were treated with Nile red loaded gelled oil nanoparticles in the cell culture medium without FCS. The analyses were then performed using Cyan ADP flow cytometry (Beckman Coulter, USA) and Leica SP2 AOTF confocal laser scanning microscopy (Leica, Germany). For the confocal laser scanning microscopy analyses, cells were allowed to adhere to Lab-Tek slides (Nunc, Germany) for 30 min at 37°C and fixed with 4% paraformaldehyde for 15 min at room temperature. After two washes, the cells were incubated with 0.5 M NH_4Cl for 15 min at room temperature and finally washed twice with PBS buffer. Slides were mounted according to the manufacturer's specifications with the Vectashield mounting medium (Cliniscience, France).

Results and discussion

Surface charge and electrostatic stabilisation

Initially, a rapid screening of some formulations was performed in order to find the best interaction between the particle and its stabilising agent (Table 1). The formulation without LMOG and/or stabilising agent was not stable. We also tried to stabilise the particles with a biocompatible uncharged polymer, Pluronic F127, which is a triblock copolymer, polyethylene oxide-polypropylene oxide-polyethylene oxide (PEO-PPO-PEO). Surprisingly, the stability of the emulsion (without HSA) or the dispersion of gelled particles was identical in terms of duration (20 days), indicating the same interaction of Pluronic F127 with the oil droplet or the gelled particle. Nevertheless, the gelled oil nanoparticles stabilised by the Pluronic F127 were also characterised by a significant negative surface charge related to the ionised carboxylic functions of the HSA fibres located at the surface of the particle. This observation was very instructive and therefore PEI, which

Table 1. Screening by DLS and zeta potential evaluation of the conditions to obtain long-term stabilised gelled nanoparticles of soya bean oil (5 wt%) at 25°C.

LMOG (wt%)	Stabilising agent (wt%)	Stability (days)	Mean hydrodynamic diameter (nm) (Polydispersity index)*	Zeta potential (mV)
-	-	<1	-	-
HSA (6)	-	<1	-	-
-	Pluronic F127 (10)	20	226 ± 20 (0.12)	-6 ± 3
HSA (6)	Pluronic F127 (10)	20	188 ± 10 (0.18)	-23 ± 6
Stearic acid (6)	PEI (1.25)	<1	-	-
-	PEI (1.25)	<1	-	-
HSA (6)	PEI (1.25)	>100	290 ± 3 (0.14)	+42 ± 3
HSA (12)	PEI (1.25)	>100	239 ± 3 (0.13)	+49 ± 3

Notes: Mean ± SD, *n* = 3.

*By DLS.

has an acceptable cytocompatibility and is widely employed, particularly for DNA transfection (Boussif et al., 1996) and cell permeabilisation (Ferrari et al., 1997), was envisaged to favour the electrostatic interactions. The results were drastically improved, with more than 100 days of stability with mean hydrodynamic diameters below 300 nm and narrowly distributed populations whatever the HSA concentration considered (6 or 12 wt%). By transmission electron microscopy or TEM (Figure 2), spherical particles were observed, surrounded by a PEI corona negatively stained with sodium phosphotungstate. The zeta potential measured as more than +40 mV confirmed the PEI corona and the electrostatic stabilisation. The importance of the negatively charged fibres of HSA at the surface of the gelled particle in the stabilisation process was also confirmed by the results obtained using stearic acid instead of 12-HSA (Table 1). Stearic acid is not an LMOG, and did not allow gelation. Stearic acid was soluble in the oil phase and did not change the surface charge of the droplet, leading to a lack of electrostatic stabilisation with the PEI. Therefore, in accordance with these results, the study was pursued using PEI as an efficient stabilising agent.

Formulation optimisation: Influence of the ingredients and their weight percentages

The influence of the ingredients on the size, the zeta potential and the stability of the gelled oil nanoparticle dispersions was first studied in terms of oil type with a fixed weight percentage of HSA and PEI. At least to optimise the formulation, we tried to find the more suited weight percentage of oil *versus* HSA and PEI in terms of stability and size. Moreover, in each case, a formulation without the LMOG was made and its stability was less than 24 h.

First, the gelled oil particles were formulated with two different non-toxic oils: soya bean oil or capric/caprylic triglycerides fixing HSA at 6 wt% and PEI at 1.25 wt%.

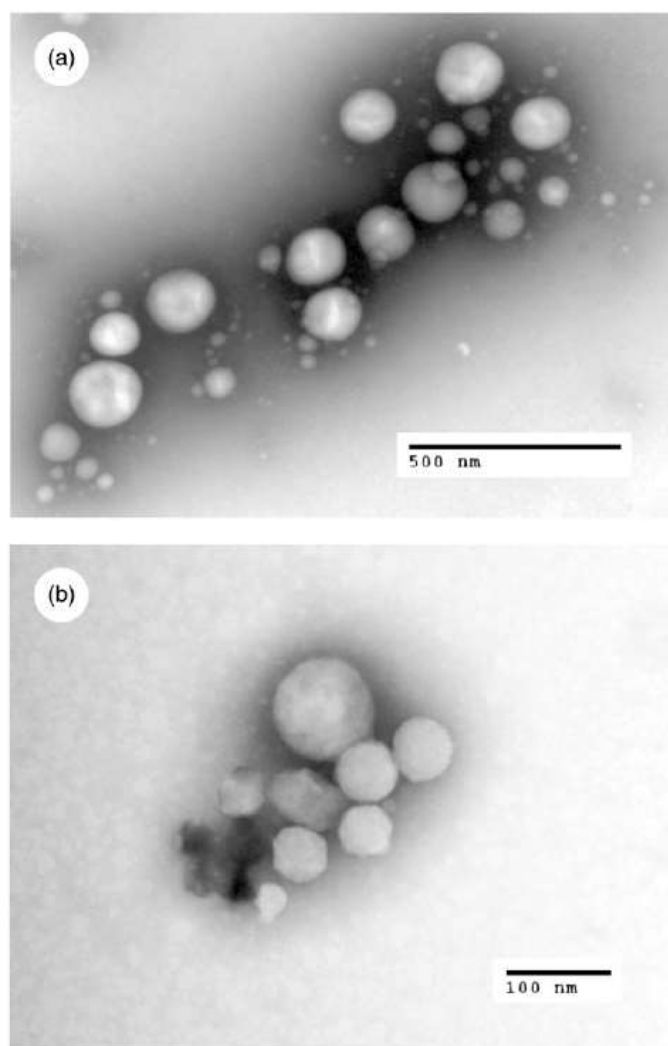


Figure 2. TEM of gelled soya bean oil nanoparticles formulated with 6 wt% (A) or 12 wt% (B) HSA and 1.25 wt% of PEI.

The particles obtained with soya bean oil were characterised by a larger mean hydrodynamic diameter than with capric/caprylic triglycerides (290 ± 3 nm *vs.* 271 ± 3 nm) and a lower zeta potential (+42 ± 3 mV *vs.*

+52 ± 3 mV). Soybean oil (60 cP) is more viscous than capric/caprylic triglycerides (24 cP) and, for the same shearing force, the resulting droplets and particles were smaller for the less viscous oil. Furthermore, with a viscous oil, the gelled particles should be more rigid, limiting the HSA fibres' mobility and probably their density at the surface of the objects. As a result, PEI interacted with less negatively charged particles, explaining the differences in zeta potential. To conclude on this part, the particles prepared with soybean oil were chosen as this oil is authorised by the Regulatory Authorities as an excipient in numerous systemic medicines.

Then, the oil concentration was varied (from 2 to 10 wt%) to optimise the formulation, fixing the PEI at 1.25 wt% and HSA at 6 wt%. For 10 wt% oil, the fixed PEI concentration at 1.25 wt% was not sufficient to stabilise the particles. Increasing the PEI concentration to 2.5 wt% led to a stable dispersion of gelled nanoparticles with a mean hydrodynamic diameter of 262 ± 3 nm, a polydispersity index of 0.14 and a zeta potential of $+36 \pm 3$ mV. Between 2 and 5 wt% of oil, we observed very similar mean hydrodynamic diameters (299 ± 3 nm at 2 wt% and 290 ± 3 nm at 5 wt%) and a decrease of the zeta potential ($+54 \pm 3$ mV at 2 wt% *vs.* $+42 \pm 3$ mV at 5 wt%). At 5 wt% of oil, there was an increase in the particle population, leading to an increase of the total specific area for the same amount of PEI. Consequently, there was less PEI per particle, decreasing the zeta potential value. In accordance with these results, the value of 5 wt% oil was fixed for the subsequent studies.

The concentration of HSA was modified from 6 to 15 wt%, fixing the PEI at 1.25 wt% and oil at 5 wt% (Figure 3). In the case of 15 wt% of HSA, the PEI was inefficient in terms of stabilisation, leading to a totally gelled sample without individualised particles. For an increase in HSA concentration, from 6 to 12 wt%, the mean hydrodynamic diameters were reduced and the zeta potentials were increased. At higher percentages of HSA, the negative charge density at the particle surface increased, leading to the better adsorption of the PEI (increase of the zeta potential values), and favouring close contact between the PEI and the HSA fibres. This process reduced the polymer corona and consequently the hydrodynamic diameters of the particles. Nevertheless, as the HSA concentration increased, the organogel network became much denser and, for a branched polymer like PEI, the interaction with HSA was increasingly difficult since PEI could not closely interact with a denser fibre surface. This was shown by the destabilisation of the sample at 15 wt% of HSA. In accordance with these results, HSA at 6 and 12 wt% was studied further.

The PEI concentration was varied between 0.25 and 2.5 wt%, fixing the oil concentration at 5 wt% and HSA at 6 wt% (Figure 3). From 0.25 to 0.625 wt%, no stabilisation

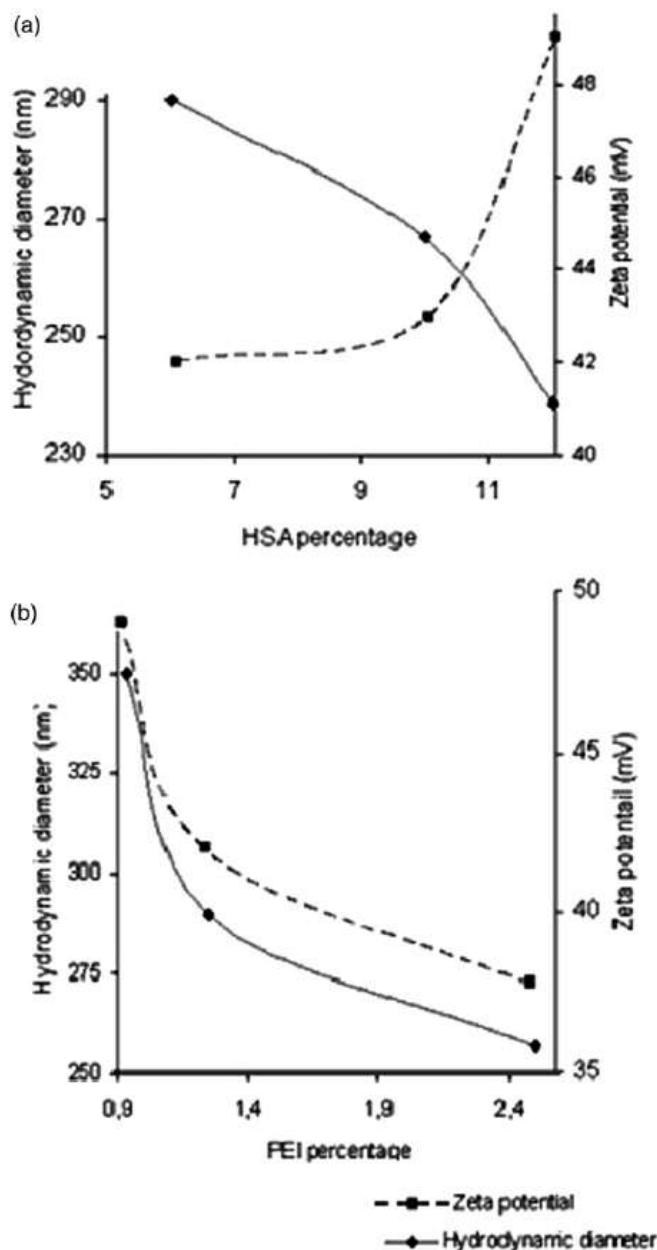


Figure 3. Variation of HSA and PEI percentages: (A) HSA percentages (with fixed oil percentage at 5 wt% and PEI percentage at 1.25 wt%); (B) PEI percentages (with fixed HSA at 6 wt% and oil percentage at 5 wt%). By DLS and zeta potential measurements at 25°C (diameter ± 10 nm and zeta potential ± 3 mV, mean $\pm$ SD, $n = 3$).

of the particles was observed, in accordance with the fact that PEI is not really an emulsifying agent able to stabilise the oil droplets, especially at low PEI concentration. At 0.94 wt% of PEI, the sample was stable for only 8 days with a mean hydrodynamic diameter of 350 nm, a polydispersity index of 0.22 and a zeta potential of +49 mV. Adding more PEI (above 1.25 wt%) led to a decrease in the particle sizes and zeta potentials, suggesting that the polymer was more and more complexed to HSA fibres. Finally, the concentration of 1.25 wt% was selected

Table 2. Influence of the cooling on the dispersions of gelled soya bean oil nanoparticles based on 5 wt% of soya bean oil, 6 wt% of HSA and 1.25 wt% of PEI.

Cooling*	Mean hydrodynamic diameter (nm)*	Polydispersity index	Zeta potential (mV)
At room temperature	290 ± 3	0.14	+42 ± 3
With cold water (5°C)	269 ± 19	0.20	+43 ± 4

Notes: Mean ± SD, $n = 3$.

*By DLS.

because it was the smallest amount of PEI that led to a highly stable dispersion of gelled oil nanoparticles (more than 100 days).

Formulation optimisation: influence of some external parameters

The influence of the cooling was studied first (Table 2) as it is known to modify the fibrous network organisation (Li et al., 2009). The emulsions were slowly cooled at room temperature or hardened using cold water (5°C). A rapid cooling diminished the mean hydrodynamic diameter of the particles slightly. As already demonstrated with HSA and an oil like benzyl benzoate, rapid cooling could lead to a loose network with short fibres (Li et al., 2009). If the fibrous scaffold is built with short fibres, their interactions lead to a contraction of the gelled particle, reducing the size without affecting the zeta potential value.

Moreover, in order to assess the concept of gelled oil nanoparticles as drug delivery systems, the influence of the pH and ionic strength on the dispersions was followed by DLS and zeta potential measurement (Table 3). After formation of the gelled oil particles, the dispersion was adjusted to various pH values using HCl. The acidification led to a decrease in the hydrodynamic diameters of the particles with very monodispersed populations (polydispersity index <0.1) and characterised by a high positive zeta potential (>+60 mV). This increase in zeta potential was explained by the protonation of the PEI. Furthermore, the acidification reduced the carboxylate form (negative charge) of the HSA fibres and, consequently, their interaction with the PEI, leading to a reduced corona and a lower hydrodynamic diameter.

In another experiment, the ionic strength of the samples was modified to gradually reach physiological strength (0.15 M). At 0.15 M and above this value, we observed total gelation of the sample, which could be explained by high charge screening due to the salt effect, avoiding the electrostatic repulsion between the gelled particles.

In another test, one drop of the dispersion was diluted in 5 mL of phosphate buffer solution (pH 7.4, ionic strength 0.15 M). The sample remained stable for more than 3 months and this high degree of stability in physiological conditions may be due to reinforced electrostatic interactions between the PEI and HSA fibres at this pH. This result is of great importance for the future application of these dispersions as drug delivery systems.

Hydrophobic reservoir

Nile red, a fluorophore, was used as the hydrophobic model drug and loaded into particles according to two preparation protocols: the molecule was either loaded in the oil phase before the gelation step (protocol 1) or after the gelled nanoparticle formation (protocol 2). The mean hydrodynamic diameters, the surface charge (Table 4) and the fluorescent spectra were measured. The loading with Nile red did not significantly modify the mean hydrodynamic diameters or the zeta potential of the particles. As far as the fluorescent characterisation was concerned and since Nile red is a solvatochromic probe (Jores et al., 2005), a spectrum was recorded using an excitation wavelength set at 555 nm. The maximum emitted wavelength was found at 600 nm, which proved that Nile red was incorporated into a hydrophobic environment (Jores et al., 2005), in our case into the gelled oil nanoparticles. Moreover, the emitted intensity was higher when Nile red was loaded before the gelation step rather than after the nanoparticle formation (4.5×10^6 vs. 2.0×10^6 arbitrary units), indicating a loading capacity of around 45%. This result demonstrates that a hydrophobic molecule can be loaded after nanoparticle formation, avoiding heating or ultrasound treatment, although the loading is lower than with direct dissolution in the oil phase before gelation. This observation is of particular interest in the case of sensitive drugs, e.g. proteins and peptides.

Cell testing

Biological experiments were performed on a VA-ES-BJ cell line, which is characterised by a keratinocyte-like phenotype. Keratinocytes were chosen as common non-phagocytic cells, to provide a proof of concept concerning the internalisation by cells of such gelled oil nanoparticles. First, the cell death was evaluated by performing a XTT test with gelled soybean oil particles prepared with 6 or 12 wt% of HSA, from concentrations of 0 to 125 µg/mL of PEI, and PEI alone as a control (Table 5). As presented in Table 5, the HSA amount had no influence on the cell death. Moreover, the cell death seemed to be induced by the PEI, mainly by its positive charge at physiological pH,

Table 3. Influence of pH and ionic strength on the dispersions of gelled soya bean oil nanoparticles based on 5 wt% of oil, 6 wt% of HSA and 1.25 wt% of PEI at 25°C.

pH	NaCl concentration (M)	Mean hydrodynamic diameter (nm)*	Polydispersity index	Zeta potential (mV)
Unchanged: 10.6	0	290 ± 3	0.14	+42 ± 3
8.3	0	274 ± 10	0.09	+64 ± 5
4.7	0	277 ± 9	0.09	+65 ± 5
Unchanged	0.05	273 ± 9	0.20	+40 ± 3
Unchanged	0.1	285 ± 6	0.19	+42 ± 3
Unchanged	≥ 0.15	Gelled sample		
7.4 (phosphate buffer solution)	0.15 (phosphate buffer solution)	207 ± 3	0.14	-

Notes: Mean ± SD, $n = 3$.

*By DLS.

Table 4. Mean hydrodynamic diameters and zeta potential values of Nile red loaded gelled oil nanoparticles at 25°C.

HSA (wt%)	Blank particles	Nile red loaded before the gelation step	Nile red loaded after nanoparticle formation
6	290 ± 3 nm* +42 ± 3 mV†	313 ± 13 nm* +42 ± 4 mV†	273 ± 4 nm* +42 ± 5 mV†
12	239 ± 3 nm* +49 ± 3 mV†	224 ± 8 nm* +43 ± 3 mV†	- -

Notes: Mean ± SD, $n = 3$.

*Mean hydrodynamic diameter (By DLS).

†Zeta potential.

Table 5. Cytotoxicity results for gelled oil nanoparticles formulated with 6 or 12 wt% HSA and PEI evaluated by XTT test.

PEI concentration (µg/mL)	1.25	6.25	12.5	125
6% HSA	0	2% ± 4	39% ± 4	95% ± 1
12% HSA	0	1% ± 5	32% ± 8	96% ± 1
Unformulated PEI	0	-	-	95% ± 1

Note: Mean ± SD, $n = 8$.

since the same behaviour was observed for the protected particles and the PEI alone. The measured cell death was fully in accordance with previously published results on other branched high-molecular-mass PEI (25 kDa; Wen et al., 2009). For the following experiments, the working concentration of particles was selected at 6.25 µg/mL of PEI (corresponding to a dilution of the formulation with 1.25 wt% PEI), which did not induce any cell death.

The study was followed by the interaction of gelled soya bean oil nanoparticles with cells using Nile red (protocol 1) as a fluorescent probe (Figure 4). The flow cytometry study showed cells becoming more granular, as indicated by an increase in the side scattering (data not shown),

suggesting the internalisation of the particles. The kinetics followed revealed a very rapid interaction between gelled oil nanoparticles and the cell membranes, indicated by marked fluorescence of Nile red after only 10 min of incubation. After 10 min, the cells were fixed on slides to be examined with confocal laser scanning microscopy and results confirmed the previous observations: an intense staining was visualised, especially around the cytoplasmic membranes. This can be explained by the high positive charge carried by the particles, favouring an interaction with the negatively charged membranes. With prolonged incubation, the fluorescence became greater (comparing 10 min and 3 h by flow cytometry). As observed by confocal laser microscopy, the staining was mainly located inside the cytoplasm, and more or less individualised into vesicles. PEI is usually used in gene delivery systems and, due to its “proton sponge effect”, this polycation had the ability to escape from the endosomes created during the cell internalisation (Akinc et al., 2005; Wen et al., 2009). This property could explain the pattern observed by confocal laser scanning microscopy after 3 h of incubation: individualised and also diffuse staining of the fluorescent probe. Nevertheless, the internalisation mechanism of such gelled particles should be more precisely studied in the future.

To conclude on this part, the gelled oil nanoparticles entrapping a hydrophobic model molecule can reach the cytoplasm rapidly without inducing any cell death.

Discussion

The present nanoparticles are semi-solid systems based on organogels, which are structured around a 3-D network immobilising an oil (Vintiloiu and Leroux, 2008). From a nanoscale point of view, gelled oil nanoparticles are therefore semi-solid but, from a molecular point of view, there is still liquid oil entrapped between LMOG fibrils. This study demonstrates that such nanoparticles could be

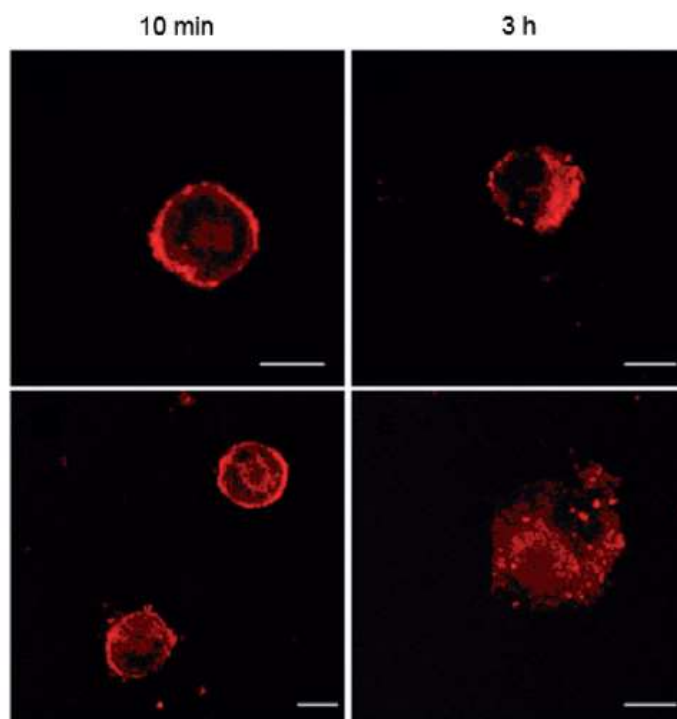
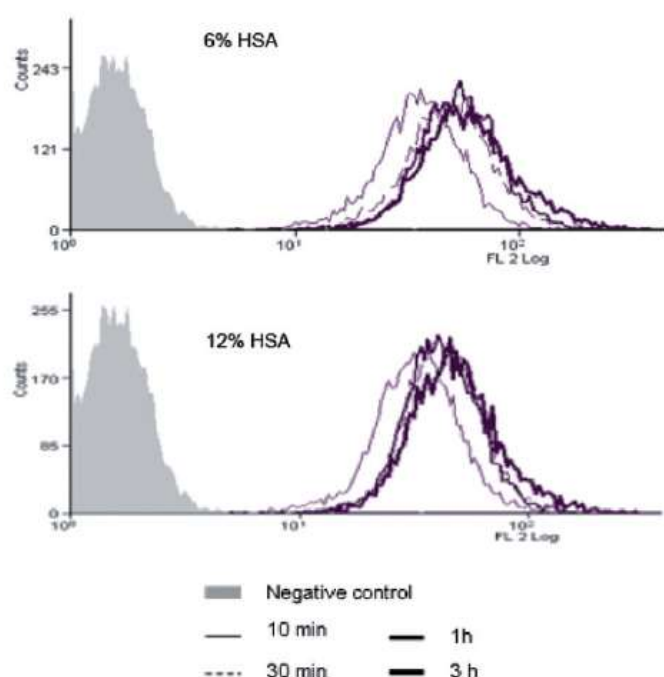


Figure 4. Flow cytometry and confocal laser scanning microscopy of VA-ES-BJ cells treated with Nile red-loaded (protocol 1) nanoparticles formulated with either 6 or 12 wt% HSA. (Scale bar is 10 μ m).

developed as hydrophobic drug delivery system. The water dispersion of gelled oil nanoparticles is formed using a simple and environmental friendly method without the use of any organic solvents. Dispersions of gelled oil nanoparticles have shown very good stability (more than 100 days). In our formulation, the high stability was brought by the oil gelation as previously described (Kirilov et al., 2008) and also by the PEI anchored through electrostatic interactions with the HSA fibres present at the surface of the gelled particles. Moreover, the electrostatic and steric stabilisation provided by the PEI corona also avoided coalescence between the particles. This branched, positively charged polymer leads to privileged interactions with cells in a biocompatible way. It gives a positive charge to the gelled particles, favouring internalisation and targeting the cytoplasm for a controlled intracellular release of the drug.

As future delivery systems, gelled oil nanoparticles have to entrap a drug and protect it up to the targeted site. In this article, only the loading of a hydrophobic model drug has been demonstrated but the encapsulation of a real hydrophobic drug has to be considered later. The nanoparticles presented in this preliminary study have no polyethyleneglycol surrounding the charged corona so they can be only used for topical treatments, as in the case of early-stage skin cancers. However, the formulation could be modified for intravenous applications using block copolymers as PEI-polyethylene glycol instead of PEI to ensure a stealth effect. In this way, hydrophobic drugs

such as anticancer molecules could be delivered. Nonetheless, sensitive drug molecules can be entrapped after the gelled particle formation, which is of particular interest for peptides or proteins.

Conclusions

We have described an original family of colloidal nanoparticle dispersions of gelled soybean oil based on an LMOG approved for cosmetic and pharmaceutical applications. Highly stable dispersions were obtained using a biocompatible polymer such as PEI, which was used as a stabilising agent. The TEM observations of stable dispersions showed spherical particles with a mean diameter of ~ 260 nm in accordance with the DLS measurements. We investigated the influence of the ingredients (oil, organic gelator and stabilising agent) and their weight percentages on the nanoparticle dispersion stability. It was demonstrated that stable dispersions could be obtained at different pH levels and in saline media, thanks to the strong electrostatic interactions between the PEI and the HSA fibres present at the surface of the gelled particles. According to the biological test results, the gelled nanoparticle formulation showed satisfactory stability and was able to entrap a hydrophobic model molecule. The gelled oil nanoparticles were found to be non-toxic for the tested cells and were able to interact rapidly with the cells, allowing nanoparticle internalisation. All these results demonstrate the interest of these gelled nanoparticles and their

dispersions for application as hydrophobic drug delivery system. In a future study, we envisage to employ the described particles to transport and release photoactive hydrophobic drugs to treat skin cancers by photodynamic therapy.

Acknowledgements

The authors gratefully thank the Toulouse RIO Imaging platform for providing the confocal laser scanning microscope imaging at our disposal, and Nacer Benmeradi (IBCG, UPS, Toulouse, France) for the TEM studies.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- Abdallah DJ, Weiss RG. Organogels and low molecular mass organic gelators. *Adv Mater*, 2000;12 (17):1237–47.
- Aggarwal P, Hall JB, McLeland CB, Dobrovolskaia MA, McNeil SE. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009;61 (6):428–37.
- Akinc A, Thomas M, Klibanov AM, Langer R. Exploring polyethylenimine-mediated DNA transfection and the proton sponge hypothesis. *J Gene Med*, 2005;7 (5):657–63.
- Almeida AJ, Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;59 (6):478–90.
- Attama AA, Müller-Goymann CC. Effect of beeswax modification on the lipid matrix and solid lipid nanoparticle crystallinity. *Colloid Surf A*, 2008;315:189–95.
- Attama AA, Reichl S, Müller-Goymann CC. Diclofenac sodium delivery to the eye: *In vitro* evaluation of novel solid lipid nanoparticle formulation using human cornea construct. *Int J Pharm*, 2008;355:307–13.
- Boussif O, Zanta MA, Behr JP. Optimized galenics improve *in vitro* gene transfer with cationic molecules up to 1000-fold. *Gene Ther*, 1996;3:1074–80.
- Brioschi A, Zenga F, Zara GP, Gasco MR, Ducati A, Mauro A. Solid lipid nanoparticles: Could they help to improve the efficacy of pharmacologic treatments for brain tumors?. *Neurol Res*, 2007;29:324–30.
- Bunjes H, Siekmann B, 2007. Manufacture, characterization and application of solid lipid nanoparticles as drug delivery system. In: Deleers M, Pathak Y, Thassu D, editors. *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. New York: Informa Healthcare. pp 213–68.
- Cavalli R, Gasco MR, Chetoni P, Burgalassi S, Saettone MF. Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *Int J Pharm*, 2002;238:241–5.
- Chattopadhyay P, Shekunov BY, Yim D, Cipolla D, Boyd B, Farr S. Production of solid lipid nanoparticle suspensions using supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE) for pulmonary delivery using the AERx system. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;6:444–53.
- Ferrari S, Moro E, Pettenazzo A, Behr JP, Zucchello F, Scarpa M. ExGen 500 is an efficient vector for gene delivery to lung epithelial cells *in vitro* and *in vivo*. *Gene Ther*, 1997;4 (10):1100–6.
- George M, Weiss RG. Molecular organogels. Soft matter comprised of low-molecular-mass organic gelators and organic liquids. *Acc Chem Res*, 2006;39:489–97.
- Gill PS, Espina BM, Muggia F, Cabrales S, Tulpule A, Esplin JA, Liebman HA, Forssen E, Ross ME, Levine AM. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol*, 1995;13:996–1003.
- Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009;60 (15):1638–49.
- Huang X, Weiss R. Molecular organogels of the sodium salt of (R)-12-hydroxystearic acid and their templated syntheses of inorganic oxides. *Tetrahedron*, 2007;63:7375–81.
- Jenning V, Gohla SH. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN®). *J Microenviron*, 2001;18:149–58.
- Jeong SY, Kwon IC, Chung H. 2000. Lipid emulsion and solid lipid nanoparticle as a gene or drug carrier. PCT Int. Appl, WO 2000006120.
- Jores K, Haberland A, Wartewig S, Mäder K, Mehnert W. Solid lipid nanoparticles (SLN) and oil-loaded SLN studied by spectrofluorometry and Raman spectroscopy. *Pharm Res*, 2005;22:1887–95.
- Joshi MD, Müller RH. Lipid nanoparticles for parenteral delivery of actives. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009;71 (2):161–72.
- Kirilov P, Franceschi-Messant S, Perez E, Rico-Lattes I, Bordat P. 2009a. WO Patent PCT/EP2007/060126.
- Kirilov P, Gauffre F, Franceschi-Messant S, Perez E, Rico-Lattes I. Rheological characterization of a new type of colloidal dispersion based on nanoparticles of gelled oil. *J Phys Chem B*, 2009b;113:11101–8.
- Kirilov P, Lukyanova L, Franceschi-Messant S, Perier V, Perez E, Rico-Lattes I. A new type of colloidal dispersions based on nanoparticles of gelled oil. *Colloids Surf A: Physicochem Eng Asp*, 2008;328:1–7.
- Kumar R, Katare Prakash O. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: A review. *AAPS PharmSciTech*, 2005;6:E298–E310.
- Lasic DD. Doxorubicin in sterically stabilized liposomes. *Nature*, 1996;380:561–2.
- Li JL, Wang RY, Liu XY, Pan HH. Nanoengineering of a biocompatible organogel by thermal processing. *J Phys Chem B*, 2009;113 (15):5011–5.
- Lim SJ, Lee MK, Kim CK. Altered chemical and biological activities of all-trans retinoic acid incorporated in solid lipid nanoparticle powders. *J Control Release*, 2004;100:53–61.
- Liu J, Gong T, Fu H, Wang C, Wang X, Chen Q, Zhang Q, He Q, Zhang Z. Solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery of insulin. *Int J Pharm*, 2008;356:333–44.
- Lu L, Weiss RG. Cholestanyl substituted quaternary ammonium salts as gelators of organic liquids. *Langmuir*, 1995;11:3630–2.
- Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001;47:165–96.
- Mukkamala R, Weiss RG. Physical gelation of organic fluids by anthraquinone – steroid-based molecules. Structural features influencing the properties of gels. *Langmuir*, 1996;12:1474–82.
- Müller RH, 1991. Colloidal carriers for controlled drug delivery and targeting – modification, characterization and *in vivo* distribution. Boca Raton: CRC Press.
- Müller RH, Olbrich C. 2000. Drug-delivery vehicle for the controlled administration of an active agent, produced from lipid matrix-medicament conjugates. PCT Int. Appl. WO 2000067800.
- Müller RH, Petersen RD, Hommoss A, Pardeike J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;59:522–30.
- Murdan S, Andrysek T, Son D. Novel gels and their dispersions – oral drug delivery systems for ciclosporin. *Int J Pharm*, 2005;300:113–24.
- Murdan S, vanden Bergh B, Gregoriadis G, Florence AT. Water-in-sorbitan monostearate organogels (water-in-oil gels). *J Pharm Sci*, 1999;88:615–9.
- Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*, 2009;366:170–84.
- Pisal S, Shelke V, Mahadik K, Kadam S. Effect of organogel components on *in vitro* nasal delivery of propranolol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*, 2004;5:E63.

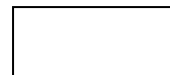
- Priano L, Esposti D, Esposti R, Castagna G, De Medici C, Frascini F, Gasco MR, Mauro A. Solid lipid nanoparticles incorporating melatonin as new model for sustained oral and transdermal delivery systems. *J Nanosci Nanotechnol*, 2007;7:3596–601.
- Rogers MA, Wright AJ, Marangoni AG. Crystalline stability of self-assembled fibrillar networks of 12-hydroxystearic acid in edible oils. *Food Res Int*, 2008;41:1026–34.
- Sarmiento B, Martins S, Ferreira D, Souto EB. Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomed*, 2007;2:743–9.
- Schäfer-Korting M, Mehnert W, Korting HC. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;59:427–43.
- Serpe L, Catalano MG, Cavalli R, Ugazio E, Bosco O, Canaparo R, Muntoni E, Frairia R, Gasco MR, Eandi M, Zara GP. Cytotoxicity of anticancer drugs incorporated in solid lipid nanoparticles on HT-29 colorectal cancer cell line. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004;58:673–80.
- Souto EB, Almeida AJ, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN®, NLC®) for cutaneous drug delivery: Structure, protection and skin effects. *J Biomed Nanotechnol*, 2007;3:317–31.
- Terech P, Weiss RG. Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels. *Chem Rev*, 1997;97 (8):3133–60.
- Utreja S, Khopade AJ, Jain NK. Lipoprotein-mimicking biovectorized systems for methotrexate delivery. *Pharm Acta Helv*, 1999;73:275–9.
- Videira MA, Botelho MF, Santos AC, Gouveia LF, Pedrosa De Lima JJ, Almeida AJ. Lymphatic uptake of pulmonary delivered radiolabelled solid lipid nanoparticles. *J Drug Target*, 2002;8:607–13.
- Vintiloiu A, Leroux JC. Organogels and their use in drug delivery – a review. *J Control Release*, 2008;125 (3):179–92.
- Weiss RG, Terech P, 2006. *Molecular Gels*. Dordrecht. The Netherlands: Springer.
- Wen Y, Pan S, Luo X, Zhang X, Zhang W, Feng M. A biodegradable low molecular weight polyethylenimine derivative as low toxicity and efficient gene vector. *Bioconjug Chem*, 2009;20 (2):322–32.
- Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004;56:603–18.
- Wissing SA, Kayser O, Müller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004;56:1257–72.
- Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, Li Y, Wu XY. Chemotherapy with anti-cancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;59 (6):491–504.
- Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, Xue HY, Babakhanian K, Wu XY. A mechanistic study of enhanced doxorubicin uptake and retention in multidrug resistant breast cancer cells using a polymer-lipid hybrid nanoparticle (PLN) system. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006a;317:1372–81.
- Wong HL, Rauth AM, Bendayan R, Manias JL, Ramaswamy M, Liu Z, Erhan SZ, Wu XY. A new polymer-lipid hybrid nanoparticle, system increases cytotoxicity of doxorubicin against multidrug resistant human breast cancer cells. *Pharm Res*, 2006b;23:1574–85.



NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC COMPL M1-3**

N° de PLACE :



Réservé au
Secrétariat



EPREUVE DE UELC COMPL M1-3/M1- 5

DFGSP3 et DFASP1
Année 2024 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (1 sur 2 fascicules)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 3 questions (résumé de 250 mots en français ; 3 mots clefs en français et un titre en français)
- Des pages vierges pour composer (répondre à la liste de questions en lien avec l'article)

L'article et liste des questions en lien avec l'article sont sur fascicule séparé (fascicule 2)

Note



Nom du tuteur de l'article :

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

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 10 pages numérotées de 1 à 10

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession d'1 fascicule et de l'article + questions attachées (qui constituent le fascicule 2)

UELC COMPL M1-3 ET M1-5
Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil

1/ Rédigez un résumé en français de cet article comportant 250 mots (à renseigner dans la grille page 3)

2/ Proposez 3 mots-clefs (en français) :

3/ Proposez un titre à cet article (en français) :

	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									

Réponses aux questions concernant l'article (cf fascicule 2)

Réservé au secrétariat

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Ingénieur 5**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Ingénieur 5*

DFASP1

Année 2024/ 2025

Semestre automne

Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : **2h**, comprenant **1** fascicules

Ce fascicule **n°1** comprend :

➤ **Le sujet sur lequel il faut répondre**

Note

Calculatrice : **autorisée (tous les modèles)**

Documents 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)*

Nom de l'UE ou de la matière
UELC Ingénieur 5, Christian Jallut

Examen final de Thermodynamique de l'Ingénieur. Composer sur l'énoncé.

Durée : 2 heures – Tous documents autorisés.

I. On considère le système fonctionnant en régime stationnaire représenté figure 1.

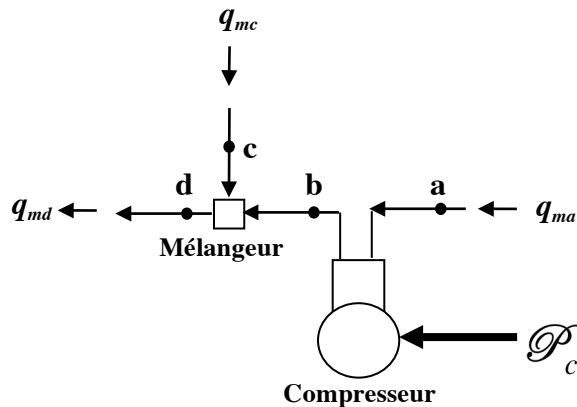


Figure 1

On comprime un flux volumique $q_{va} = 12,5 \cdot 10^{-2} \text{ m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$ de propane vapeur à partir du point d'entrée **a**. La vapeur comprimée au point **b** est ensuite mélangée à un flux de propane liquide **c** de façon à obtenir de la vapeur refroidie au point **d**. Les caractéristiques des flux sont rassemblées dans le Tableau 1. Les propriétés thermodynamiques nécessaires aux calculs demandés sont à déterminer à l'aide du diagramme P (bar) – h (kJ.kg⁻¹) du propane ci-joint. Dans ce diagramme, le volume massique v est donné en m³.kg⁻¹ et la température T en °C. Dans la zone liquide, les courbes à T constantes sont considérées comme verticales, c'est à dire qu'en première approximation, l'enthalpie massique du liquide ne dépend pas de la pression.

Flux	Etat physique	Pression (bar)	Température (°C)
a	vapeur	5	20
b	vapeur	10	70
c	liquide	10	20
d	vapeur	10	30

Tableau 1

a) On souhaite que la vitesse moyenne du propane vapeur dans la canalisation d'entrée soit $w_a = 15 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$. Cette canalisation est de section circulaire de diamètre D_a : calculer D_a .

Démarche :

Réponse : $D_a =$

b) Placer les points **a**, **b**, **c** et **d** sur le diagramme du propane.

Réponse : placement des points

c) Déterminer v_a le volume massique du propane au point **a**.

Réponse : $v_a =$

d) Calculer q_{ma} , le débit massique de propane au point **a**.

Démarche :

Réponse : $q_{ma} =$

e) En déduire q_{mb} , le débit massique de propane au point **b**.

Démarche :

Réponse : $q_{mb} =$

f) A l'aide du diagramme, déterminer h_a , h_b , h_c et h_d , les enthalpies massiques (kJ.kg^{-1}) des points **a**, **b**, **c** et **d**.

Réponse : $h_a =$ $h_b =$ $h_c =$ $h_d =$

g) Déterminer $\mathcal{P}_c$, la puissance mécanique fournie au compresseur, celui-ci fonctionnant de façon adiabatique.

Démarche :

Réponse : $\mathcal{P}_c =$

h) Exprimer le bilan de masse au niveau du mélangeur.

Réponse :

i) Exprimer le bilan d'énergie au niveau du mélangeur. Le mélangeur fonctionne de façon adiabatique et l'opération de mélange ne produit aucun échange d'énergie mécanique.

Réponse :

j) A l'aide des bilans exprimés aux questions h) et i), calculer les débits massiques q_{mc} et q_{md} .

Démarche :

Réponse : $q_{mc} =$ $q_{md} =$

II. Un problème important dans le domaine des industries chimiques ou pharmaceutiques est le choix de solvants en phase liquide. Un critère très fréquent consiste à utiliser une propriété d'un constituant appelé le paramètre de solubilité : si un solvant possède un paramètre de solubilité proche de celui d'une espèce à solubiliser (ou soluté), on conclura qu'il s'agit d'un bon solvant sur la base de ce critère. Ce paramètre de solubilité apparaît dans le modèle d'excès des solutions régulières. Pour un mélange binaire 1 (le solvant) - 2 (le soluté), ce modèle donne la relation suivante pour le coefficient d'activité du soluté :

$$\ln(\gamma_2) = \frac{v_2^*}{RT} \Phi_1^2 (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (1)$$

δ_1 et δ_2 sont les paramètres de solubilité du solvant et du soluté, v_2^* le volume molaire du soluté pur liquide et Φ_1 la fraction volumique du solvant. Dans l'article S. D. Roy, G. L. Flynn (1988), Solubility and related physicochemical properties of narcotic analgesics, *Pharmaceutical Research*, 5(9), 580 – 586, sont fournies des données concernant la solubilité de la morphine dans divers solvants : on rappelle qu'il s'agit d'une situation d'équilibre entre la morphine (le soluté, constituant 2) pure solide et une solution liquide contenant la morphine et le solvant (constituant 1).

a) Exprimer la condition d'équilibre du soluté 2 entre les deux phases.

Réponse :

b) En déduire l'expression de $\ln(\gamma_2 x_2)$ (se reporter à la section **Propriétés pour l'exercice II**).

Démarche :

Réponse : $\ln(\gamma_2 x_2) =$

c) Donner l'expression de $\ln(x_2)$ dans l'hypothèse où le modèle des solutions régulières est utilisé.

Démarche :

Réponse : $\ln(x_2) =$

d) Dans l'hypothèse où le modèle des solutions régulières s'applique, quelle condition doit satisfaire δ_1 vis à vis de δ_2 pour que la solubilité soit maximum. En déduire l'expression de $\ln(x_2^{\max})$ où $x_2^{\max}$ est la solubilité maximum. Quelle est la valeur de γ_2 dans ce cas ?

Démarche :

Réponse : $\ln(x_2^{\max}) =$ pour $\gamma_2 =$

La figure 2 représente $\ln(x_2)$ en fonction du paramètre de solubilité δ_1 de divers solvants à 35 °C. On constate que la solubilité de la morphine passe bien par un maximum.

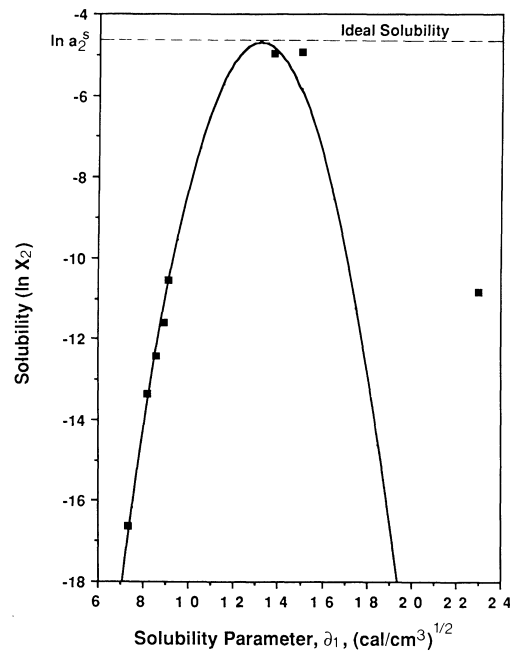


Figure 2 : solubilité de la morphine dans divers solvants à 35 °C (extraite de Roy et Flynn (1988), *Pharmaceutical Research*, 5(9), 580 – 586) : les points sont des données expérimentales et la courbe continue correspond au modèle des solutions régulières

e) A l'aide de la figure 2, évaluer δ_2 , le paramètre de solubilité de la morphine.

Réponse : $\delta_2 \approx$

f) Calculer $\ln(x_2^{id})$ où x_2^{id} est la solubilité de la morphine si elle formait une solution idéale avec le solvant à 35 °C.

Démarche :

Réponse : $\ln(x_2^{id}) =$

g) Ce résultat correspond-il à la valeur indiquée sur la figure 2 (ligne horizontale « ideal solubility ». Ne pas tenir compte de l'indication $\ln(a_2^s)$).

Réponse :

Propriétés pour l'exercice II :

- pour le soluté 2, on supposera que : $\frac{\mu_{2s}^* - \mu_{2l}^*}{RT} \approx -\frac{\Delta h_{sl,2}^*}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{sl,2}} \right)$;
- enthalpie et température de fusion de la morphine (Roy et Flynn (1988), *Pharmaceutical Research*, 5(9), 580 – 586) : $\Delta h_{sl,2}^* = 6,90 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $T_{sl,2} = 255 \text{ °C}$;
- $1 \text{ cal} = 4,18 \text{ J}$, $R = 8,314 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$.

Examen d'analyse session 1, UELC "ingénieur 1"

Jeudi 9 janvier 2025

L'examen dure 2h
Le sujet comporte 9 exercices sur 2 pages
Le polycopié de cours et la calculatrice sont autorisés
Les réponses doivent être justifiées

Exercice 1

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

$$f(x, y, z) = 2x^2yz + 3xy^2 + 2z$$

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

Calculer $\frac{dw}{dt}$ en $t = 1$ pour $x = \ln t$, $y = \cos(1 - t)$ et $z = e^{(t-1)}$

Exercice 2

Soit f la fonction de $\mathbb{R}^2$ dans $\mathbb{R}$ définie de la façon suivante :

$$f(x, y) = 2x^4 + \frac{1}{4}y^2 - 4xy + 2$$

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

Exercice 3

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

$$f(x, y, z) = \frac{2x}{z} + 4ye^{(y^2)}$$

Soit $D = \{(x, y, z) / 0 \leq x \leq 1, 0 \leq y \leq 1 \text{ et } 1 \leq z \leq 2\}$.

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

Exercice 4

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

$\vec{V} = (V_1, V_2, V_3)$ tel que

$$\begin{cases} V_1(x, y, z) &= z x^2 \\ V_2(x, y, z) &= x \ln y \\ V_3(x, y, z) &= 2y \end{cases}$$

Calculer $\overrightarrow{\text{grad}}(\text{div}(\vec{V}))$

Exercice 5

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

Soit l'équation différentielle suivante : $y'' - 4y = 2\cos(2t)$

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

Exercice 6

On souhaite calculer le volume V du demi-cylindre délimité supérieurement par la surface d'équation $f(x, y) = y(3x^2 + 4y)$ et inférieurement par le demi-disque supérieur d'équation : $x^2 + y^2 = 1$

Calculer le volume V

Exercice 7

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

Soit C la courbe constituée par les trois parties de courbes C_1 , C_2 et C_3 définies de la façon suivante :

- C_1 est la portion de parabole d'équation $y = x^2$ entre les points $(0, 0)$ et $(1, 1)$
- C_2 est le quart de cercle entre les points $(1, 1)$ et $(2, 2)$ (cercle de centre $(2, 1)$ et de rayon 1),
- C_3 est la portion de droite verticale entre les points $(2, 2)$ et $(2, 3)$

Questions :

- Représenter graphiquement le chemin C
- Calculer $\int_C f(x, y) ds$ (s étant l'abscisse curviligne)

Exercice 8

Soit les vecteurs $\vec{V}_1$ et $\vec{V}_2$ dont les composantes dans la base $(\vec{i}, \vec{j}, \vec{k})$ sont les suivantes : $\vec{V}_1 = (2; 0; 1)$ et $\vec{V}_2 = (1; 2; 0)$

- Calculer $\vec{V}_1 \cdot \vec{V}_2$
- Calculer $\vec{V}_1 \wedge \vec{V}_2$
- Soit la base $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$ définie de la façon suivante :

$$\begin{cases} \vec{u} &= 3\vec{k} \\ \vec{v} &= \vec{i} \\ \vec{w} &= 2\vec{j} \end{cases}$$

Donner les composantes de $\vec{V}_1$ dans la base $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$

Exercice 9

Soit f la fonction définie de la façon suivante :

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

Calculer $\lim_{x \rightarrow 0} f(x)$

2^{ème} année de Pharmacie, UELC Ingénieur 1
Thermodynamique
Session 1

L. Heinrich-Balard & C. Pailler-Mattei

Janvier 2025

Durée de l'examen : 2h
Le sujet comporte 3 exercices
Aucun document autorisé, toutes calculatrices autorisées
La qualité de la rédaction sera prise en compte dans la notation

Exercice 1 : Transformation cyclique d'un gaz parfait

On suppose qu'une mole d'un gaz parfait de coefficient adiabatique $\gamma = 1,4$ subit, lors d'un cycle, les transformations réversibles suivantes : détente isobare entre (1) et (2), puis compression adiabatique entre (2) et (3), compression isobare entre (3) et (4) et détente isochore entre (4) et (1).

On donne : $\vartheta_1 = 24 \text{ L}$, $p_1 = 1 \times 10^5 \text{ Pa}$, $\vartheta_2 = 2 \vartheta_1$; $p_3 = 2 p_2$, où p_i représente la pression à l'état i et ϑ_i le volume à l'état i .

On notera R la constante des gaz parfaits, telle que : $R = 8,3 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$.

- 1- Représenter ce cycle dans un diagramme de Clapeyron (**justifiez votre réponse**)
- 2- Que valent T_1 , p_2 , ϑ_2 , T_2 , p_3 , ϑ_3 , T_3 , ϑ_4 , p_4 et T_4 ?
- 3- Que vaut la variation d'énergie interne ΔU au cours de ce cycle ?
- 4- Calculer le travail échangé sur chacune des branches de ce cycle. Le travail pour chacune des transformations sera noté W_{ij} où W_{ij} représente le travail échangé au cours de la transformation ij avec $i \neq j$.
- 5- En déduire le travail total, W_T , échangé lors du cycle.
- 6- Quelle est la variation d'entropie entre les états (2) et (3) ?
- 7- Quelle est la variation d'entropie entre les états (4) et (1) ?
- 8- Quelle est la variation d'entropie au cours de ce cycle ?

Exercice 2 : Efficacité du cycle de Beau de Rochas

Le moteur à explosion a été inventé au XIX^e siècle par Beau de Rochas. Le moteur à explosion est un moteur à combustion interne dont l'allumage est commandé et

réalisé grâce à des bougies (éclateurs produisant des étincelles). Schématiquement, on fait subir à une mole de mélange (air + carburant), supposée se comporter comme un gaz parfait, un cycle constitué de deux adiabatiques et de deux isochores. Ce cycle est appelé cycle Beau de Rochas.

Le cycle Beau de Rochas est représenté sur le diagramme de Clapeyron **Fig.1**.

- AB et CD adiabatiques réversibles
- BC et DA isochores

On notera T_A , T_B , T_C et T_D les températures du système thermodynamique (air + carburant) respectivement en A, B, C et D.

1- Donner les expressions des transferts thermique Q_{BC} et Q_{DA} le long des transformations BC et DA en fonction de T_A , T_B , T_C , T_D et C_ϑ la capacité thermique à volume constant.

2- Donner l'expression de l'efficacité η de ce cycle moteur en fonction de T_A , T_B , T_C et T_D .

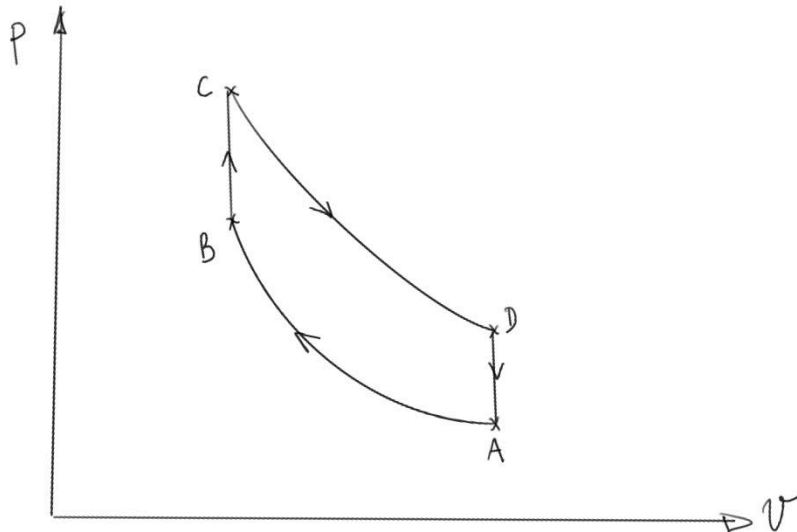


FIGURE 1 – *Diagramme de Clapeyron du cycle Beau de Rochas.*

Exercice 3 : Transformation cyclique d'une masse d'air

Soit une masse d'air m supposée se comporter comme un gaz parfait. On fait subir à cette masse d'air une transformation cyclique comme indiqué sur le diagramme de Clapeyron **Fig.2**. La pression, la température et le volume de l'air dans l'état initial (1) sont respectivement, $p_1=10^5$ Pa, $T_1=300$ K et $\vartheta_1=100$ L. La transformation de l'état (1) à l'état (2) est une compression adiabatique réversible jusqu'à la pression $p_2=10 p_1$. Entre (2) et (3) le gaz subit un refroidissement à volume constant et entre (3) et (1) il se détend de façon isotherme.

On donne la capacité thermique à pression constante du gaz $c_p=1$ kJ.kg⁻¹.K⁻¹ et $R=8,3$ J.mol⁻¹.K⁻¹.

On précise que la masse molaire du gaz est $M=29 \text{ g.mol}^{-1}$.

1- Quelle est la masse m de ce volume d'air ?

2- Calculer la température T_2 et le volume v_2 .

3- Montrer que le travail échangé entre le gaz et le milieu extérieur s'écrit sous la forme : $\frac{m}{R} \frac{R}{\gamma - 1} (T_2 - T_1)$.

On rappelle que : $\int_{x_1}^{x_2} x^n dx = \left[\frac{x^{n+1}}{n+1} \right]_{x_1}^{x_2}$

4- Calculer la variation d'énergie interne ΔU_{23} échangée par l'air entre l'état (2) et l'état (3).

5- En déduire le transfert thermique Q_{23} au courant de cette même transformation.

6- Calculer le travail W_{31} et le transfert thermique Q_{31} échangés entre l'état (3) et l'état (1).

7- En déduire le travail total W_T sur l'ensemble du cycle.

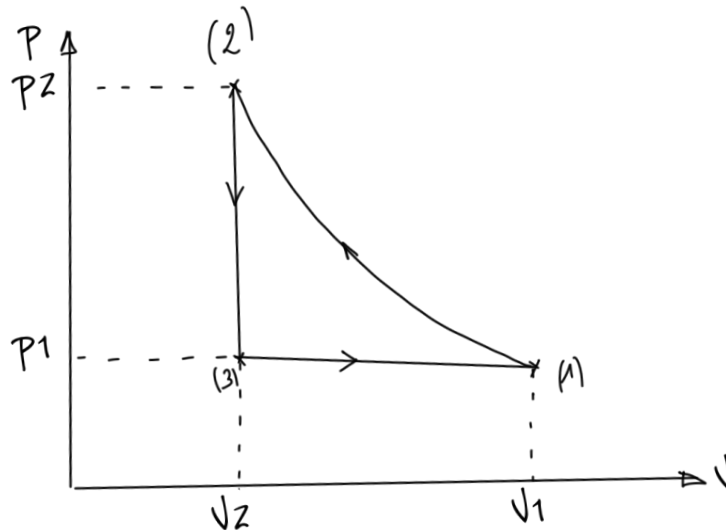


FIGURE 2 – *Diagramme de Clapeyron pour la masse d'air de masse m .*

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Actualités de la pharmacie d'officine (niv.1)*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE DFASP1
UELC ACTUALITES DE LA PHARMACIE D'OFFICINE (NIV.1)
Année 2023 / 2024

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n°1 :
TOXICOLOGIE DES PLANTES ET CHAMPIGNONS
(D. Blaha, I. Kerzaon)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 h (4 fascicules)

Ce fascicule n° 1 comprend :

7 QROC

Note

Calculatrice : NON autorisée
Documents : NON 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 4 fascicules numérotés de 1 à 4

UELC Actualités de la pharmacie d'officine (niv.1)
Responsable : Valérie Siranyan
Module : Toxicologie des plantes et champignons
Intervenants : D. Blaha, I. Kerzaon

TOXICITE DES CHAMPIGNONS

Question n° 1 : Le syndrome phalloïdien : symptômes, prise en charge du patient et citez le champignon principalement impliqués dans ce syndrome

Question n° 2 : Concernant les intoxications avec les champignons, donnez les définitions des 2 sortes de toxicités possibles (acquise et spécifique)

Question n° 3 : Concernant la prévention des risques d'intoxication, en tant que pharmacien, donnez 3 conseils important à indiquer aux ramasseurs

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Module Thérapeutiques Alternatives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE

DFASP1

UELC ACTUALITES DE LA PHARMACIE D'OFFICINE

Année 2023/ 2024

Semestre automne

Session initiale

**FASCICULE n° 2 – THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES
PHYTOTHERAPIE**

Durée de l'épreuve : 1h (4 fascicules)

Ce fascicule n°2 comprend :

➤ 3 QROCs

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule n°2 comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicules numérotés de 1 à 4

**Module Thérapeutiques Alternatives - Phytothérapie
S. Michalet**

a) Concernant les drogues végétales, quelle distinction fait-on entre une monographie publiée à l'EMA et une monographie publiée à la Pharmacopée (française ou européenne). Illustrer en donnant 3 exemples d'informations que l'on peut retrouver dans chacun de ces documents

b) Voici la composition de deux 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, de profils d'effets indésirables et de contre-indications éventuelles

c) Que signifie le terme EPS® ? Donner la signification, le procédé d'obtention, les principaux avantages et inconvénients de ce type de forme galénique

This image shows a blank 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 : **Module Thérapeutiques Alternatives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE

DFASP1

UELC ACTUALITES DE LA PHARMACIE D'OFFICINE

Année 2023/2024

Semestre automne

Session initiale

**FASCICULE n° 3 – THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES
AROMATHERAPIE**

Durée de l'épreuve : 1h (4 fascicules)

Ce fascicule n°3 comprend :

➤ 3 QROCs

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule n°3 comportait 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicules numérotés de 1 à 4

**Module Thérapeutiques Alternatives - Aromathérapie
L. Montreuil, M. Jullien**

Question 1 :

Complétez la carte d'identité de l'huile essentielle de **votre choix d'après celles vues en cours**

-Dénomination binomiale :

-Organe – Partie distillé :

-Familles biochimiques (« principes actifs ») :

-Propriétés thérapeutiques :

-Indications :

-Contre-indications et précautions d'emploi :

-Un bénéfice :

-Un risque

Question 2 :
Citez 3 risques de toxicité liés à l'usage des huiles essentielles, à court ou à long terme, en précisant le type de toxicité ainsi que la famille de molécules responsables de cet effet et une huile essentielle en contenant

This image shows a blank 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.

Question 3 :

Citez deux domaines au comptoir, dans lesquels l'aromathérapie apporte un bénéfice

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 are approximately 20 lines visible. The paper has a slight shadow on the right side, suggesting it's resting on a surface.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Actualités de l'officine niv 1*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Actualités de l'officine niveau 1*

DFASP1
Année 2023/ 2024

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : **une heure**, comprenant **4** fascicules

HOMEOPATHIE

Ce fascicule **n°4** comprend :

➤ **4 QROC**

Note

Calculatrice : non autorisée
Documents : non 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 **4** fascicules numérotés de 1 à **4***

UELC Actualités de l'officine niveau 1
M-L. ROUX

Question 1 :

Comment procède-t-on pour effectuer une dilution Hahnemanienne ?

Question 2 :

Quels sont les deux principes fondamentaux de l'Homéopathie ? En donner l'explication pour chacun.

Question 3 :

Qu'est-ce que la pathogénésie ? comment est-elle obtenue ? quelles sont les différentes classifications qui en découle ?

Question 4 :

Comment choisissez-vous la dilution d'une souche homéopathique ? citez un exemple

- 1- La(les) plante(s) avec laquelle(lesquelles), elle peut être confondue (préciser : noms français et latin, famille botanique).
- 2- Dans quelle(s) **circonstance(s)** a lieu ce type de confusion ?
- 3- Quels sont les critères botaniques permettant de distinguer ces plantes de la digitale pourpre ?
- 4- Pour la digitale pourpre :
 - a. Quelle(s) est(sont) la(les) partie(s) de la plante qui est(sont) toxique(s) ?
 - b. Quelles sont les substances incriminées ?
 - c. Et enfin, quels sont les symptômes d'intoxication à la digitale pourpre ?

[illegible]

Question n°5 :

Au mois de septembre, 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 avec des vrilles, des feuilles palmatilobées, des fleurs à 5 pétales blanchâtres et qui porte des fruits sphériques rouge mat. En ouvrant plusieurs fruits, vous constatez qu'il s'agit de baies contenant 5 graines ovoïdes aplaties.

1. De quelle plante s'agit-il ? Donnez son nom français, son nom latin et sa famille.

2. Quelles sont les substances toxiques contenues dans cette espèce végétale ?

Question n°6 :

Classez les plantes toxiques suivantes dans le tableau ci-dessous en fonction de leur **degré de dangerosité** potentielle. Pour cela, placez leur **lettre** dans la case correspondante du tableau.

- A-** La douce-amère, *Solanum dulcamara* (Solanacées).
- B-** Le cotoneaster, *Cotoneaster horizontalis* (Rosacées).
- C-** L'aconit napel, *Aconitum napellus* (Renonculacées).
- D-** Le pommier d'amour, *Solanum pseudocapsicum* (Solanacées).
- E-** Le sureau yèble, *Sambucus ebulus* (Adoxacées).
- F-** Le vérâtre, *Veratrum album* (Mélanthiacées).
- G-** Le chèvrefeuille des bois, *Lonicera periclymenum* (Caprifoliacées).
- H-** Le gouet, *Arum italicum* (Aracées).
- I-** La belladone, *Atropa belladonna* (Solanacées).
- J-** L'if, *Taxus baccata* (Taxacées).

	Plante très toxique, pouvant être mortelle	
	Plante dangereuse	
	Plante réputée dangereuse, non comestible	

Question n°7 :

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 laurier cerise, *Prunus laurocerasus* (Rosacées).
 B- Le phytolaque, *Phytolacca americana* (Phytolaccacées).
 C- La salsepareille, *Smilax aspera* (Smilacacées).
 D- Le muguet, *Convallaria majalis* (Asparagacées).
 E- Le sureau hièble, *Sambucus ebulus* (Adoxacées).
 F- Le buisson ardent, *Pyracantha coccinea* (Rosacées).
 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- La jusquiame noire, *Hyosciamus niger* (Solanacées).

		Fruits charnus			Fruits secs
		Noir	Rouge	Blanc	
Port de la plante	Arbres, arbustes, arbrisseaux				
	Plantes herbacées dressées				
	Plantes grimpantes				

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Facteurs environnementaux et pathologies N° de PLACE :**

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *Facteurs environnementaux et pathologies humaines*

DFGSP2 et DFGSP3
Année 2024/ 2025

Semestre automne
Session 1

FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)

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

Ce fascicule n°1 comprend :

- 8 QROC

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 2 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 2*

UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines
M. Blaha

Sujet de M. Guitton 15 min

- 1. Donner deux exemples pour chacun des polluants de l'air intérieur suivants : polluants chimiques, bio-contaminants, polluants physiques (3 points)**
- 2. Le radon. Expliquer sa toxicité, son impact potentiel sur la santé humaine et les moyens pratiques de réduire le risque (3 points)**

3. Expliquez à quoi correspondent les PFAS et indiquez les sources de contamination. (2 points)

4. Donner la définition de l'exposome. (2 point)

Sujet de M. Blaha 15 min

Question 1 : Quels sont les niches écologiques dans lesquels on retrouve classiquement des bactéries pathogènes ? Quelle est la plus abondante en biodiversité et pourquoi ? (2 points)

Question 2 : Définissez ce qu'est une bactérie pathogène opportuniste et expliquez pourquoi ces bactéries sont une préoccupation grandissante pour des épidémies futures (1 point)

Question 3 : Quels sont les 3 mécanismes d'acquisition de gènes chez les bactéries ainsi que leur particularité ? (3 points)

Question n°4 : Vous souhaitez étudier les transferts de gènes chez les bactéries. Pour cela vous lancer une étude d'ilots génomiques sur une bactérie pathogène que vous avez identifié. Donnez les critères qui permettent d'identifier un ilot génomique dans un génome de bactérie. (3 points)

Dans les ilots génomiques, quelles sont les fonctions que l'on peut souvent retrouver ? (1 point)

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Facteurs environnementaux et pathologies** N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *Facteurs environnementaux et pathologies humaines*

DFGSP2 et DFGSP3
Année 2024/ 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)

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

Ce fascicule n°2 comprend :

- Description du contenu du fascicule 20 QCM et 1 QROC

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 2 fascicules numéroté de 1 à 2

UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines
M. Blaha

Sujet de Mme Praud 15 min**Epidémiologie (Delphine Praud) 10 points****QCM**

Une seule bonne réponse par question. Entourez la bonne réponse.

Barème :

1 point par question.

-0.5 par mauvaise réponse.

N°	Question	A	B	C	D
1	Quelle mesure de fréquence permet une bonne comparaison entre 2 populations ?	Incidence	Prévalence	Incidence et Prévalence	Aucune des réponses proposées
2	Quel type d'étude est mise en place lorsqu'il y a une intervention sur la population ?	Observationnelle	Expérimentale	Cohorte	Cas-témoins
3	Quelle type d'étude observationnelle on préfère mettre en place si l'exposition est rare ?	Cohorte	Cas-témoins	Transversale	Aucune des réponses proposées
4	Quelle type d'étude observationnelle on préfère mettre en place si la maladie est rare ?	Cohorte	Cas-témoins	Transversale	Aucune des réponses proposées
5	Quelle mesure de fréquence calcule-t-on pour une étude cohorte ?	Incidence	Prévalence	Proportion d'exposé	Aucune des réponses proposées
6	Quelle mesure de fréquence calcule-t-on pour une étude cas-témoins ?	Incidence	Prévalence	Proportion d'exposé	Aucune des réponses proposées
7	Quelle mesure d'association estime-t-on pour une étude cas-témoins ?	Odds ratio (ou rapport de cotes)	Risque relatif	Hasard ratio	Proportion d'exposé
8	Comment interprète-t-on le résultat suivant : OR=2.3 IC95% : 2.1-2.9	Il s'agit d'un facteur protecteur	L'association n'est pas significative	On ne peut pas répondre	Il existe une association significative
9	Comment interprète-t-on le résultat suivant : RR=1.2 IC95% : 0.9-2.1	Il s'agit d'un facteur protecteur	L'association n'est pas significative	On ne peut pas répondre	Il existe une association significative
10	De quel biais s'agit-il si dans une étude il y a une erreur systématique sur l'outil de mesure de l'exposition	Biais de confusion	Biais de sélection	Biais de classement	Biais d'information

Sujet de M. Coudon (15 min) 10 points
QCM

Une seule bonne réponse par question. Entourez la bonne réponse.

Barème :

1 point par question.

-0.5 par mauvaise réponse.

N°	Question	A	B	C	D
1	Le dioxyde d'azote est aussi appelé	PM10	PCB	NO2	PM2.5
2	La source principale d'émission du dioxyde d'azote est	Le trafic routier	L'industrie	L'agriculture	Le chauffage résidentiel
3	Qu'est ce qui justifie les appellations distinctes PM _{2.5} et PM ₁₀ ?	La différence de toxicité	La différence des sources d'émissions	La différence de taille des particules	La différence chimique
4	Quel est le seul polluant dont les concentrations ne sont pas en diminution actuellement ?	Ozone	NO ₂	PM _{2.5}	BaP
5	En considérant les seuils OMS de 2021, quelle proportion de la population de la région AURA est surexposée aux PM _{2.5}	> 10%	>30%	>60%	>90%
6	Quel cancer est officiellement associé à l'exposition aux PM _{2.5} ?	Cancer de la vessie	Cancer du foie	Cancer du poumon	Cancer du sein
7	Quel cancer est fortement suspecté d'être associé aux PM _{2.5} ?	Cancer de la vessie	Cancer du foie	Cancer du poumon	Cancer du sein
8	D'après Santé Publique France (2021) quel est le nombre de décès attribuables aux PM _{2.5} en France ?	7000	20 000	40 000	60 000
9	D'après Santé Publique France (2021) quel est le nombre de décès attribuables au NO ₂ en France ?	7000	20 000	40 000	60 000
10	Quel type de mobilité est responsable de l'exposition aux plus fortes concentrations de PM _{2.5} ?	La marche à pied	Le vélo	La voiture	Le métro

Question bonus (1 point) :

Citez 2 exemples d'activité physique recommandée en cas de pics de pollution.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Histoire**

N° de PLACE :

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM

EPREUVE DE *UELC Histoire des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques*

DFGSP2 et DFGSP3

Année 2024/2025

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 : 30 min, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule comprend :

➤ 27 QCM

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

Calculatrice : non autorisée

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 1 fascicule

UELC Histoires des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques
Nom du responsable : A. Doléans-Jordheim

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 : Généralités sur les bactériophages et découverte. Veuillez indiquer la (ou les) proposition(s) exacte(s) parmi les items suivants :

- A. Les bactériophages ou phages sont des virus infectant les bactéries et dont l'activité est généralement très spécifique.
- B. Les bactériophages dits virulents sont capables d'intégrer leur matériel génétique au génome bactérien. On parle dans ce cas de prophage.
- C. Les bactériophages dits tempérés portent pour la plupart des gènes conférant un avantage sélectif à la bactérie-hôte que l'on appelle « phage morons ».
- D. La première description « d'agents bactéricides » que l'on identifiera plus tard comme étant des bactériophages a été faite en 1896 par Hankin avec ses travaux sur les eaux de la Jumna et du Gange.
- E. En 1915, Twort émet l'hypothèse de virus pour décrire des « microbes antagonistes » du bacille dysentérique, et décrit également avec précision le phénomène de lyse associé.

QCM 3 : Utilisation des bactériophages chez l'homme au fil du temps. Veuillez indiquer la (ou les) proposition(s) exacte(s) parmi les items suivants :

- A. La toute première utilisation de bactériophages chez l'homme a été conduite par D'Hérelle pour traiter de jeunes patients souffrant de la dysenterie bacillaire.
- B. En Europe occidentale, les bactériophages n'ont plus été utilisés pour traiter les infections bactériennes à la fin des années 40, peu après l'introduction de la pénicilline en clinique humaine.
- C. La première bactérie à avoir été décrite comme capable de multirésistance aux antibiotiques est le staphylocoque doré (SARM ou MRSA).
- D. Dans les années 90, l'Organisation Mondiale de la Santé publie un premier rapport sur la résistance aux antimicrobiens.
- E. De nos jours, seules deux start-ups (française et américaine) fournissent des bactériophages purifiés pour une utilisation chez l'homme dans le cadre de traitements compassionnels.

QCM 4 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Hippocrate est un célèbre alchimiste de l'époque des Ptolémées (100 av. J.C. – 300 ap. J.C.).
- B. Galien a été à l'origine du premier ouvrage d'alchimie « De galienis alchimicum ».
- C. Antoine Laurent de Lavoisier est un célèbre alchimiste ayant vécu au Moyen-Âge.
- D. Geber est un alchimiste musulman d'origine perse fervent défenseur de l'expérimentation.
- E. Paracelse est un médecin alchimiste suisse ayant prôné la théorie des signatures.

QCM 5 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Les tablettes cunéiformes datent des civilisations indienne et birmane.
- B. Le terme tablette cunéiforme provient du fait qu'elle est élaborée sur un coin de table.
- C. Le terme cunéiforme signifie « en forme de coin ou de clou ».
- D. L'écriture cunéiforme était écrite avec un calame en roseau.
- E. Les tablettes cunéiformes étaient écrites avec un burin sur une tablette en bois.

QCM 6 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Les inventaires après-décès d'apothicaires apportent des informations sur :

- A. Leur mode de vie
- B. L'état de leurs finances
- C. Le contenu des vaisseaux de leur boutique
- D. Le contenu de leur bibliothèque
- E. Le matériel de leur pharmacie

QCM 7 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? L'antidotaire de Nicolas :

- A. Était un recueil de chants liturgiques.
- B. Était un recueil de formules de médicaments.
- C. Contenait exclusivement des formules d'antidotes.
- D. Devait être possédé par tous les apothicaires au Moyen-Âge.
- E. Fut imprimé à Venise en 1471.

QCM 8 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Les Constitutions de Melfi :

- A. Sont un recueil de lois.
- B. Certaines d'entre elles concernent la pharmacie.
- C. Ont été rédigées à la demande de Frédéric II.
- D. S'appliquent dans le royaume de Sicile.
- E. Ne traitent que de la fabrication des médicaments.

QCM 9 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? La Loi du 21 Germinal An-XI (11 avril 1803) :

- A. Instituait trois écoles spéciales de pharmacie.
- B. L'une d'entre elles était située à Lyon.
- C. Prévoyait deux voies pour obtenir le diplôme de pharmacien.
- D. Avait été inspirée par Antoine de Fourcroy.
- E. Réaffirmait le monopole pharmaceutique.

QCM 10 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Les chevrettes :

- A. Servaient à contenir des liquides visqueux.
- B. Comportaient un déversoir.
- C. Comportaient toujours un couvercle.
- D. Comportaient une anse.
- E. Pouvaient contenir des huiles médicinales.

QCM 11 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Un albarello :

- A. Est une bouteille de faïence.
- B. Est un pot cylindrique plus ou moins cintré.
- C. Servait à contenir des médicaments solides.
- D. Était souvent fermé par un disque de parchemin maintenu par une cordelette.
- E. Servait à contenir des plantes sèches.

QCM 12 : Dans quelles villes furent fondées les premières écoles de Pharmacie au XIXe siècle (plusieurs réponses possibles) ?

- A. Lyon
- B. Marseille
- C. Paris
- D. Strasbourg
- E. Montpellier

QCM 13 : Qu'est-ce que la loi de 1941 a créé (plusieurs réponses possibles) ?

- A. Les écoles de pharmacie
- B. Les spécialités pharmaceutiques
- C. La pharmacopée française
- D. Le monopole pharmaceutique
- E. Le contrôle de la publicité

QCM 14 : A partir de quand la publicité pharmaceutique s'est développée de façon massive ?

- A. 1844 (loi sur les brevets)
- B. 1857 (loi sur les marques de fabriques)
- C. 1916 (création de l'impôt sur les spécialités)
- D. 1941 (loi sur la pharmacie et les spécialités)
- E. 1959 (brevet spécial du médicament)

QCM 15 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. Parmi les poisons de flèches utilisés en Europe, les préparations à base d'Ellebore blanc contenaient en fait du vérâtre (*Veratrum album*).
- B. Le casque de Jupiter (ou aconit napel), aussi appelé arsenic végétal (Pline l'Ancien) à cause de sa grande toxicité, renferme un alcaloïde (l'aconitine) utilisée en santé humaine comme molécule curarisante.
- C. Les poisons qui ont fait la célébrité de la famille Borgia pouvaient contenir des extraits de plantes, des métaux, et des venins de serpents.
- D. Parmi les substances contenues dans les poisons de la famille Borgia, la poudre de Cantharides est obtenue en broyant un insecte (*Lytta vesicatoria*) qui a des propriétés vésicantes.
- E. Dans l'affaire des poisons, la poudre de succession utilisée par la Marquise de Brinvilliers (en 1676) contenait de l'arsenic et du chlorure de mercure.

QCM 16 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. Dans l'affaire de parapluies bulgares (en 1978), la ricine a été utilisée dans l'empoisonnement du dissident bulgare, Georgi Markov.
- B. L'ingrédient de base du poison d'épreuve utilisé lors du jugement de Socrate, est un extrait de la grande cigüe (*Conium maculatum*, Apiaceae).
- C. Dans les poisons de l'Ordealie, les plantes utilisées lors des cérémonies de jugement contiennent des alcaloïdes ou des hétérosides cardiotoniques particulièrement toxiques.
- D. Parmi les ingrédients utilisés dans les cérémonies de zombification, le concombre-zombie n'est autre que la racine de jusquiame.
- E. Certains curares doivent leur nom de pachycurares au fait que leur action ait été démontrée pour la première fois chez l'éléphant.

QCM 17 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. L'électuaire de la thériaque est un médicament relevant de la polypharmacie, et renferme des poudres fines mélangées à du sirop, du miel ou des résines.
- B. La polypharmacie est basée sur le principe des synergies et par conséquent sur un médicament que l'on croit d'autant plus efficace que sa formule est complexe.
- C. De par la toxicité des ingrédients qu'elle renferme, la thériaque était administrée uniquement par voie externe.
- D. A l'origine, la thériaque a été créée pour lutter contre les venins et morsures d'animaux.
- E. e. Les trochisques sont des préparations galéniques à base de plante ou de vipères.

QCM 18 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. La compagnie des apothicaires (1606) a été fondée pour protéger la formule de la thériaque et la garder secrète.
- B. la première étape de préparation de la thériaque permet d'obtenir la poudre thériacale.
- C. La première étape de préparation de la thériaque permet d'obtenir l'électuaire.
- D. La thériaque peut être utilisée immédiatement après sa préparation.
- E. Les substances entrant dans la composition de la thériaque peuvent être regroupées en trois catégories : les substances végétales, animales et minérales.

QCM 19 : Selon la définition de Lwoff publié en 1957, quelles sont les caractéristiques d'un virus ? :

- A. Ils ne possèdent pas de métabolisme énergétique.
- B. Ils se multiplient par division binaire.
- C. Ce sont des entités particulières de très petite taille.
- D. Ils peuvent être produits en utilisant uniquement leur acide nucléique.
- E. Ils possèdent un seul type d'acide nucléique soit ARN, soit ADN.

QCM 20 : Quelle invention est à l'origine de la découverte des virus ? :

- A. La PCR
- B. Les filtres de Chamberland et de Kitasato
- C. La pasteurisation
- D. La culture sur cellule
- E. La culture sur organes ou tissus frais

QCM 21 : Concernant la virologie d'aujourd'hui, quelles sont les affirmations vraies ? :

- A. Une très faible minorité des virus découverts sont des virus pathogènes recherchés par les laboratoires de virologie hospitalière.
- B. Les virus géants sont des virus préhistoriques que l'on ne retrouve que dans le permafrost sibérien.
- C. Les plus grands virus géants possèdent une taille et un génome équivalents aux plus petites bactéries connues.
- D. Le virome correspond aux virus présents dans le microbiote.
- E. Depuis la grippe espagnole, le risque d'émergence d'une nouvelle grippe pandémique est presque nul.

QCM 22 : Concernant les origines de la vaccination, quelles sont les affirmations vraies ? :

- A. Les premières immunisations préventives contre un pathogène mortel remontent au XVIII^{ème} siècle.
- B. La vaccine est un virus fabriqué en laboratoire pour servir d'exemple sur l'intérêt de la vaccination.
- C. L'efficacité de la vaccination proposée par Jenner a permis la première expédition humanitaire autour du Monde notamment pour diffuser la vaccination dans les colonies d'Amérique du Sud.
- D. Louis Pasteur est à l'origine de la vaccination contre la rage par l'utilisation de la vaccine.
- E. Les polémiques anti-vaccination ont émergé en même temps que l'invention de la vaccination et se sont principalement opposées à l'utilisation de matériel non-humain.

QCM 23 : Parmi les propositions suivantes concernant l'Acqua Tofana, lesquelles sont les réponses exactes ? :

- A. C'est sur des papyrus égyptiens que les premières « recettes » ont été découvertes.
- B. Ce poison est constitué d'un mélange de champignons.
- C. Il pouvait être vendu sous le nom de « Poudre d'héritage ».
- D. Il a été utilisé par César Borgia pour tuer le pape Alexandre VI.
- E. C'est un poison à base de plomb.

QCM 24 : Parmi les propositions suivantes, quelles sont les réponses exactes ? :

- A. L'agent VX a été utilisé dans « le parapluie bulgare ».
- B. Le languier est un poison d'origine animal.
- C. A la renaissance, les animaux pouvaient être utilisés pour prouver la nature toxique d'un composé devant les tribunaux.
- D. La méthode de Marsh pour la détection de l'Arsenic a été décrite dans les années 1830.
- E. Le novitchok est un agent radioactif utilisé comme poison.

QCM 25 : À quelle cause a-t-on attribué les épidémies à *Legionella pneumophila*, l'agent de la légionellose, aux Etats-Unis dans les années 1970-1980 ?

- A. L'élevage intensif des porcs
- B. La fin de la guerre du Vietnam
- C. La généralisation des climatiseurs
- D. La conquête spatiale
- E. Le développement de l'informatique

QCM 26 : Avec quelle affection, le virus du Sida est-il fréquemment associé ?

- A. La grippe
- B. La tuberculose
- C. Les oreillons
- D. Le tétanos
- E. La maladie du charbon

QCM 27 : Quel est l'inventeur du microscope électronique ?

- A. Julius Petri
- B. Fannie Hesse
- C. Ernst Ruska
- D. Ernst Chain
- E. Walter Reed

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Histoire**

N° de PLACE :

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM

EPREUVE DE *UELC Histoire des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques*

DFGSP2 et DFGSP3

Année 2024/2025

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 : 30 min, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule comprend :

➤ 27 QCM

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

Calculatrice : non autorisée

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 1 fascicule

UELC Histoires des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques
Nom du responsable : A. Doléans-Jordheim

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 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Hippocrate est un célèbre alchimiste de l'époque des Ptolémées (100 av. J.C. – 300 ap. J.C.).
- B. Galien a été à l'origine du premier ouvrage d'alchimie « De galienis alchimicum ».
- C. Antoine Laurent de Lavoisier est un célèbre alchimiste ayant vécu au Moyen-Âge.
- D. Geber est un alchimiste musulman d'origine perse fervent défenseur de l'expérimentation.
- E. Paracelse est un médecin alchimiste suisse ayant prôné la théorie des signatures.

QCM 3 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Les tablettes cunéiformes datent des civilisations indienne et birmane.
- B. Le terme tablette cunéiforme provient du fait qu'elle est élaborée sur un coin de table.
- C. Le terme cunéiforme signifie « en forme de coin ou de clou ».
- D. L'écriture cunéiforme était écrite avec un calame en roseau.
- E. Les tablettes cunéiformes étaient écrites avec un burin sur une tablette en bois.

QCM 4 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Les inventaires après-décès d'apothicaires apportent des informations sur :

- A. Leur mode de vie
- B. L'état de leurs finances
- C. Le contenu des vaisseaux de leur boutique
- D. Le contenu de leur bibliothèque
- E. Le matériel de leur pharmacie

QCM 5 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? L'antidotaire de Nicolas :

- A. Était un recueil de chants liturgiques.
- B. Était un recueil de formules de médicaments.
- C. Contenait exclusivement des formules d'antidotes.
- D. Devait être possédé par tous les apothicaires au Moyen-Âge.
- E. Fut imprimé à Venise en 1471.

QCM 6 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Les Constitutions de Melfi :

- A. Sont un recueil de lois.
- B. Certaines d'entre elles concernent la pharmacie.
- C. Ont été rédigées à la demande de Frédéric II.
- D. S'appliquent dans le royaume de Sicile.
- E. Ne traitent que de la fabrication des médicaments.

QCM 7 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? La Loi du 21 Germinal An-XI (11 avril 1803) :

- A. Instituait trois écoles spéciales de pharmacie.
- B. L'une d'entre elles était située à Lyon.
- C. Prévoyait deux voies pour obtenir le diplôme de pharmacien.
- D. Avait été inspirée par Antoine de Fourcroy.
- E. Réaffirmait le monopole pharmaceutique.

QCM 8 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Les chevrettes :

- A. Servaient à contenir des liquides visqueux.
- B. Comportaient un déversoir.
- C. Comportaient toujours un couvercle.
- D. Comportaient une anse.
- E. Pouvaient contenir des huiles médicinales.

QCM 9 : Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? Un albarello :

- A. Est une bouteille de faïence.
- B. Est un pot cylindrique plus ou moins cintré.
- C. Servait à contenir des médicaments solides.
- D. Était souvent fermé par un disque de parchemin maintenu par une cordelette.
- E. Servait à contenir des plantes sèches.

QCM 10 : Dans quelles villes furent fondées les premières écoles de Pharmacie au XIXe siècle (plusieurs réponses possibles) ?

- A. Lyon
- B. Marseille
- C. Paris
- D. Strasbourg
- E. Montpellier

QCM 11 : Qu'est-ce que la loi de 1941 a créé (plusieurs réponses possibles) ?

- A. Les écoles de pharmacie
- B. Les spécialités pharmaceutiques
- C. La pharmacopée française
- D. Le monopole pharmaceutique
- E. Le contrôle de la publicité

QCM 12 : A partir de quand la publicité pharmaceutique s'est développée de façon massive ?

- A. 1844 (loi sur les brevets)
- B. 1857 (loi sur les marques de fabriques)
- C. 1916 (création de l'impôt sur les spécialités)
- D. 1941 (loi sur la pharmacie et les spécialités)
- E. 1959 (brevet spécial du médicament)

QCM 13 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. Parmi les poisons de flèches utilisés en Europe, les préparations à base d'Ellebore blanc contenaient en fait du vérâtre (*Veratrum album*).
- B. Le casque de Jupiter (ou aconit napel), aussi appelé arsenic végétal (Plinie l'Ancien) à cause de sa grande toxicité, renferme un alcaloïde (l'aconitine) utilisée en santé humaine comme molécule curarisante.
- C. Les poisons qui ont fait la célébrité de la famille Borgia pouvaient contenir des extraits de plantes, des métaux, et des venins de serpents.
- D. Parmi les substances contenues dans les poisons de la famille Borgia, la poudre de Cantharides est obtenue en broyant un insecte (*Lytta vesicatoria*) qui a des propriétés vésicantes.
- E. Dans l'affaire des poisons, la poudre de succession utilisée par la Marquise de Brinvilliers (en 1676) contenait de l'arsenic et du chlorure de mercure.

QCM 14 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. Dans l'affaire de parapluies bulgares (en 1978), la ricine a été utilisée dans l'empoisonnement du dissident bulgare, Georgi Markov.
- B. L'ingrédient de base du poison d'épreuve utilisé lors du jugement de Socrate, est un extrait de la grande cigüe (*Conium maculatum*, Apiaceae).
- C. Dans les poisons de l'Ordalie, les plantes utilisées lors des cérémonies de jugement contiennent des alcaloïdes ou des hétérosides cardiotoniques particulièrement toxiques.
- D. Parmi les ingrédients utilisés dans les cérémonies de zombification, le concombre-zombie n'est autre que la racine de jusquiame.
- E. Certains curares doivent leur nom de pachycurares au fait que leur action ait été démontrée pour la première fois chez l'éléphant.

QCM 15 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. L'électuaire de la thériaque est un médicament relevant de la polypharmacie, et renferme des poudres fines mélangées à du sirop, du miel ou des résines.
- B. La polypharmacie est basée sur le principe des synergies et par conséquent sur un médicament que l'on croit d'autant plus efficace que sa formule est complexe.
- C. De par la toxicité des ingrédients qu'elle renferme, la thériaque était administrée uniquement par voie externe.
- D. A l'origine, la thériaque a été créée pour lutter contre les venins et morsures d'animaux.
- E. e. Les trochisques sont des préparations galéniques à base de plante ou de vipères.

QCM 16 : Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) :

- A. La compagnie des apothicaires (1606) a été fondée pour protéger la formule de la thériaque et la garder secrète.
- B. la première étape de préparation de la thériaque permet d'obtenir la poudre thériacale.
- C. La première étape de préparation de la thériaque permet d'obtenir l'électuaire.
- D. La thériaque peut être utilisée immédiatement après sa préparation.
- E. Les substances entrant dans la composition de la thériaque peuvent être regroupées en trois catégories : les substances végétales, animales et minérales.

QCM 17 : Selon la définition de Lwoff publié en 1957, quelles sont les caractéristiques d'un virus ? :

- A. Ils ne possèdent pas de métabolisme énergétique.
- B. Ils se multiplient par division binaire.
- C. Ce sont des entités particulières de très petite taille.
- D. Ils peuvent être produits en utilisant uniquement leur acide nucléique.
- E. Ils possèdent un seul type d'acide nucléique soit ARN, soit ADN.

QCM 18 : Quelle invention est à l'origine de la découverte des virus ? :

- A. La PCR
- B. Les filtres de Chamberland et de Kitasato
- C. La pasteurisation
- D. La culture sur cellule
- E. La culture sur organes ou tissus frais

QCM 19 : Concernant la virologie d'aujourd'hui, quelles sont les affirmations vraies ? :

- A. Une très faible minorité des virus découverts sont des virus pathogènes recherchés par les laboratoires de virologie hospitalière.
- B. Les virus géants sont des virus préhistoriques que l'on ne retrouve que dans le permafrost sibérien.
- C. Les plus grands virus géants possèdent une taille et un génome équivalents aux plus petites bactéries connues.
- D. Le virome correspond aux virus présents dans le microbiote.
- E. Depuis la grippe espagnole, le risque d'émergence d'une nouvelle grippe pandémique est presque nul.

QCM 20 : Concernant les origines de la vaccination, quelles sont les affirmations vraies ? :

- A. Les premières immunisations préventives contre un pathogène mortel remontent aux XVIIIème siècle.
- B. La vaccine est un virus fabriqué en laboratoire pour servir d'exemple sur l'intérêt de la vaccination.
- C. L'efficacité de la vaccination proposée par Jenner a permis la première expédition humanitaire autour du Monde notamment pour diffuser la vaccination dans les colonies d'Amérique du Sud.
- D. Louis Pasteur est à l'origine de la vaccination contre la rage par l'utilisation de la vaccine.
- E. Les polémiques anti-vaccination ont émergé en même temps que l'invention de la vaccination et se sont principalement opposées à l'utilisation de matériel non-humain.

QCM 21 : Parmi les propositions suivantes concernant l'Acqua Tofana, lesquelles sont les réponses exactes ? :

- A. C'est sur des papyrus égyptiens que les premières « recettes » ont été découvertes.
- B. Ce poison est constitué d'un mélange de champignons.
- C. Il pouvait être vendu sous le nom de « Poudre d'héritage ».
- D. Il a été utilisé par César Borgia pour tuer le pape Alexandre VI.
- E. C'est un poison à base de plomb.

QCM 22 : Parmi les propositions suivantes, quelles sont les réponses exactes ? :

- A. L'agent VX a été utilisé dans « le parapluie bulgare ».
- B. Le languier est un poison d'origine animal.
- C. A la renaissance, les animaux pouvaient être utilisés pour prouver la nature toxique d'un composé devant les tribunaux.
- D. La méthode de Marsh pour la détection de l'Arsenic a été décrite dans les années 1830.
- E. Le novitchok est un agent radioactif utilisé comme poison.

QCM 23 : À quelle cause a t'on attribué les épidémies à *Legionella pneumophila*, l'agent de la légionellose, aux Etats-Unis dans les années 1970-1980 ?

- A. L'élevage intensif des porcs
- B. La fin de la guerre du Vietnam
- C. La généralisation des climatiseurs
- D. La conquête spatiale
- E. Le développement de l'informatique

QCM 24 : Avec quelle affection, le virus du Sida est-il fréquemment associé ?

- A. La grippe
- B. La tuberculose
- C. Les oreillons
- D. Le tétanos
- E. La maladie du charbon

QCM 25 : Quel est l'inventeur du microscope électronique ?

- A. Julius Petri
- B. Fannie Hesse
- C. Ernst Ruska
- D. Ernst Chain
- E. Walter Reed

QCM 26 : Généralités sur les bactériophages et découverte. Veuillez indiquer la (ou les) proposition(s) exacte(s) parmi les items suivants :

- A. Les bactériophages ou phages sont des virus infectant les bactéries et dont l'activité est généralement très spécifique.
- B. Les bactériophages dits virulents sont capables d'intégrer leur matériel génétique au génome bactérien. On parle dans ce cas de prophage.
- C. Les bactériophages dits tempérés portent pour la plupart des gènes conférant un avantage sélectif à la bactérie-hôte que l'on appelle « phage morons ».
- D. La première description « d'agents bactéricides » que l'on identifiera plus tard comme étant des bactériophages a été faite en 1896 par Hankin avec ses travaux sur les eaux de la Jumna et du Gange.
- E. En 1915, Twort émet l'hypothèse de virus pour décrire des « microbes antagonistes » du bacille dysentérique, et décrit également avec précision le phénomène de lyse associé.

QCM 27 : Utilisation des bactériophages chez l'homme au fil du temps. Veuillez indiquer la (ou les) proposition(s) exacte(s) parmi les items suivants :

- A. La toute première utilisation de bactériophages chez l'homme a été conduite par D'Hérelle pour traiter de jeunes patients souffrant de la dysenterie bacillaire.
- B. En Europe occidentale, les bactériophages n'ont plus été utilisés pour traiter les infections bactériennes à la fin des années 40, peu après l'introduction de la pénicilline en clinique humaine.
- C. La première bactérie à avoir été décrite comme capable de multirésistance aux antibiotiques est le staphylocoque doré (SARM ou MRSA).
- D. Dans les années 90, l'Organisation Mondiale de la Santé publie un premier rapport sur la résistance aux antimicrobiens.
- E. De nos jours, seules deux start-ups (française et américaine) fournissent des bactériophages purifiés pour une utilisation chez l'homme dans le cadre de traitements compassionnels.

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*

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de biophysique

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 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 : Elise Levigoureux Gervais

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Le zirconium 89 (^{89}Zr) est un radionucléide dont la période est de 78h et le numéro atomique Z vaut 40. Sa production s'effectue classiquement dans un cyclotron par irradiation protonique d'une cible constituée majoritairement de l'isotope stable $^{89}_{39}\text{Y}$ dont un noyau réagit avec un proton.

L'activité produite de ^{89}Zr à t_0 est de 2 GBq.

On donne $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Question 1 : Ecrire la réaction nucléaire de formation du ^{89}Zr .

Question 2 : Calculer la masse de ^{89}Zr produite au temps t_0 .

Question 3 : Quelle est la probabilité de désintégration par seconde et la durée de vie moyenne du ^{89}Zr en minute ?

Question 4 : Quelle(s) est(sont) le(s) type(s) de désintégration nucléaire du ^{89}Zr ?

Question 5 : Un médicament contenant du ^{89}Zr doit être administré à 8h à un patient à la dose de 200 MBq. Calculer le nombre de noyaux de zirconium 89 que le patient devra recevoir à 8h.

Question 6 : Le patient ne peut pas recevoir le médicament contenant du ^{89}Zr si l'activité a diminué de plus de 10% par rapport à la dose prescrite. A quelle heure, au plus tard, le patient pourra recevoir son médicament si la seringue est préparée pour 8h comme prévu avec une activité de 200 MBq ?

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*

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice d'enzymologie

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

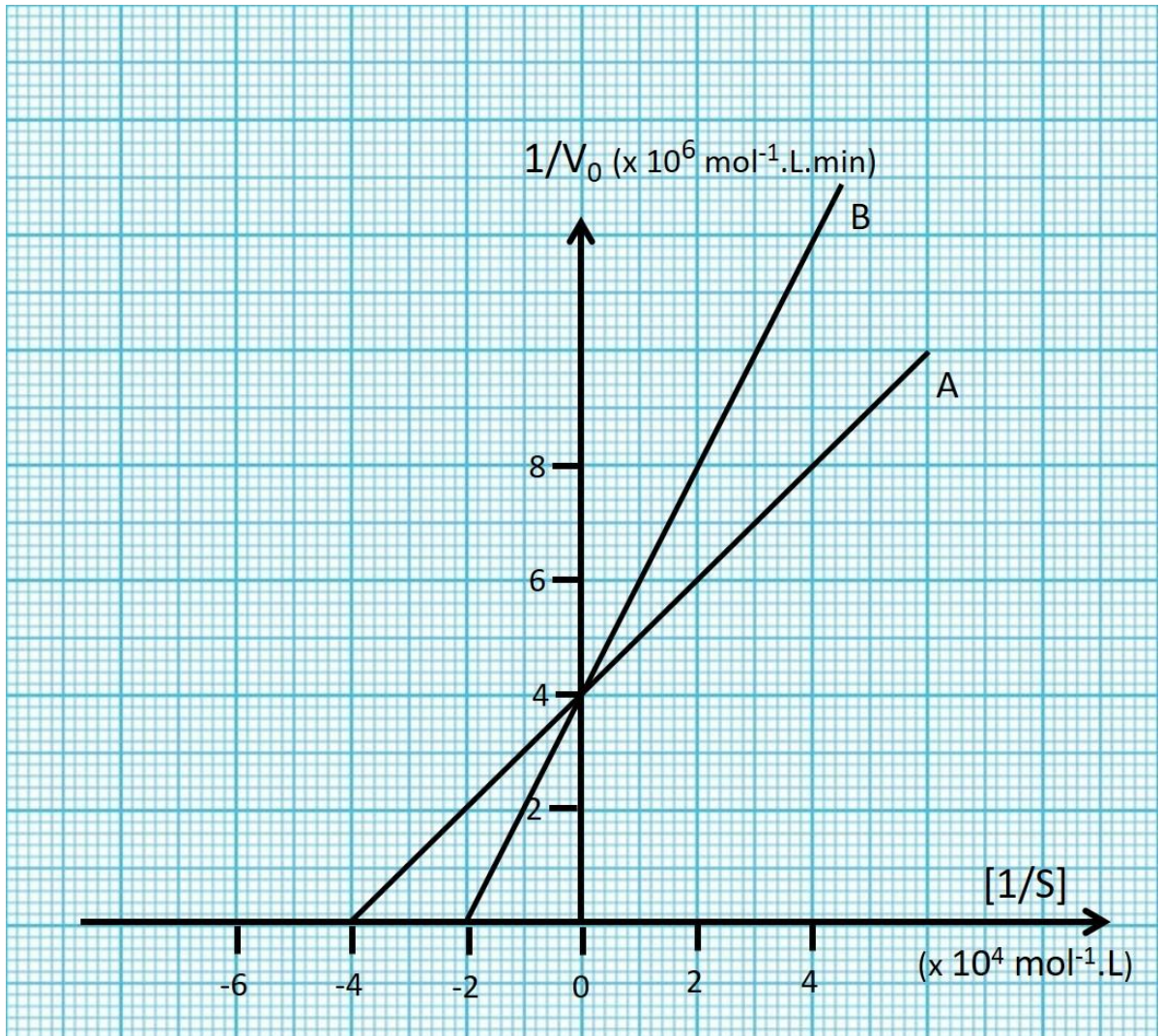
J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 6 pages numérotées de 1 à 6

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 : Karim Chikh

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Sur le graphique ci-dessous, la droite A est une représentation des variations de la vitesse initiale (V_0) d'une réaction catalysée par une enzyme E en présence de concentrations variables ($[S]$) de son substrat S, le reste des conditions opératoires étant parfaitement défini. La droite B est une représentation des variations de la vitesse initiale de la même réaction, réalisée dans les mêmes conditions opératoires, mais en présence d'un inhibiteur réversible I dont la concentration est de $2 \cdot 10^{-5} \text{ M}$



Question 1 : Quel est le nom de la représentation graphique ci-dessus ?

Indiquer à quoi correspond l'ordonnée à l'origine et le point d'intersection avec l'axe des abscisses de la droite A.

Question 2 : Calculer $V_{\max}$, $V_{\max}$ apparent, K_m et K_m apparent à partir de la représentation graphique ci-dessus.

Question 3 : Quel est le type d'inhibition associée à l'inhibiteur réversible I ? Argumentez avec les résultats obtenus dans la question précédente.

Question 4 : Calculer la valeur de la constante d'inhibition K_i associée au couple enzyme E-inhibiteur I.

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*

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

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

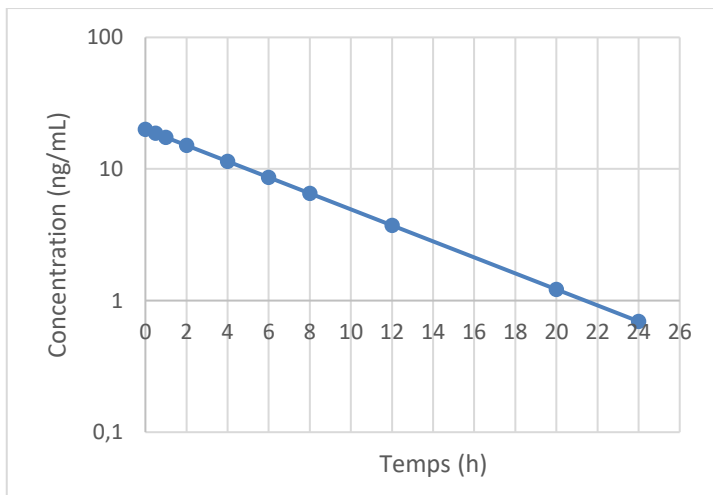
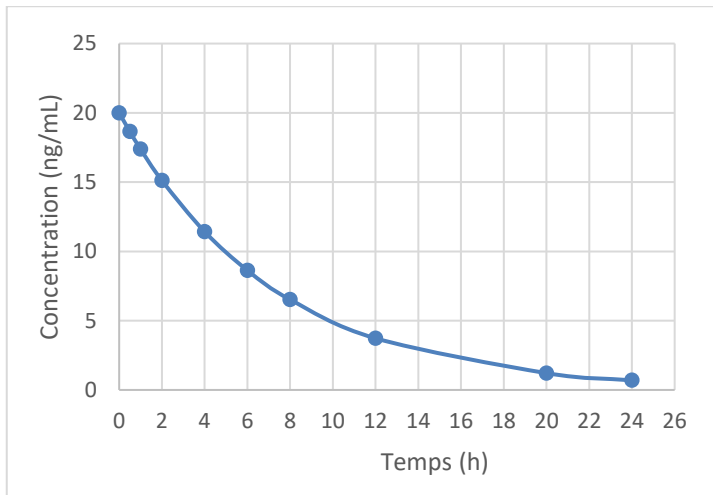
J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Magali Larger

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Un médicament M est administré par voie IV bolus à la dose de 1 mg à une femme de 55 kg dont le DFG est de 85 mL/min. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques du médicament M est de 10%. Le débit sanguin hépatique de la patiente est de 90 L/h.

L'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps est représentée sur les graphes ci-dessous.



Question 1 : A combien de compartiments cette cinétique correspond-elle ? Justifier votre réponse.

Question 2 : Calculer le volume de distribution

Question 3 : Montrer que la clairance totale est de 7,2 L/h

Question 4 : Calculer l'aire sous la courbe.

Question 5 : Quelle est la biodisponibilité du médicament ?

Question 6 : 0,75 mg de médicament sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. Calculer la clairance rénale.

Question 7 : Déterminer le mécanisme d'excrétion rénale.

Question 8 : Dans le RCP, vous lisez que le médicament est métabolisé par le CYP2D6.
Qu'est ce que le CYP2D6 ?

Question 9 : Calculer la clairance hépatique.

Question 10 : Un médicament qui augmente le débit sanguin hépatique est administré de façon concomitante au médicament M. La clairance du médicament M sera-t-elle modifiée ?
Justifier votre réponse.

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

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice de chimie analytique

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 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 : Wael Zeinyeh

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Nous souhaitons préparer un tampon de pH en utilisant le mode opératoire suivant :

Dans une fiole jaugée d'1 litre, introduire 6 g d'acide acétique et 4,1 g d'acétate de sodium puis compléter avec de l'eau déionisée jusqu'au trait de jauge.

Données :

Acide acétique : CH_3COOH $\text{pK}_a=4,75$

Masses atomiques : H:1 C:12 O:16 Na:23

Question 1 : Calculez les concentrations molaires de l'acide acétique et de l'acétate de sodium dans le tampon.

Question 2 : Quel est le pH de ce tampon ?

Question 3 : Quelle est la molarité de ce tampon ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de **PLACE** :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1

Année 2024/2025

Semestre automne

Session initiale

FASCICULE n° 4

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 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°4 comprend :

➤ 21 QCM

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 fascicules numérotés de 1 à 4.

Note

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

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. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Deux noyaux atomiques isotopes ont le même numéro atomique (Z).
- B. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de masse (A).
- C. Deux noyaux atomiques isotones ont un nombre de masse (A) différent.
- D. Deux noyaux atomiques isotopes ont un nombre différent de protons et de neutrons.
- E. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de neutrons.

QCM 3. Parmi les rayonnements ci-dessous, quel(s) est(sont) celui (ceux) qui est (sont) ionisant(s) ?

- A. Gamma
- B. X
- C. Alpha
- D. Bêta
- E. Infra-rouge

QCM 4. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? La période radioactive d'un radioélément dont l'activité a diminué d'un facteur 8 en 8 jours est de :

- A. 24 heures
- B. 2 jours
- C. 64 heures
- D. 4 jours
- E. 48 heures

QCM 5. Concernant la radioprotection, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'unité internationale de la dose équivalente est le gray (Gy)
- B. L'unité internationale d'activité est le becquerel (Bq)
- C. L'unité internationale de la dose absorbée est le sievert (Sv)
- D. L'unité internationale de la dose efficace est le sievert (Sv)
- E. Les rayonnements alpha représentent un risque d'irradiation interne

QCM 6. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

- A. La nutrition parentérale requiert une voie centrale pour des mélanges d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/L.
- B. La nutrition parentérale est contre-indiquée chez la femme enceinte.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale est possible.
- D. La pose d'une voie centrale pour nutrition parentérale se fait sous contrôle radiologique.
- E. Les mélanges de nutrition entérale doivent être stériles.

QCM 7. 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 glucides et des lipides, mais pas des acides aminés.
- B. Les besoins énergétiques de l'adulte sont inférieurs à ceux de l'enfant.
- C. La répartition glucido-lipidique est de l'ordre de 30% de glucides pour 70% de lipides.
- D. La taille du patient est prise en compte pour évaluer les besoins énergétiques.
- E. Les besoins énergétiques sont réduits chez le grand brûlé.

QCM 8. 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. L'état de choc bactériémique

QCM 9. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

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

QCM 10. Concernant les situations cliniques de dénutrition ou à risque de dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Un patient ayant un IMC de 31 kg/m^2 à jeun depuis 10 jours en raison d'une pancréatite aiguë est à risque de dénutrition.
- B. Un patient de 55 ans cirrhotique en décompensation ascitique avec un IMC de $20,2 \text{ kg/m}^2$ (64 kg ; $1,75 \text{ m}$) avec un volume d'ascite dernièrement ponctionné de 8 L et une albumine normale est dénutri.
- C. Une patiente de 32 ans atteinte d'un cancer du sein ayant un indice de masse corporelle $27,5 \text{ kg/m}^2$ est considérée comme à risque de dénutrition.
- D. Un apport oral inférieur à la moitié des besoins énergétiques journaliers est à considérer comme un facteur de risque de dénutrition.
- E. Une patiente de 82 ans, avec un IMC à $22,8 \text{ kg/m}^2$, polymédicamentée, vivant seule, ne possédant plus que 10 unités dentaires est dénutrie.

QCM 11. Concernant le diagnostic et le suivi de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La longue demi-vie de la pré-albumine lui confère un intérêt majeur dans le suivi de la dénutrition et dans l'appréciation du bon fonctionnement de la technique de renutrition choisie.
- B. L'œdème peut entraîner une augmentation des concentrations en albumine sérique masquant l'existence d'une dénutrition.
- C. En absence d'un syndrome néphrotique, une albuminémie juste en deçà des valeurs seuils sera fortement évocatrice d'une dénutrition.
- D. La courte demi-vie de l'albumine permet son utilisation comme marqueur biologique pour le diagnostic de la dénutrition en absence d'atteintes d'organes ou d'inflammation.
- E. Le grip test permet de mesurer la force musculaire est d'apprécier le risque de sarcopénie.

QCM 12. Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. L'immuno-nutrition prescrite chez les patients d'oncologie permet de réduire l'inflammation et les besoins énergétiques permettant de limiter la dénutrition.
- B. Les compléments nutritionnels oraux sont riches en lipides et en glucides et pauvres en protéines pour éviter la sarcopénie fréquemment retrouvée chez le patient âgé dénutri.
- C. L'enrichissement alimentaire peut être utilisé en cas de dénutrition modérée quand les apports sont encore supérieurs à 2/3 des besoins énergétiques.
- D. La nutrition artificielle est menée en amont des chirurgies du patient atteint de cancer pour prévenir sa dénutrition et son retard d'accès au traitement.
- E. Les compléments nutritionnels oraux sont la thérapeutique nutritionnelle de première intention chez le patient dénutri.

QCM 13. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Ampicilline
- B. Ceftriaxone
- C. Cloxacilline
- D. Rifampicine
- E. Daptomycine

QCM 14. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses à SASM chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Céfazoline
- B. Cloxacilline
- C. Rifampicine
- D. Gentamicine
- E. Daptomycine

QCM 15. Quelle(s) est (sont) la (les) méthode(s) réalisable(s) en 1^{ère} intention pour diagnostiquer une légionellose à la phase aiguë de la maladie ?

- A. Détection du lipopolysaccharide bactérien dans les urines
- B. Examen direct d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- C. Mise en culture d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- D. PCR syndromique sur sang périphérique
- E. PCR spécifique *Legionella* sur une expectoration

QCM 16. Cocher la (les) réponse(s) exacte(s). Parmi les bêta-lactamines suivantes, *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à...

- A. Ceftazidime
- B. Pipéracilline-tazobactam
- C. Cefotaxime
- D. Ceftriaxone
- E. Céfépime

QCM 17 à 19. Cas clinique.

Monsieur D., 45 ans, consulte son médecin généraliste. Ce patient a fait plusieurs épisodes de lithiases rénales lors des dernières années. Monsieur D. indique avoir tout le temps soif et semble avoir une polyurie (> 3 L). Il indique ressentir une fatigue chronique et être souvent constipé. Il n'a pas de traitement particulier mais prend parfois des gélules de vitamines contenant entre autres de la vitamine D en respectant les conseils d'utilisation et permettant de couvrir les apports journaliers recommandés.

Des examens biologiques sont effectués. Les résultats sont les suivants :

			(Valeurs usuelles)
PI Sodium	141	mmol/L	(135-145)
PI Potassium	3,8	mmol/L	(3,5-4,5)
PI Chlorures	97	mmol/L	(95-105)
PI Bicarbonates	24	mmol/L	(23-27)
PI Urée	5,1	mmol/L	(2,5 – 7,5)
PI Créatinine	66	μmol/L	(60-115)
DFG CKD-EPI	>90	mL/min/1,73 m ²	(>90)
Se Protéines	74	g/L	(65-80)
PI Calcium	2,92	mmol/L	(2,2 – 2,6)
PI Phosphate	0,66	mmol/L	(0,8 – 1,4)
PI Glucose	4,1	mmol/L	(3,9 – 5,5)
dU Calcium	13	mmol	(2,5 – 8)

Devant ces premiers résultats, le médecin prescrit des examens dont les résultats sont les suivants :

PI-PTH	75	ng/L	(8-38)
Se 25 hydroxy-vitamine D	82	nmol/L	(valeurs souhaitables >75)

QCM 17. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les signes cliniques sont liés à une vraie hypercalcémie.
- B. La phosphorémie doit être corrigée par la calcémie.
- C. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- D. La 25 hydroxy-vitamine D doit être hydroxylée par le rein afin d'obtenir le calcitriol.
- E. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à une hyperparathyroïdie primaire.

QCM 18. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Chez ce patient, une hypophosphorémie oriente vers un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- B. En dehors de ce cas, un cancer sécrétant le peptide PTHrp peut entraîner une vraie hypercalcémie.
- C. La PTH augmente la réabsorption tubulaire des phosphates.
- D. Le calcitriol est hypophosphorémiant.
- E. Les lithiases rénales sont favorisées par l'hypercalciurie.

QCM 19. A propos de la prise en charge thérapeutique de ce cas, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Il lui sera proposé un traitement par alendronate uniquement.
- B. Il lui sera proposé un traitement par des chélateurs de calcium.
- C. Le simple arrêt des prises de gélules de vitamines sera nécessaire dans ce cas.
- D. Il lui sera proposé un traitement substitutif en phosphore.
- E. La chirurgie parathyroïdienne est le traitement de référence, car le seul à être curatif.

QCM 20. A propos de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le diagnostic est réalisé par la mesure de la densité minérale osseuse.
- B. La baisse des œstrogènes après la ménopause est un facteur favorisant.
- C. L'ostéoporose n'est pas associée à un risque plus élevé de fractures.
- D. Les endocrinopathies déminéralisantes (ex : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie) sont des facteurs de risques d'ostéoporose.
- E. L'outil informatique FRAX® permet d'évaluer le risque de fractures.

QCM 21. A propos des traitements de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les médicaments anti-ostéoporotiques sont indiqués en prévention d'une récurrence fracturaire uniquement.
- B. La localisation de fracture conditionne le choix de la classe thérapeutique, voire de la molécule.
- C. Les bisphosphonates altèrent la morphologie des ostéoclastes et boquent leur activité.
- D. La zolédronate est un bisphosphonate qui s'administre par voie parentérale.
- E. Les bisphosphonates exposent à une toxicité cardiaque.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de **PLACE** :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 4

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 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°4 comprend :

➤ 21 QCM

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 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Note

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. Quelle(s) est (sont) la (les) méthode(s) réalisable(s) en 1^{ère} intention pour diagnostiquer une légionellose à la phase aiguë de la maladie ?

- A. Détection du lipopolysaccharide bactérien dans les urines
- B. Examen direct d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- C. Mise en culture d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- D. PCR syndromique sur sang périphérique
- E. PCR spécifique *Legionella* sur une expectoration

QCM 3. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses à SASM chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Céfazoline
- B. Cloxacilline
- C. Rifampicine
- D. Gentamicine
- E. Daptomycine

QCM 4. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Ampicilline
- B. Ceftriaxone
- C. Cloxacilline
- D. Rifampicine
- E. Daptomycine

QCM 5. Cocher la (les) réponse(s) exacte(s). Parmi les bêta-lactamines suivantes, *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à...

- A. Ceftazidime
- B. Pipéracilline-tazobactam
- C. Cefotaxime
- D. Ceftriaxone
- E. Céfépime

QCM 6. A propos de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le diagnostic est réalisé par la mesure de la densité minérale osseuse.
- B. La baisse des œstrogènes après la ménopause est un facteur favorisant.
- C. L'ostéoporose n'est pas associée à un risque plus élevé de fractures.
- D. Les endocrinopathies déminéralisantes (ex : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie) sont des facteurs de risques d'ostéoporose.
- E. L'outil informatique FRAX® permet d'évaluer le risque de fractures.

QCM 7. A propos des traitements de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les médicaments anti-ostéoporotiques sont indiqués en prévention d'une récurrence fracturaire uniquement.
- B. La localisation de fracture conditionne le choix de la classe thérapeutique, voire de la molécule.
- C. Les bisphosphonates altèrent la morphologie des ostéoclastes et boquent leur activité.
- D. La zolédronate est un bisphosphonate qui s'administre par voie parentérale.
- E. Les bisphosphonates exposent à une toxicité cardiaque.

QCM 8 à 10. Cas clinique.

Monsieur D., 45 ans, consulte son médecin généraliste. Ce patient a fait plusieurs épisodes de lithiases rénales lors des dernières années. Monsieur D. indique avoir tout le temps soif et semble avoir une polyurie (> 3 L). Il indique ressentir une fatigue chronique et être souvent constipé. Il n'a pas de traitement particulier mais prend parfois des gélules de vitamines contenant entre autres de la vitamine D en respectant les conseils d'utilisation et permettant de couvrir les apports journaliers recommandés.

Des examens biologiques sont effectués. Les résultats sont les suivants :

			(Valeurs usuelles)
Pl Sodium	141	mmol/L	(135-145)
Pl Potassium	3,8	mmol/L	(3,5-4,5)
Pl Chlorures	97	mmol/L	(95-105)
Pl Bicarbonates	24	mmol/L	(23-27)
Pl Urée	5,1	mmol/L	(2,5 – 7,5)
Pl Créatinine	66	μmol/L	(60-115)
DFG CKD-EPI	>90	mL/min/1,73 m ²	(>90)
Se Protéines	74	g/L	(65-80)
Pl Calcium	2,92	mmol/L	(2,2 – 2,6)
Pl Phosphate	0,66	mmol/L	(0,8 – 1,4)
Pl Glucose	4,1	mmol/L	(3,9 – 5,5)
dU Calcium	13	mmol	(2,5 – 8)

Devant ces premiers résultats, le médecin prescrit des examens dont les résultats sont les suivants :

Pl-PTH	75	ng/L	(8-38)
Se 25 hydroxy-vitamine D	82	nmol/L	(valeurs souhaitables >75)

QCM 8. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les signes cliniques sont liés à une vraie hypercalcémie.
- B. La phosphorémie doit être corrigée par la calcémie.
- C. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- D. La 25 hydroxy-vitamine D doit être hydroxylée par le rein afin d'obtenir le calcitriol.
- E. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à une hyperparathyroïdie primaire.

QCM 9. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Chez ce patient, une hypophosphorémie oriente vers un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- B. En dehors de ce cas, un cancer sécrétant le peptide PTHrp peut entraîner une vraie hypercalcémie.
- C. La PTH augmente la réabsorption tubulaire des phosphates.
- D. Le calcitriol est hypophosphorémiant.
- E. Les lithiases rénales sont favorisées par l'hypercalciurie.

QCM 10. A propos de la prise en charge thérapeutique de ce cas, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Il lui sera proposé un traitement par alendronate uniquement.
- B. Il lui sera proposé un traitement par des chélateurs de calcium.
- C. Le simple arrêt des prises de gélules de vitamines sera nécessaire dans ce cas.
- D. Il lui sera proposé un traitement substitutif en phosphore.
- E. La chirurgie parathyroïdienne est le traitement de référence, car le seul à être curatif.

QCM 11. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

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

QCM 12. 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. L'état de choc bactériémique

QCM 13. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

- A. La nutrition parentérale requiert une voie centrale pour des mélanges d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/L.
- B. La nutrition parentérale est contre-indiquée chez la femme enceinte.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale est possible.
- D. La pose d'une voie centrale pour nutrition parentérale se fait sous contrôle radiologique.
- E. Les mélanges de nutrition entérale doivent être stériles.

QCM 14. 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 glucides et des lipides, mais pas des acides aminés.
- B. Les besoins énergétiques de l'adulte sont inférieurs à ceux de l'enfant.
- C. La répartition glucido-lipidique est de l'ordre de 30% de glucides pour 70% de lipides.
- D. La taille du patient est prise en compte pour évaluer les besoins énergétiques.
- E. Les besoins énergétiques sont réduits chez le grand brûlé.

QCM 15. Concernant la radioprotection, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'unité internationale de la dose équivalente est le gray (Gy)
- B. L'unité internationale d'activité est le becquerel (Bq)
- C. L'unité internationale de la dose absorbée est le sievert (Sv)
- D. L'unité internationale de la dose efficace est le sievert (Sv)
- E. Les rayonnements alpha représentent un risque d'irradiation interne

QCM 16. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Deux noyaux atomiques isotopes ont le même numéro atomique (Z).
- B. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de masse (A).
- C. Deux noyaux atomiques isotones ont un nombre de masse (A) différent.
- D. Deux noyaux atomiques isotopes ont un nombre différent de protons et de neutrons.
- E. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de neutrons.

QCM 17. Parmi les rayonnements ci-dessous, quel(s) est(sont) celui (ceux) qui est (sont) ionisant(s) ?

- A. Gamma
- B. X
- C. Alpha
- D. Bêta
- E. Infra-rouge

QCM 18. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? La période radioactive d'un radioélément dont l'activité a diminué d'un facteur 8 en 8 jours est de :

- A. 24 heures
- B. 2 jours
- C. 64 heures
- D. 4 jours
- E. 48 heures

QCM 19. Concernant les situations cliniques de dénutrition ou à risque de dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Un patient ayant un IMC de 31 kg/m^2 à jeun depuis 10 jours en raison d'une pancréatite aiguë est à risque de dénutrition.
- B. Un patient de 55 ans cirrhotique en décompensation ascitique avec un IMC de $20,2 \text{ kg/m}^2$ (64 kg ; $1,75 \text{ m}$) avec un volume d'ascite dernièrement ponctionné de 8 L et une albumine normale est dénutri.
- C. Une patiente de 32 ans atteinte d'un cancer du sein ayant un indice de masse corporelle $27,5 \text{ kg/m}^2$ est considérée comme à risque de dénutrition.
- D. Un apport oral inférieur à la moitié des besoins énergétiques journaliers est à considérer comme un facteur de risque de dénutrition.
- E. Une patiente de 82 ans, avec un IMC à $22,8 \text{ kg/m}^2$, polymédicamentée, vivant seule, ne possédant plus que 10 unités dentaires est dénutrie.

QCM 20. Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. L'immuno-nutrition prescrite chez les patients d'oncologie permet de réduire l'inflammation et les besoins énergétiques permettant de limiter la dénutrition.
- B. Les compléments nutritionnels oraux sont riches en lipides et en glucides et pauvres en protéines pour éviter la sarcopénie fréquemment retrouvée chez le patient âgé dénutri.
- C. L'enrichissement alimentaire peut être utilisé en cas de dénutrition modérée quand les apports sont encore supérieurs à 2/3 des besoins énergétiques.
- D. La nutrition artificielle est menée en amont des chirurgies du patient atteint de cancer pour prévenir sa dénutrition et son retard d'accès au traitement.
- E. Les compléments nutritionnels oraux sont la thérapeutique nutritionnelle de première intention chez le patient dénutri.

QCM 21. Concernant le diagnostic et le suivi de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La longue demi-vie de la pré-albumine lui confère un intérêt majeur dans le suivi de la dénutrition et dans l'appréciation du bon fonctionnement de la technique de renutrition choisie.
- B. L'œdème peut entraîner une augmentation des concentrations en albumine sérique masquant l'existence d'une dénutrition.
- C. En absence d'un syndrome néphrotique, une albuminémie juste en deçà des valeurs seuils sera fortement évocatrice d'une dénutrition.
- D. La courte demi-vie de l'albumine permet son utilisation comme marqueur biologique pour le diagnostic de la dénutrition en absence d'atteintes d'organes ou d'inflammation.
- E. Le grip test permet de mesurer la force musculaire est d'apprécier le risque de sarcopénie.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice

Note

Calculatrice : 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 4 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Correcteur : A. Fourier

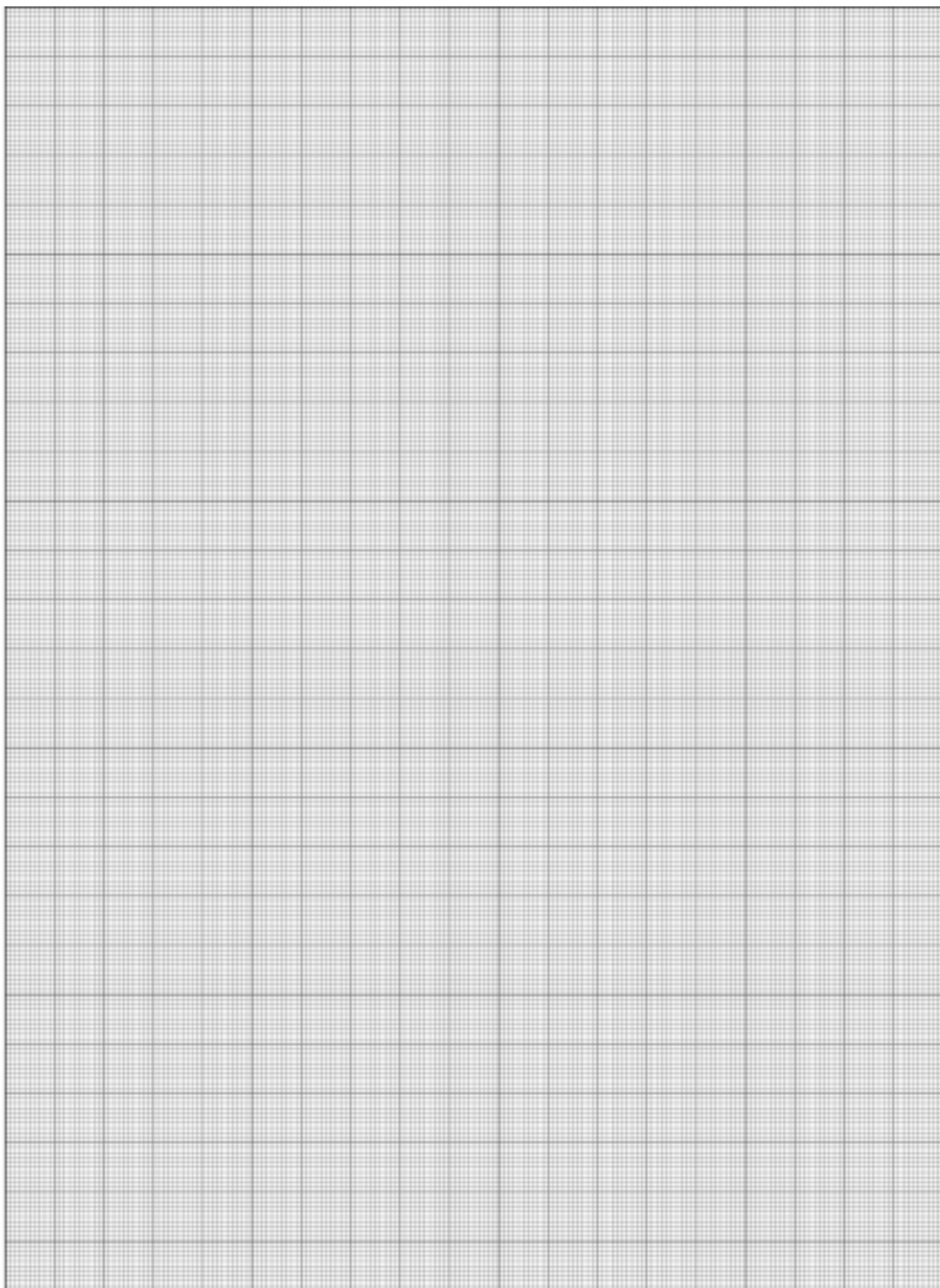
Une nouvelle molécule X vient d'être fabriquée par un laboratoire pharmaceutique. Cette dernière a été développée pour inhiber l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) dans l'hypertension.

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 par la méthode des doubles inverses les paramètres K_m et V_{max} de l'ECA en l'absence de la molécule X et les paramètres K_{mapp} et V_{maxapp} 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 3.10^{-3} mol/L, quelle était la concentration de la molécule inhibitrice X dans l'expérience ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de **PLACE** :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°2 comprend :

- 2 exercices indépendants

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Correcteur : L. Jordheim

Les deux parties A et B sont indépendantes.

Partie A

Une solution aqueuse contient les deux composés A et B que vous souhaitez doser par spectrophotométrie UV-visible. Une dilution au 100^{ème} de cette solution est analysée à 244 et 267 nm dans une cuve spectrophotométrique de trajet optique de 1 cm. Deux solutions pures de A et de B sont analysées dans les mêmes conditions. Les absorbances mesurées sont indiquées dans le tableau.

	Concentration	A_{244}	A_{267}
Échantillon dilué	Inconnue	0,827	0,769
Solution pure de A	0,35 mM	0,544	0,247
Solution pure de B	0,65 mM	0,341	0,688

a) Calculer les coefficients d'extinction molaire de A et de B à 244 et à 267 nm.

b) Calculer les concentrations de A et de B dans la solution aqueuse initiale.

Partie B

Calculer le pH d'une solution aqueuse de 50 mL contenant 420 mg d'acétate de sodium (CH_3COONa).

Données :

- $\text{pK}_a \text{ CH}_3\text{COOH}/\text{CH}_3\text{COO}^-$: 4,75
- Mm Na : 23 g/mol

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Correcteur : M. Bolon-Larger

Un médicament est administré en IV bolus à la dose de 2500 mg à un patient dont le DFG est de 90 mL/min. Les concentrations plasmatiques retrouvées 4 heures et 10 heures après l'injection sont de 99,63 $\mu\text{g/mL}$ et 25,06 $\mu\text{g/mL}$ respectivement. Le médicament suit une cinétique à un compartiment.

Question 1 : Calculer la constante d'élimination.

Question 2 : Calculer le volume de distribution.

Question 3 : Calculer l'aire sous la courbe.

Question 4 : Calculer la clairance totale.

Les urines du patient sont recueillies. Les volumes d'urine et les concentrations urinaires en médicament sont reportés dans le tableau suivant.

Intervalle de temps (h)	Volume urinaire (mL)	Concentration urinaire ($\mu\text{g/mL}$)
[0-1]	125	2680
[3-4]	80	2100,35
[9-10]	240	176,13

Question 5 : En utilisant les données urinaires, montrer que la constante d'élimination rénale est de $0,15\text{h}^{-1}$.

Question 6 : Calculer la clairance rénale.

Question 7 : Déterminer le mécanisme d'excrétion rénale sachant que la liaison aux protéines plasmatiques est de 15%.

Question 8 : Calculer la clairance hépatique.

Question 9 : Calculer le coefficient d'extraction hépatique sachant que le débit sanguin hépatique du patient est de 90 L/h.

Question 10 : En cas d'association avec un médicament qui augmente la fraction libre, la clairance hépatique sera-t-elle modifiée ? Si oui comment variera-t-elle ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de **PLACE** :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 4

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 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°4 comprend :

➤ 21 QCM

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 fascicules numérotés de 1 à 4.

Note

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

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. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Deux noyaux atomiques isotopes ont le même numéro atomique (Z).
- B. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de masse (A).
- C. Deux noyaux atomiques isotones ont un nombre de masse (A) différent.
- D. Deux noyaux atomiques isotopes ont un nombre différent de protons et de neutrons.
- E. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de neutrons.

QCM 3. Parmi les rayonnements ci-dessous, quel(s) est(sont) celui (ceux) qui est (sont) ionisant(s) ?

- A. Gamma
- B. X
- C. Alpha
- D. Bêta
- E. Infra-rouge

QCM 4. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? La période radioactive d'un radioélément dont l'activité a diminué d'un facteur 8 en 8 jours est de :

- A. 24 heures
- B. 2 jours
- C. 64 heures
- D. 4 jours
- E. 48 heures

QCM 5. Concernant la radioprotection, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'unité internationale de la dose équivalente est le gray (Gy)
- B. L'unité internationale d'activité est le becquerel (Bq)
- C. L'unité internationale de la dose absorbée est le sievert (Sv)
- D. L'unité internationale de la dose efficace est le sievert (Sv)
- E. Les rayonnements alpha représentent un risque d'irradiation interne

QCM 6. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

- A. La nutrition parentérale requiert une voie centrale pour des mélanges d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/L.
- B. La nutrition parentérale est contre-indiquée chez la femme enceinte.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale est possible.
- D. La pose d'une voie centrale pour nutrition parentérale se fait sous contrôle radiologique.
- E. Les mélanges de nutrition entérale doivent être stériles.

QCM 7. 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 glucides et des lipides, mais pas des acides aminés.
- B. Les besoins énergétiques de l'adulte sont inférieurs à ceux de l'enfant.
- C. La répartition glucido-lipidique est de l'ordre de 30% de glucides pour 70% de lipides.
- D. La taille du patient est prise en compte pour évaluer les besoins énergétiques.
- E. Les besoins énergétiques sont réduits chez le grand brûlé.

QCM 8. 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. L'état de choc bactériémique

QCM 9. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

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

QCM 10. Concernant les situations cliniques de dénutrition ou à risque de dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Un patient ayant un IMC de 31 kg/m^2 à jeun depuis 10 jours en raison d'une pancréatite aiguë est à risque de dénutrition.
- B. Un patient de 55 ans cirrhotique en décompensation ascitique avec un IMC de $20,2 \text{ kg/m}^2$ (64 kg ; $1,75 \text{ m}$) avec un volume d'ascite dernièrement ponctionné de 8 L et une albumine normale est dénutri.
- C. Une patiente de 32 ans atteinte d'un cancer du sein ayant un indice de masse corporelle $27,5 \text{ kg/m}^2$ est considérée comme à risque de dénutrition.
- D. Un apport oral inférieur à la moitié des besoins énergétiques journaliers est à considérer comme un facteur de risque de dénutrition.
- E. Une patiente de 82 ans, avec un IMC à $22,8 \text{ kg/m}^2$, polymédicamentée, vivant seule, ne possédant plus que 10 unités dentaires est dénutrie.

QCM 11. Concernant le diagnostic et le suivi de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La longue demi-vie de la pré-albumine lui confère un intérêt majeur dans le suivi de la dénutrition et dans l'appréciation du bon fonctionnement de la technique de renutrition choisie.
- B. L'œdème peut entraîner une augmentation des concentrations en albumine sérique masquant l'existence d'une dénutrition.
- C. En absence d'un syndrome néphrotique, une albuminémie juste en deçà des valeurs seuils sera fortement évocatrice d'une dénutrition.
- D. La courte demi-vie de l'albumine permet son utilisation comme marqueur biologique pour le diagnostic de la dénutrition en absence d'atteintes d'organes ou d'inflammation.
- E. Le grip test permet de mesurer la force musculaire est d'apprécier le risque de sarcopénie.

QCM 12. Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. L'immuno-nutrition prescrite chez les patients d'oncologie permet de réduire l'inflammation et les besoins énergétiques permettant de limiter la dénutrition.
- B. Les compléments nutritionnels oraux sont riches en lipides et en glucides et pauvres en protéines pour éviter la sarcopénie fréquemment retrouvée chez le patient âgé dénutri.
- C. L'enrichissement alimentaire peut être utilisé en cas de dénutrition modérée quand les apports sont encore supérieurs à 2/3 des besoins énergétiques.
- D. La nutrition artificielle est menée en amont des chirurgies du patient atteint de cancer pour prévenir sa dénutrition et son retard d'accès au traitement.
- E. Les compléments nutritionnels oraux sont la thérapeutique nutritionnelle de première intention chez le patient dénutri.

QCM 13. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Ampicilline
- B. Ceftriaxone
- C. Cloxacilline
- D. Rifampicine
- E. Daptomycine

QCM 14. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses à SASM chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Céfazoline
- B. Cloxacilline
- C. Rifampicine
- D. Gentamicine
- E. Daptomycine

QCM 15. Quelle(s) est (sont) la (les) méthode(s) réalisable(s) en 1^{ère} intention pour diagnostiquer une légionellose à la phase aiguë de la maladie ?

- A. Détection du lipopolysaccharide bactérien dans les urines
- B. Examen direct d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- C. Mise en culture d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- D. PCR syndromique sur sang périphérique
- E. PCR spécifique *Legionella* sur une expectoration

QCM 16. Cocher la (les) réponse(s) exacte(s). Parmi les bêta-lactamines suivantes, *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à...

- A. Ceftazidime
- B. Pipéracilline-tazobactam
- C. Cefotaxime
- D. Ceftriaxone
- E. Céfépime

QCM 17 à 19. Cas clinique.

Monsieur D., 45 ans, consulte son médecin généraliste. Ce patient a fait plusieurs épisodes de lithiases rénales lors des dernières années. Monsieur D. indique avoir tout le temps soif et semble avoir une polyurie (> 3 L). Il indique ressentir une fatigue chronique et être souvent constipé. Il n'a pas de traitement particulier mais prend parfois des gélules de vitamines contenant entre autres de la vitamine D en respectant les conseils d'utilisation et permettant de couvrir les apports journaliers recommandés.

Des examens biologiques sont effectués. Les résultats sont les suivants :

			(Valeurs usuelles)
PI Sodium	141	mmol/L	(135-145)
PI Potassium	3,8	mmol/L	(3,5-4,5)
PI Chlorures	97	mmol/L	(95-105)
PI Bicarbonates	24	mmol/L	(23-27)
PI Urée	5,1	mmol/L	(2,5 – 7,5)
PI Créatinine	66	μmol/L	(60-115)
DFG CKD-EPI	>90	mL/min/1,73 m ²	(>90)
Se Protéines	74	g/L	(65-80)
PI Calcium	2,92	mmol/L	(2,2 – 2,6)
PI Phosphate	0,66	mmol/L	(0,8 – 1,4)
PI Glucose	4,1	mmol/L	(3,9 – 5,5)
dU Calcium	13	mmol	(2,5 – 8)

Devant ces premiers résultats, le médecin prescrit des examens dont les résultats sont les suivants :

PI-PTH	75	ng/L	(8-38)
Se 25 hydroxy-vitamine D	82	nmol/L	(valeurs souhaitables >75)

QCM 17. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les signes cliniques sont liés à une vraie hypercalcémie.
- B. La phosphorémie doit être corrigée par la calcémie.
- C. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- D. La 25 hydroxy-vitamine D doit être hydroxylée par le rein afin d'obtenir le calcitriol.
- E. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à une hyperparathyroïdie primaire.

QCM 18. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Chez ce patient, une hypophosphorémie oriente vers un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- B. En dehors de ce cas, un cancer sécrétant le peptide PTHrp peut entraîner une vraie hypercalcémie.
- C. La PTH augmente la réabsorption tubulaire des phosphates.
- D. Le calcitriol est hypophosphorémiant.
- E. Les lithiases rénales sont favorisées par l'hypercalciurie.

QCM 19. A propos de la prise en charge thérapeutique de ce cas, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Il lui sera proposé un traitement par alendronate uniquement.
- B. Il lui sera proposé un traitement par des chélateurs de calcium.
- C. Le simple arrêt des prises de gélules de vitamines sera nécessaire dans ce cas.
- D. Il lui sera proposé un traitement substitutif en phosphore.
- E. La chirurgie parathyroïdienne est le traitement de référence, car le seul à être curatif.

QCM 20. A propos de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le diagnostic est réalisé par la mesure de la densité minérale osseuse.
- B. La baisse des œstrogènes après la ménopause est un facteur favorisant.
- C. L'ostéoporose n'est pas associée à un risque plus élevé de fractures.
- D. Les endocrinopathies déminéralisantes (ex : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie) sont des facteurs de risques d'ostéoporose.
- E. L'outil informatique FRAX® permet d'évaluer le risque de fractures.

QCM 21. A propos des traitements de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les médicaments anti-ostéoporotiques sont indiqués en prévention d'une récurrence fracturaire uniquement.
- B. La localisation de fracture conditionne le choix de la classe thérapeutique, voire de la molécule.
- C. Les bisphosphonates altèrent la morphologie des ostéoclastes et boquent leur activité.
- D. La zolédronate est un bisphosphonate qui s'administre par voie parentérale.
- E. Les bisphosphonates exposent à une toxicité cardiaque.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de **PLACE** :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1

Année 2024/2025

Semestre automne

Session initiale

FASCICULE n° 4

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 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°4 comprend :

➤ 21 QCM

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 fascicules numérotés de 1 à 4.

Note

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

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. Quelle(s) est (sont) la (les) méthode(s) réalisable(s) en 1^{ère} intention pour diagnostiquer une légionellose à la phase aiguë de la maladie ?

- A. Détection du lipopolysaccharide bactérien dans les urines
- B. Examen direct d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- C. Mise en culture d'un prélèvement broncho-pulmonaire
- D. PCR syndromique sur sang périphérique
- E. PCR spécifique *Legionella* sur une expectoration

QCM 3. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses à SASM chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Céfazoline
- B. Cloxacilline
- C. Rifampicine
- D. Gentamicine
- E. Daptomycine

QCM 4. Concernant la prise en charge probabiliste des endocardites infectieuses chez un patient sans aucun antécédent, quelle(s) est (sont) l'(les) antibiotique(s) indiqué(s) ?

- A. Ampicilline
- B. Ceftriaxone
- C. Cloxacilline
- D. Rifampicine
- E. Daptomycine

QCM 5. Cocher la (les) réponse(s) exacte(s). Parmi les bêta-lactamines suivantes, *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement résistant à...

- A. Ceftazidime
- B. Pipéracilline-tazobactam
- C. Cefotaxime
- D. Ceftriaxone
- E. Céfépime

QCM 6. A propos de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le diagnostic est réalisé par la mesure de la densité minérale osseuse.
- B. La baisse des œstrogènes après la ménopause est un facteur favorisant.
- C. L'ostéoporose n'est pas associée à un risque plus élevé de fractures.
- D. Les endocrinopathies déminéralisantes (ex : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie) sont des facteurs de risques d'ostéoporose.
- E. L'outil informatique FRAX® permet d'évaluer le risque de fractures.

QCM 7. A propos des traitements de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les médicaments anti-ostéoporotiques sont indiqués en prévention d'une récurrence fracturaire uniquement.
- B. La localisation de fracture conditionne le choix de la classe thérapeutique, voire de la molécule.
- C. Les bisphosphonates altèrent la morphologie des ostéoclastes et boquent leur activité.
- D. La zolédronate est un bisphosphonate qui s'administre par voie parentérale.
- E. Les bisphosphonates exposent à une toxicité cardiaque.

QCM 8 à 10. Cas clinique.

Monsieur D., 45 ans, consulte son médecin généraliste. Ce patient a fait plusieurs épisodes de lithiases rénales lors des dernières années. Monsieur D. indique avoir tout le temps soif et semble avoir une polyurie (> 3 L). Il indique ressentir une fatigue chronique et être souvent constipé. Il n'a pas de traitement particulier mais prend parfois des gélules de vitamines contenant entre autres de la vitamine D en respectant les conseils d'utilisation et permettant de couvrir les apports journaliers recommandés.

Des examens biologiques sont effectués. Les résultats sont les suivants :

			(Valeurs usuelles)
Pl Sodium	141	mmol/L	(135-145)
Pl Potassium	3,8	mmol/L	(3,5-4,5)
Pl Chlorures	97	mmol/L	(95-105)
Pl Bicarbonates	24	mmol/L	(23-27)
Pl Urée	5,1	mmol/L	(2,5 – 7,5)
Pl Créatinine	66	μmol/L	(60-115)
DFG CKD-EPI	>90	mL/min/1,73 m ²	(>90)
Se Protéines	74	g/L	(65-80)
Pl Calcium	2,92	mmol/L	(2,2 – 2,6)
Pl Phosphate	0,66	mmol/L	(0,8 – 1,4)
Pl Glucose	4,1	mmol/L	(3,9 – 5,5)
dU Calcium	13	mmol	(2,5 – 8)

Devant ces premiers résultats, le médecin prescrit des examens dont les résultats sont les suivants :

Pl-PTH	75	ng/L	(8-38)
Se 25 hydroxy-vitamine D	82	nmol/L	(valeurs souhaitables >75)

QCM 8. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les signes cliniques sont liés à une vraie hypercalcémie.
- B. La phosphorémie doit être corrigée par la calcémie.
- C. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- D. La 25 hydroxy-vitamine D doit être hydroxylée par le rein afin d'obtenir le calcitriol.
- E. Chez ce patient, l'hypercalcémie est liée à une hyperparathyroïdie primaire.

QCM 9. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique en général, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Chez ce patient, une hypophosphorémie oriente vers un excès de 25 hydroxy-vitamine D.
- B. En dehors de ce cas, un cancer sécrétant le peptide PTHrp peut entraîner une vraie hypercalcémie.
- C. La PTH augmente la réabsorption tubulaire des phosphates.
- D. Le calcitriol est hypophosphorémiant.
- E. Les lithiases rénales sont favorisées par l'hypercalciurie.

QCM 10. A propos de la prise en charge thérapeutique de ce cas, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Il lui sera proposé un traitement par alendronate uniquement.
- B. Il lui sera proposé un traitement par des chélateurs de calcium.
- C. Le simple arrêt des prises de gélules de vitamines sera nécessaire dans ce cas.
- D. Il lui sera proposé un traitement substitutif en phosphore.
- E. La chirurgie parathyroïdienne est le traitement de référence, car le seul à être curatif.

QCM 11. Parmi les affirmations suivantes concernant le remplissage vasculaire, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

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

QCM 12. 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. L'état de choc bactériémique

QCM 13. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

- A. La nutrition parentérale requiert une voie centrale pour des mélanges d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/L.
- B. La nutrition parentérale est contre-indiquée chez la femme enceinte.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale est possible.
- D. La pose d'une voie centrale pour nutrition parentérale se fait sous contrôle radiologique.
- E. Les mélanges de nutrition entérale doivent être stériles.

QCM 14. 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 glucides et des lipides, mais pas des acides aminés.
- B. Les besoins énergétiques de l'adulte sont inférieurs à ceux de l'enfant.
- C. La répartition glucido-lipidique est de l'ordre de 30% de glucides pour 70% de lipides.
- D. La taille du patient est prise en compte pour évaluer les besoins énergétiques.
- E. Les besoins énergétiques sont réduits chez le grand brûlé.

QCM 15. Concernant la radioprotection, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'unité internationale de la dose équivalente est le gray (Gy)
- B. L'unité internationale d'activité est le becquerel (Bq)
- C. L'unité internationale de la dose absorbée est le sievert (Sv)
- D. L'unité internationale de la dose efficace est le sievert (Sv)
- E. Les rayonnements alpha représentent un risque d'irradiation interne

QCM 16. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Deux noyaux atomiques isotopes ont le même numéro atomique (Z).
- B. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de masse (A).
- C. Deux noyaux atomiques isotones ont un nombre de masse (A) différent.
- D. Deux noyaux atomiques isotopes ont un nombre différent de protons et de neutrons.
- E. Deux noyaux atomiques isobares ont le même nombre de neutrons.

QCM 17. Parmi les rayonnements ci-dessous, quel(s) est(sont) celui (ceux) qui est (sont) ionisant(s) ?

- A. Gamma
- B. X
- C. Alpha
- D. Bêta
- E. Infra-rouge

QCM 18. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? La période radioactive d'un radioélément dont l'activité a diminué d'un facteur 8 en 8 jours est de :

- A. 24 heures
- B. 2 jours
- C. 64 heures
- D. 4 jours
- E. 48 heures

QCM 19. Concernant les situations cliniques de dénutrition ou à risque de dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Un patient ayant un IMC de 31 kg/m^2 à jeun depuis 10 jours en raison d'une pancréatite aiguë est à risque de dénutrition.
- B. Un patient de 55 ans cirrhotique en décompensation ascitique avec un IMC de $20,2 \text{ kg/m}^2$ (64 kg ; $1,75 \text{ m}$) avec un volume d'ascite dernièrement ponctionné de 8 L et une albumine normale est dénutri.
- C. Une patiente de 32 ans atteinte d'un cancer du sein ayant un indice de masse corporelle $27,5 \text{ kg/m}^2$ est considérée comme à risque de dénutrition.
- D. Un apport oral inférieur à la moitié des besoins énergétiques journaliers est à considérer comme un facteur de risque de dénutrition.
- E. Une patiente de 82 ans, avec un IMC à $22,8 \text{ kg/m}^2$, polymédicamentée, vivant seule, ne possédant plus que 10 unités dentaires est dénutrie.

QCM 20. Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. L'immuno-nutrition prescrite chez les patients d'oncologie permet de réduire l'inflammation et les besoins énergétiques permettant de limiter la dénutrition.
- B. Les compléments nutritionnels oraux sont riches en lipides et en glucides et pauvres en protéines pour éviter la sarcopénie fréquemment retrouvée chez le patient âgé dénutri.
- C. L'enrichissement alimentaire peut être utilisé en cas de dénutrition modérée quand les apports sont encore supérieurs à 2/3 des besoins énergétiques.
- D. La nutrition artificielle est menée en amont des chirurgies du patient atteint de cancer pour prévenir sa dénutrition et son retard d'accès au traitement.
- E. Les compléments nutritionnels oraux sont la thérapeutique nutritionnelle de première intention chez le patient dénutri.

QCM 21. Concernant le diagnostic et le suivi de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La longue demi-vie de la pré-albumine lui confère un intérêt majeur dans le suivi de la dénutrition et dans l'appréciation du bon fonctionnement de la technique de renutrition choisie.
- B. L'œdème peut entraîner une augmentation des concentrations en albumine sérique masquant l'existence d'une dénutrition.
- C. En absence d'un syndrome néphrotique, une albuminémie juste en deçà des valeurs seuils sera fortement évocatrice d'une dénutrition.
- D. La courte demi-vie de l'albumine permet son utilisation comme marqueur biologique pour le diagnostic de la dénutrition en absence d'atteintes d'organes ou d'inflammation.
- E. Le grip test permet de mesurer la force musculaire est d'apprécier le risque de sarcopénie.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Infectiologie pour l'officine**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Infectiologie pour l'officine
5A/6A**

Année 2024/ 2025

Semestre automne
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 3 QROC dont l'un contient un tableau à remplir

Note

Calculatrice : non autorisée

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

UELC Microbiologie clinique
Pr F. Laurent

Vous apporterez une attention particulière à une écriture lisible et à structurer votre propos !

Question 1 :

Lors du repas de Noël, votre cousine Anne-Sophie explique qu'elle a entendu dire qu'elle pourrait aller voir son pharmacien si elle avait mal à la gorge. Elle vous demande ce que ça veut dire, comment ça va se passer et à quoi ça va servir. Vous lui expliquez ...

Question 2 :

Clara Vianney est une cliente que vous connaissez bien est ravie. Elle vient de vous annoncer qu'elle est enceinte. Elle sort chez son médecin mais n'a pas bien compris pourquoi son médecin lui a demandé de se faire vacciner contre la coqueluche. Elle ne comprend pas bien « pourquoi », « à quoi ça va servir ». En plus elle est à jour de ses vaccinations, elle ne connaît rien à cette maladie et se demande comment ça marche ce vaccin.

En structurant votre propos et en étant didactique et pédagogique, vous expliquer ce qu'est la coqueluche et tentez de lui expliquer pourquoi elle doit se faire vacciner.

Q3- Vous remplirez le tableau **sans détailler** : style télégraphique et en ne considérant que **l'espèce bactérienne la plus prévalente**

Pathologie	Agent(s) infectieux bactérien(s)	Outil(s) diagnostique(s) si nécessaire	DCI ATB(s) de première intention	DCI Alternative(s) thérapeutique(s) ATB	Prévention éventuelle si elle existe
Maladie de Lyme Phase primaire					
Conjonctivite					
Panaris					
Morsure chat avec douleur intense					
Ulcère gastrique					

NOM et Prénoms :

.....
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC pédiatrie*

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE D'UE Pédiatrie
UELC

Année 2024/ 2025

Semestre automne
Contrôle Terminal

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 1 fascicule
Ce fascicule comprend 6 pages de QROC.

Calculatrice : autorisée

Note

UELC Pédiatrie
Responsable : Delphine HOEGY

QROC 1. (4 points) Généralités

1. Dépistage néonatal : Quand, comment et pourquoi ?

-Quand :

-Comment :

-Pourquoi :

2. Quelles maladies dépistées de cette façon ?

3. Pourquoi ?

-

-

4. Entourer les médicaments qui posent problème quel que soit le stade de grossesse

Acide valproïque

Ibuprofène

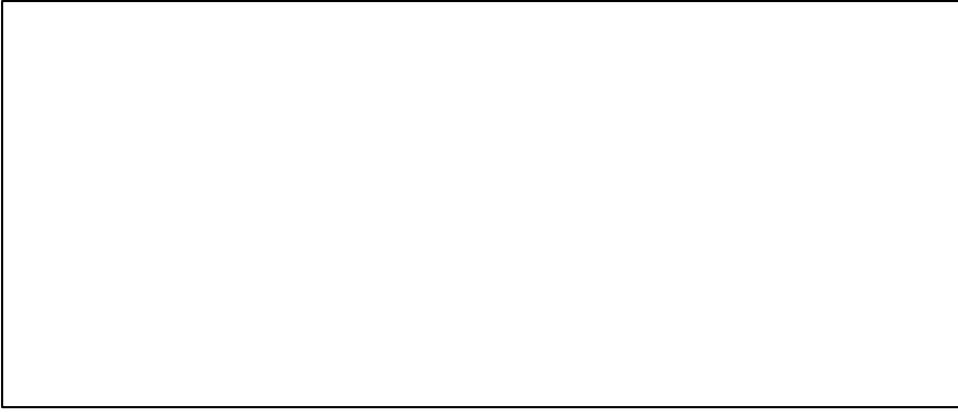
Paracétamol

Thalidomide

Mycophénolate mofétil

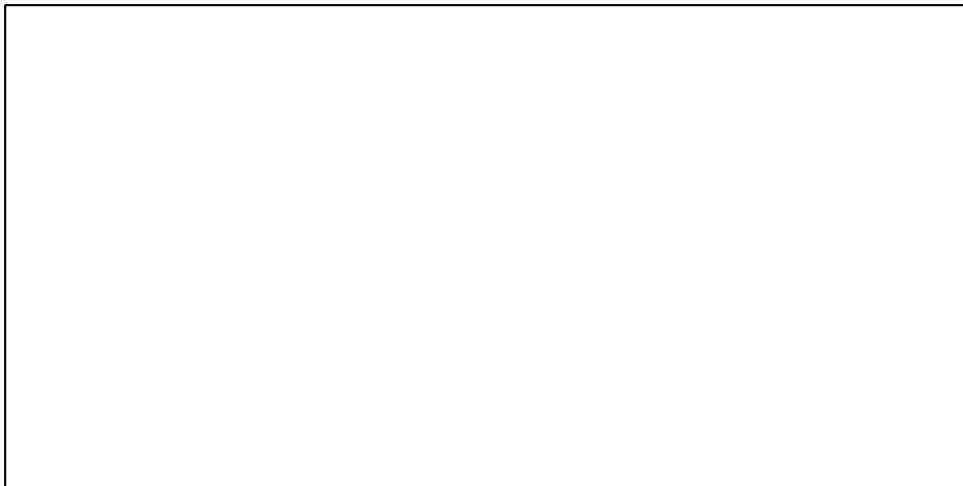
5. Quels sous-groupes d'âge en pédiatrie ?

6. Qu'est ce qui limite la recherche clinique pédiatrique aujourd'hui ?



QROC 2. (2 points) Usage des médicaments en pédiatrie

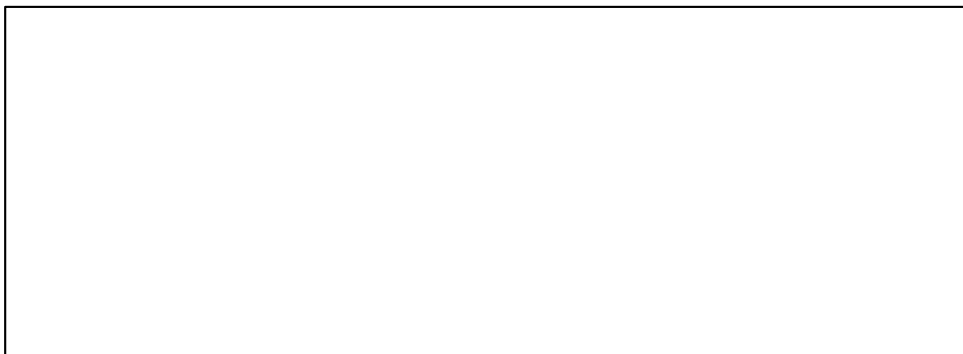
1. Comment administrer une solution buvable à un enfant, en pratique ?



2. Selon les âges, qui administrent les médicaments aux patients pédiatriques à domicile ?



3. Quelles particularités de l'éducation thérapeutique en pédiatrie ?



QROC 3. (2 points) Nutrition

L'apport lacté doit être majoritaire dans l'alimentation de l'enfant jusqu'à ans.

L'allaitement maternel est recommandé par l'OMS jusqu'au ans de l'enfant.

De 0 à 4 mois pour un nouveau-né nourri au lait de sa mère, il est recommandé une fréquence .

Quels sont les 3 bienfaits de l'allaitement pour la mère ?

-
-
-

QROC 4. (3 points) Infectiologie

Entourer V pour Vrai et F pour Faux pour chacune des propositions :

1. La bronchiolite à VRS est à risque pour les enfants de < 6 mois. V F
2. Un enfant de 2 ans qui présente une température à 37.8°C a une fièvre. V F
3. Pour protéger un enfant de < 6 mois de toute infection, il est intéressant d'éviter les contacts avec des personnes malades. V F
4. L'agent infectieux le plus souvent responsable de gastroentérite aigüe chez l'enfant est le rotavirus. V F
5. Un pharmacien d'officine peut faire un TROD angine à un enfant de 11 ans. V F
6. Le vaccin contre la varicelle fait partie des vaccinations obligatoires de l'enfant. V F
7. Un enfant immunodéprimé doit recevoir tous les vaccins, même vivant atténué. V F
8. La vaccination obligatoire avant 18 mois concerne 11 germes. V F
9. La vaccination papillomavirus (HPV) est recommandée à partir 16 ans. V F
10. Il existe aujourd'hui un vaccin contre le VRS qui est administré aux enfants dès le plus jeune âge. V F
11. En cas d'otite moyenne purulente chez l'enfant entre 3 mois et 2 ans, des antibiotiques seront d'emblée nécessaires. V F
12. L'impétigo est une pathologie pédiatrique chez le moins de 10 ans. V F
13. Depuis le printemps 2024, en France, une épidémie de coqueluche est en cours, cette maladie est due au *S. Pneumoniae*. V F
14. La coqueluche se manifeste par une toux sèche, qui peut aller jusqu'à réveiller l'enfant la nuit voir le faire vomir. V F
15. La varicelle, le zona et la roséole sont des maladies typiquement pédiatriques. V F
16. La vaccination contre l'HPV est recommandée quel que soit le sexe (fille et garçon). V F
17. Les angines sont plus fréquentes chez l'adolescent que chez le jeune enfant. V F
18. Les méningites sont plus fréquentes chez l'adolescent que chez le jeune enfant. V F
19. Lors de la délivrance d'antibiotique dans le contexte d'une otite moyenne aigüe chez l'enfant, vous demandez systématiquement si les parents ont à la maison du paracétamol. V F
20. Dans un contexte d'infection ORL, même auriculaire, il est recommandé le lavage nasal au sérum physiologique.

QROC 5. (3 points) Anaphylaxie

1. Combien existe-t-il d'autoinjecteurs d'adrénaline en France ? Inscrire les noms de spécialités de ces autoinjecteurs.

2. En pédiatrie, quelle est la principale cause d'allergie ?

3. Un enfant de 4 ans présente à 12h30 une dyspnée associée à un gonflement laryngé et un gonflement des lèvres supérieures. La maman, paniquée, vient à l'officine avec lui. Que faites-vous, chronologiquement ?

QROC 6. (3 points) Galénique

1. A partir de quel âge en moyenne est-il possible d'avalier des formes orales solides ?

2. Quelles sont les alternatives ?

3. Une solution buvable de médicament à 25mg/5mL est disponible sur le marché français : Combien de mL allez-vous administrer à un patient pour lequel la prescription indique 50mg matin, midi et soir ?

mL par prise

Selon vous, est-il sécuritaire d'administrer ce nombre de mL à un enfant de :

- 1 an ? OUI NON
- 5 ans ? OUI NON
- 10 ans ? OUI NON

4. Si vous avez répondu NON (à une ou plusieurs des questions ci-dessus), pourquoi ?

QROC 7. (3 points) Gestion des risques & pharmacie clinique

1. Selon vous comment pourrait-on prévenir les erreurs médicamenteuses en pédiatrie grâce à la communication ?

2. Quelle transition dans le parcours de soins d'un patient atteint de maladie chronique est particulièrement à risque et pourquoi ?

3. Si un adolescent ne prend pas ses traitements immunosuppresseurs, quelles peuvent être les causes ? et que proposez vous ?

○ Causes :

○ Proposition(s) :

NOM et Prénoms :

.....
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Approfondissement en Dermopharmacie et Cosmétologie

6^{ème} ANNEE OFFICINE

Année 2024/ 2025

Semestre automne

Session initiale

3 questions, pages 1-7

DUREE DE L'EPREUVE : 1,5h

Note

Les documents sont autorisés.

Nom de UELC Approfondissement en Dermopharmacie et Cosmétologie
Nom(s) du(des) responsable(s)-enseignant(s) de l'UELC : J. Resende de
Azevedo

QUESTION 1 :

Madame Dupont, 52 ans se présente dans votre officine. Elle cherche une routine de soin anti-âge complète adaptée aux peaux matures.

Quels sont les principaux mécanismes physiopathologiques qui conduisent au vieillissement cutané ?

Que lui proposez-vous comme type de produits/actifs pour sa routine de soin afin de lutter contre les problématiques de son âge ? Justifiez votre réponse.

QUESTION 2 :

Madame Dupont, vous demande également des conseils pour ses filles : la première âgée de 27 ans souffre de démangeaisons importantes sur le cuir chevelu, avec des rougeurs et squames grasses, tandis que sa sœur de 23 ans se plaint d'avoir le cuir chevelu sec, avec de fines pellicules qui tombent en neige sur ses vêtements.

De quelle(s) pathologie(s) s'agit-il ? Quels types d'actifs sont susceptibles d'améliorer leur état respectif ? Quels types de shampooing pourriez-vous leur conseiller ?

Mme Dupont est très réticente à tout, elle a besoin de comprendre ce que ses filles ont et pourquoi vous lui conseillez ces produits ! Soyez convaincants et justifiez bien vos choix !

QUESTION 3 :

Madame Dupont souhaite également acheter un produit pour le corps car elle a une peau très sèche.

Elle vous présente deux produits avec les compositions ci-dessous, et vous demande lequel serait le plus adapté pour sa problématique.

Produit 1 :

Ingredients : AQUA/WATER/EAU, HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL, COCOS NUCIFERA (COCONUT) OIL, ORBIGNYA OLEIFERA SEED OIL, RICINUS COMMUNIS (CASTOR) SEED OIL, CETEARYL ALCOHOL, HYDROGENATED CASTOR OIL, GLYCERYL STEARATE SE, PENTYLENE GLYCOL, CETEARYL GLUCOSIDE, SODIUM STEAROYL GLUTAMATE, OPHIOPOGON JAPONICUS ROOT EXTRACT, 1,2-HEXANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL, ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER, MALTODEXTRIN, PENTAERYTHRITYL TETRA-DI-T-BUTYL HYDROXYHYDROCINNAMATE, GLYCOSPHINGOLIPIDS, CITRIC ACID, GLYCOLIPIDS

Produit 2 :

Ingredients : AQUA/WATER/EAU, HELIANTHUS ANNUUS (SUNFLOWER) SEED OIL, SORBITOL, PROPANEDIOL, GLYCERIN, PENTYLENE GLYCOL, BEHENYL ALCOHOL, PRUNUS AMYGDALUS DULCIS (SWEET ALMOND) OIL, ANTHEMIS NOBILIS FLOWER EXTRACT, GELLAN GUM, SODIUM STEAROYL GLUTAMATE, SODIUM HYALURONATE, TOCOPHEROL, CITRIC ACID, GLYCERYL CAPRYLATE, HYDROGENATED VEGETABLE OIL, XANTHAN GUM, PARFUM/FRAGRANCE

Vous la conseillez sur le produit le plus adapté à sa peau. Justifiez votre réponse. Mme Dupont veut comprendre sa problématique et votre choix.

Examen final – programmation Python

Consignes :

- Le rendu attendu est un fichier .ipynb (Jupyter Notebook)
- Vos nom et prénom doivent apparaître clairement sur le document
- Vos codes doivent être commentés avec pertinence
- Ne laissez pas de code inutile, et enlevez tout commentaire non adapté (je lis votre code après...)
- L'utilisation de vos documents de cours est acceptée
- **L'utilisation de toute IA générative (type chatGPT) est interdite**
- **Votre fichier .ipynb doit être envoyé à mon adresse mail (etienne.lemire@entpe.fr) à la fin de l'épreuve**

Le sujet est volontairement long, mais recouvre tout ce qui a été vu en cours. Les points ne sont pas répartis équitablement sur tous les exercices, il n'est donc pas attendu que tous les exercices soient faits. Un exercice réussi assure déjà une note correcte, puis la note croît avec le nombre de questions bien répondues.

Les étoiles (*) indiquent des questions légèrement plus difficiles ou originales, mais qui ne demandent pas forcément plus de lignes de code à produire.

1. Des chiffres et des lettres

- Écrire une fonction `Exo5_1` qui prend en argument une phrase et qui inverse l'ordre des mots, mais pas les lettres de chaque mot.
- Écrire une fonction `Exo5_2` qui prend en argument un mot, et inverse l'ordre des lettres.
- Écrire une fonction `Exo5_3` qui prend une phrase, et deux arguments optionnels :
 - `phrase_inv` : si `phrase_inv` est `True`, alors l'ordre des mots est inversé, s'il est `False` l'ordre des mots est conservé ;
 - `word_inv` : si `word_inv` est `True`, alors l'ordre des lettres de chaque mot est inversé, s'il est `False` l'ordre des lettres de chaque mot est conservé.

Remarque : par « phrase », on entend bien une chaîne de caractères contenant plusieurs mots séparés par des espaces (exemple « ceci est une phrase »).

2. Liste

Le morceau de code suivant crée une liste de longueur N (arbitrairement 100), remplie d'entiers pris aléatoirement entre a et $b - 1$ ($a = -5$, $b = 6$ arbitrairement).

```
import numpy as np
a = -5 # Borne inférieure du tirage aléatoire
b = 6  # Borne supérieure du tirage aléatoire
N = 100 # Taille du tirage aléatoire
list1 = list(np.random.randint(a, b, N)) # Transforme le array en liste
```



Pour toutes les fonctions que vous créerez dans cet exercice, vous les testerez avec une liste aléatoire générée comme montré ci-dessus. Vous pouvez changer les paramètres a , b et N à votre guise.

- Écrivez une fonction `Exo2_1` qui prend en argument une liste (ou un `numpy.array`, au choix), et qui renvoie une liste (ou un `numpy.array`) identique avec tous les zéros retirés.
- Écrire une fonction `Exo2_2` qui prend en argument une liste (ou un `numpy.array`, au choix), et qui renvoie une liste (ou un `numpy.array`) dont chaque élément est la somme des éléments précédents de la liste rentrée.

Exemple Exo2_2

```
Liste_1 = [1, 2, 3, 4]
Result1 = Exo2_2(liste_1)
print(Result1) ➔ [1, 3, 6, 10]
```

3. Boucles et jeu

- Écrire un programme pour faire une seule partie de pierre-feuille-ciseaux contre l'ordinateur. Le programme doit générer un « coup » pour l'ordinateur, qui est un tirage aléatoire entre « pierre », « feuille » et « ciseaux », et doit demander à l'utilisateur·ice un coup également. Pour rappel : la pierre bat les ciseaux, les ciseaux coupent la feuille, la feuille enroule la pierre.

Aide : Pour tirer aléatoirement entre les éléments d'une liste définie, utilisez le morceau de code suivant : la variable `ordi` vaut aléatoirement « pierre », « feuille » ou « ciseaux » à chaque fois qu'elle est définie par `random.choice(choix_possible)`.

```
import random

choix_possible = ['pierre', 'papier', 'ciseaux'] # Tous les choix possibles
ordi = random.choice(choix_possible) # Tire aléatoirement dans les choix possibles
```

- *Ajoutez à votre programme la notion d'arrêt du jeu : tant que l'utilisateur·ice n'a pas rentré le nombre 0 à la place du choix d'une action, le programme relance une partie. Dès que l'utilisateur·ice décide d'arrêter, le programme affiche le nombre de victoires de l'ordinateur, et celui de l'utilisateur·ice, puis affiche qui a gagné au total des points.

4. Fonctions et mathématiques

Soient les fonctions f_1 et f_2 définies comme suit

$$\forall x \in [0, 3], f_1(x) = x^6 - \frac{8}{3}x^5 - 4x^4 + \frac{29}{3}x^3 + 8x^2 + 4x - \frac{32}{3}$$

$$\forall x \in [0, 3], f_2(x) = x^6 - 7x^5 - 2x^4 + \frac{27}{2}x^3 + \frac{7}{2}x^2 + x - 7$$

- Tracer les 2 fonctions en deux couleurs différentes. Vous délimitez la fenêtre graphique à $x \in [0, 3]$ et $y \in [-10, 10]$.
- Donnez les racines (ou zéros *i.e.* les abscisses pour lesquelles chaque fonction coupe l'axe des abscisses), par lecture graphique.
- **Trouvez les zéros par méthode numérique.



- *Lorsque l'on cherche à savoir si 2 fonctions f_1 et f_2 se coupent en certains points sur un intervalle $[a, b]$, on cherche les abscisses $x_0 \in [a, b]$ tels que $f_1(x_0) = f_2(x_0)$. Cela revient à poser une fonction $f_3 = f_2 - f_1$ et à chercher les abscisses $x_0 \in [a, b]$ telles que la fonction $f_3(x_0) = 0$. Trouvez les points $x_0 \in [0, 3]$ où se coupent les fonctions f_1 et f_2 .

5. Adapter un code

Copiez-collez les codes suivants dans votre fichier .ipynb, et suivez les consignes.

5.1. Animation

Regardez et exécutez le script suivant : un point bleu se déplace en $y = 0$, entre $x = 0$ et $x = 10$.

```
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np

import matplotlib.animation as animation

fig, ax = plt.subplots()
ax.set_xlim([0, 10]) # Définit les limites des abscisses du graph
ax.set_ylim([-2, 2]) # Définit les limites des ordonnées du graph

scat = ax.scatter(1, 0, facecolor = 'blue') # Point bleu en (1,0)
x = np.linspace(0, 10, 50) # Définit 50 points entre 0 et 10

def animate(i):
    scat.set_offsets((x[i], 0)) # Décale le point à l'abscisse x[i]
    return scat, # Renvoie le graph à animer

ani = animation.FuncAnimation(fig, animate, repeat=True,
                              frames=len(x) - 1, interval=25)

# Pour tracer l'animation dans Jupyter
from IPython.display import HTML
HTML(ani.to_jshtml())
```

- *Ajoutez un point rouge qui se déplace parallèlement au point bleu, en $y = 1$. Les 2 points doivent être visibles sur le graphique et se déplacer conjointement.

5.2. Matrice

Regardez et exécutez le script suivant.

```
import matplotlib.pyplot as plt
import numpy as np

#####
##### lere matrice #####
#####

mat = np.matrix([[1,2,3,4], # Crée une matrice 4x4
                 [5,6,7,8],
```



```
[9,10,11,12],
[13,14,15,16]))

plt.matshow(mat) # Affiche la matrice sous forme d'image
plt.colorbar() # Barre latérale pour indiquer les valeurs des couleurs

plt.title(r'Matrice 4x4 contenant les entiers de 1 à 16',
          fontsize = 20)

#####
##### 2ème matrice #####
#####

mat2 = np.zeros((5,5)) ## Crée une matrice 5x5 remplie de zéros
mat2[0,0] = 1
mat2[0,4] = 2
mat2[4,0] = 3
mat2[4,4] = 4

plt.matshow(mat2)
plt.colorbar()

plt.title(r'Matrice 5x5 contenant des entiers non nuls aux 4 coins',
          fontsize = 20)
```

- *Tracez un graphique de 25 cases sur 25, dont la diagonale sera jaune, et le reste sera bleu foncé (regardez bien les 2 premiers graphiques). Rappel : les termes diagonaux d'une matrice sont les termes d'indice $i = j$ ($mat[i, i]$ est le $i^{\text{ème}}$ terme diagonal de mat).
- *Tracez un graphique de 30 cases sur 30, dont chaque ligne a une couleur unique (par exemple première ligne jaune, 2^{ème} ligne un peu plus orangée, etc.). L'ordre des couleurs n'a pas d'importance.



**Année universitaire
2024-2025**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

UELC

Session Printemps

Insulin-dependent diabetes mellitus induces a rapid reduction of glucose uptake and utilization and an inadequate neovascularization. Reduced glucose utilization in diabetic myocardium is associated with decreased activity of glucose transporter such as glucose transporter 1 (GLUT-1) and glycolysis enzymes, such as hexokinase II (HK-II). The insufficient blood vessel formation in diabetic heart is characterized by a significant reduction of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors, VEGFR1 (Flt-1) and VEGFR2 (Flk-1).^{1,2} HK-II overexpression increased ATP generation, leading to a cardiac protection from hypoxic or diabetic damage.³ VEGF gene delivery to myocardium showed an increase in capillary density, inhibition of apoptosis in endothelial cells and cardiomyocytes, and eventually improvement of cardiac function.^{4,5} However, it has been observed that VEGF is not sufficient as a single agent to create a functional vasculature, and VEGF alone-induced vessels are often leaky and do not properly connect to the existing vasculature.⁶ It is therefore of interest to explore alternative approach to elicit the concomitant expression of multiple genes that are favorable for angiogenesis and glucose metabolism under diabetic conditions. Interestingly, studies have demonstrated that VEGF and its receptor-1, GLUT-1, and HK-II are the transcriptional targets of hypoxia-inducible factor-1(HIF-1) in various cell types.

Over the past decade, convincing evidence has shown that HIF-1 has an essential role in the maintenance of oxygen homeostasis in mammalian organisms. HIF-1 consists of two subunits, HIF-1 α and HIF-1 β . HIF-1 β is

Supported in part by grants from the American Diabetes Association (07-07-JF-23 to W.F.; 02-07-JFA-10 and 05-07-CD-02 to L.C.), the National Institutes of Health (NIH HL63760 to Y.J.K.), and a grant from Chinese Natural Science Foundation (W.F.).

Accepted for publication March 24, 2010.

Address reprint requests to Wenke Feng, Ph.D., or Lu Cai, M.D., Ph.D., 505 S. Hancock St., CTR517, Louisville, KY 40202. E-mail: wenke.feng@louisville.edu or lu.cai@louisville.edu.

Table 1. Sequences of Oligonucleotide Primers

Gene names (mouse)	5' oligonucleotide	3' oligonucleotide	Size (bp)
<i>HIF-1α</i>	5'-TCAAGTCAGCAACGTGGAAG-3'	5'-TATCGAGGCTGTGTCGACTG-3'	198
<i>HK-II</i>	5'-CTGTCTACAAGAAACATCCCATTT-3'	5'-CACCGCCGTCACCATAGC-3'	134
<i>HK-I</i>	5'-GACAAAGCGGTTCAAAGCCAG-3'	5'-CGACTTCACACTGTTGGTCATCG-3'	167
<i>GLUT-1</i>	5'-CTAGAGCTTCGAGCGAGCGCv	5'-AGGCCAACAGGTTTCATCATC-3'	335
<i>GLUT-4</i>	5'-CTGCTGCCCTTCTGTCTCT-3'	5'-CGGTCAGGGGCTTTAGACT-3'	91
<i>VEGF</i>	5'-TTAAGTCTGTACCTCCACC-3'	5'-ACAGGACGGCTTGAAGATG-3'	189
<i>Flk-1</i>	5'-ACTGCAGTGATTGCCATGTTCT-3'	5'-CCTTCATTGGCCCGCTTAA-3'	74
β -MHC	5'-GTGCCAAGGGCTGAATGAGv	5'-GCAAAGGCTCCAGGTCTGA-3'	84
α -MHC	5'-AAGGTGAAGGCTTACAAGCG-3'	5'-TTTCTGCTGGACAGGTTATTCC-3'	205
<i>Ckm</i>	5'-ATCCGAAGTCGAACAGGTGC-3'	5'-TGGCCCTTTTCAGCTTCTT-3'	81
β -actin	5'-GAGACCTTCAACACCCC-3'	5'-ATAGCTCTTCTCCAGGGAGG-3'	348
Transgene <i>HIF-1α</i>	5'-GCAAGCCCTGAAAGCG-3'	5'-GGCTGTCCGACTTTGA-3'	240

constitutively expressed, and HIF-1 α is the regulatory subunit that senses tissue oxygen level and responds to various cellular stimuli, and up-regulates genes involved in the angiogenesis, glycolytic energy metabolism, cell proliferation, and survival.^{7,8} In addition to hypoxic stimulus, a variety of factors have been shown to be able to affect HIF-1 activity even under normoxic conditions.^{9–11} Hyperglycemia is the metabolic hallmark of diabetes, which has been shown to be a major cause of diabetic cardiomyopathy. Recent studies have also shown that hyperglycemia suppresses HIF-1 α protein stability, modification, and function.^{12–14} Studies attempting to increase HIF-1 activity have shown beneficial effects in preventing diabetic cardiomyopathy¹⁵ and in protecting diabetic heart from ischemic insult.¹⁶ The aim of this study was to examine whether or not constitutive elevation of HIF-1 α protects from myocardial injury in diabetic mice. The results demonstrated that cardiac-specific overexpression of HIF-1 α made the heart highly resistant to diabetes-induced injury by restoring VEGF, GLUT-1, and HK-II expression and activity. HIF-1 thus plays a critical role in regulating cardiac protective mechanism against diabetic pathogenesis.

Materials and Methods

Experimental Animals

The wild-type control CD1 mice were purchased from the Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). Cardiac-specific HIF-1 α overexpressing transgenic (HIF-TG) mice, which is driven by myosin heavy chain promoter, produced previously¹⁷ were backcrossed with CD1 mice for six generations and then used in present studies. The mice were housed in the University of Louisville Research Resources Center at 22°C with a 12-hour light/dark cycle and free access to rodent chow and tap water. All animal procedures were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee, which is certified by the American Association for Accreditation of Laboratory Animals Care. Type-I diabetes mouse model was generated as described previously.^{18–20} In brief, eight-week-old male mice were intraperitoneally given a single dose of streptozotocin (STZ; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) at 150 mg/kg body weight, dissolved in sodium citrate buffer

(pH 4.5). On day 3 after STZ treatment, fasting whole blood glucose obtained from mouse tail vein was detected using a SureStep complete blood glucose monitor (LifeScan, Milpitas, CA). STZ-treated mice with whole blood glucose higher than 250 mg/dl (13.9 mmol/L) were considered as diabetic. Mice serving as vehicle controls were given the same volume of sodium citrate. Body weight and blood glucose level were measured regularly, and the mice were sacrificed at the experimental end points.

Cell Culture and Glucose Metabolism

H9c2 (a cardiac cell line derived from embryonic rat heart) cells were purchased from American Type of Cell Culture (Manassas, VA) and cultured in normal glucose (5.5 mmol/L, hereafter referred to as NG cells) or high glucose (25 mmol/L, hereafter referred to as HG cells) medium for 20 generations. Cells were then plated in 6-well plates in DMEM containing 1% FBS as described^{15,21} in the presence or absence of desferrioxamine (DFO, 100 μ mol/L) for 16 hours for induction of HIF-1 α . Glycolytic flux was determined by addition of [5-³H]glucose in the presence of 5.5 μ mol/L glucose and measuring glycolysis generated-³H₂O by scintillation counting as described previously.^{22,23}

Real-Time RT-PCR

Total RNA from mouse hearts was isolated with TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA) according to the manufacturer's instructions. RNA was reverse-transcribed using reverse transcriptase (Applied Biosystems, Foster City, CA) with random hexamers, and PCR was performed using primers shown in Table 1. The relative quantities of target transcripts were calculated from duplicate samples after normalization of the data against housekeeping gene β -actin. Dissociation curve analysis was performed after PCR amplification to confirm the specificity of the primers. Relative mRNA expression was calculated using the $\delta\delta$ Ct method.²⁴

Western Blot Analysis

Protein preparations from heart tissues were obtained as described previously^{25,26} with modifications. Briefly, after

removal, the hearts were immediately frozen in liquid nitrogen to minimize potential alteration in HIF-1 α proteins. The samples were then stored at -80°C for later use. The heart tissues were pulverized, and protein was extracted. Equal amounts of protein were subjected to 10% SDS-PAGE, followed by immunoblotting for VEGF, HK-II, HK-I, and β -actin using rabbit polyclonal antibodies specific for VEGF, HK-II and HK-I (1:200; Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA), and β -actin (1:1000; Santa Cruz) as described previously.²⁵

Preparation of Nuclear Fractions

Nuclear fractions were prepared from heart tissues of wild-type and HIF-TG mice immediately after animals were sacrificed. Tissues were homogenized using a Polytron homogenizer in ice-cold 10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.0) buffer containing 0.32 M sucrose, 3 mmol/L CaCl_2 , 2 mmol/L MgCl_2 , 0.1 mmol/L EDTA, 0.5% Nonidet P-40, 1 mmol/L dithiothreitol (DTT), 0.5 mmol/L phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 1% protease inhibitor cocktail (Sigma). Homogenates were centrifuged at 800g for 10 minutes. The pellets were washed two times with homogenization buffer without Nonidet P-40, then resuspended in low-salt buffer (20 mmol/L HEPES, pH 7.9, 1.5 mmol/L MgCl_2 , 20 mmol/L KCl, 0.2 mmol/L EDTA, 25% glycerol, 0.5 mmol/L DTT, and 0.5 mmol/L PMSF), incubated on ice for 5 minutes, and mixed with an equal volume of high-salt buffer (20 mmol/L HEPES, 1.5 mmol/L MgCl_2 , 800 mmol/L KCl, 0.2 mmol/L EDTA, 25% glycerol, 1% Nonidet P-40, 0.5 mmol/L DTT, 0.5 mmol/L PMSF, and 1% protease inhibitor cocktail). The mixtures were incubated on ice for 30 minutes, centrifuged at 14,000g for 15 minutes, and the supernatants were saved as nuclear fraction and stored at -80°C .

Electrophoretic Mobility Shift Assay

Electrophoretic mobility shift assay was performed using HIF-1 gel shift kit (Panomics, Redwood City, CA) according to the instruction provided by the manufacturer. Briefly, biotin-labeled double-stranded oligonucleotides containing the HIF-1 binding sequence from erythropoietin hypoxia responsive element (HRE) (5'-AGCTTGCCCTACGTGCTGTCTCAGA-3') was incubated with 5 μg of nuclear extract and 1 μg of poly(dI-dC) $\cdot$ (dI-dC) in a buffer containing 10 mmol/L Tris-HCl, pH 7.8, 20 mmol/L KCl, 1 mmol/L EDTA, 5 mmol/L DTT, 1 mmol/L MgCl_2 , and 5% glycerol at 4°C for 30 minutes in a total volume of 15 μl . For competition assay, a 66-fold molar excess of unlabeled probe was added to the reaction before the addition of labeled probe. Electrophoresis was performed using 6% nondenaturing polyacrylamide gel at 120 V in 0.5 $\times$ Tris-buffered EDTA for 1 hour at 4°C . After transfer to a nylon membrane (Biodyne Plus; Pall, East Hills, NY), the reactants were immobilized by UV cross-linking. Biotinylated probe was detected using streptavidin-horseradish peroxidase and substrate reagents according to the manufacturer's recommendations (Panomics).

Histopathology and Immunohistochemistry

Hearts were excised, washed with saline solution, and placed in 10% formalin. Heart tissues were cut transversely close to the apex to visualize the left ventricles. Several sections of left ventricle (5 μm thick) were prepared and stained with hematoxylin and eosin (H&E) for histopathology or Sirius red (SR) for collagen deposition or fluorescein isothiocyanate-conjugated wheat germ agglutinin (WGA) for evaluation of myofiber size and visualized. The SR-stained sections were assessed for the proportion of fibrosis in the heart tissues by a computer-assisted image analyzer (SigmaScan Pro5.0; SPSS, Inc. Chicago, IL). Ten fields at $\times 200$ magnification per heart were analyzed, and 3 to 7 mice in each group were examined for the calculation.

Immunohistochemical analysis of GLUT-1 and GLUT-4 was performed with rabbit antibody against mouse GLUT-1 (1:100; Santa Cruz) or GLUT-4 (1:100; Abcam, Cambridge, MA) and an anti-rabbit IgG (Vector, Burlingame, CA) as described previously.¹⁵

Cell area was quantified in WGA-stained left ventricle tissue sections by counting cell numbers in a random selected area in which at least 200 cells existed. Four areas per slide were selected, and three slides per group were analyzed.

Capillaries were visualized in frozen left ventricle sections stained with rat anti-mouse CD31 (BD Biosciences, San Diego, CA; 1:50) primary antibody and Cy3-labeled secondary antibodies (Abcam) using a fluorescence microscope. The capillary density was assessed by a computer-assisted image analysis system as described above for SR staining. Capillary density is expressed as number of capillaries per mm^2 .

Assay of Hexokinase Activity

Heart tissue hexokinase activity was determined by measuring the formation of coenzyme NADPH in a coupled enzyme assay system containing Glu-6-P dehydrogenase (Sigma) at room temperature as described previously.²⁷ HK activities were normalized to the protein content of the lysates. Protein concentrations were determined using the Bio-Rad protein assay kit with bovine serum albumin as a standard.

Luciferase Reporter Assay

HIF-1 HRE-dependent luciferase reporter activity in H9c2 cells was measured as previously described.^{15,25}

Myocardial ATP Levels

ATP levels were quantified using the commercially available luciferin/luciferase bioluminescence assay system (Invitrogen). 10 mg of heart tissues were homogenized on ice using a Dounce homogenizer in 1 ml of precooled extractant (0.1% trichloroacetic acid) and centrifuged at 4500 rpm for 10 minutes. Supernatant (100 μl) was diluted 10-fold with 50 mmol/L Tris-acetate buffer contain-

ing 2 mmol/L ethylenediaminetetraacetic acid (pH 7.8). Then 10 μ l of sample or standard solution was placed in an assay tube followed by the injection of 100 μ l of ATP luciferin/luciferase assay mix for ATP quantification. Luminescence was measured at a set of lag time of 1 second and integration time of 10 seconds. ATP contents were normalized to the protein content and expressed as nmole per mg protein.

Statistical Analysis

Data were expressed as mean $\pm$ SE. Comparison between groups was performed using one-way analysis of variance followed by least significant difference post hoc test. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results

STZ-Induced Diabetes Model in HIF-TG Mice

Wild-type mice treated with STZ showed consistent fasting high blood glucose levels (>13.9 mmol/L) in entire experimental period. HIF-1 α overexpressing did not affect blood glucose levels in diabetes (Figure 1A). Real-time RT-PCR analysis showed the expression of HIF-1 α transgene in both nondiabetic and diabetic HIF-TG hearts (Figure 1B), and endogenous HIF-1 α mRNA showed no change in diabetic wild-type mouse heart and a significant increase in diabetic HIF-TG hearts compared with that in control hearts (Figure 1C). Gel mobility shift assay demonstrated an increase of DNA binding activity in HIF-TG cardiac nuclear extract under diabetic conditions (Figure 1D).

HIF-1 α Overexpression Attenuates Diabetes-Suppressed Hexokinase II

We examined the effect of HIF-1 α on protein and mRNA levels of HK-II and HK-I, the first enzymes in glycolysis catalyzing glucose phosphorylation. HIF-1 α overexpression increased HK-II protein level in nondiabetic control heart and normalized the diabetes-reduced HK-II protein expression (Figure 2A). Under nondiabetic control conditions, HIF-1 α overexpression did not change the HK-II mRNA. However, under diabetic conditions, HIF-1 α overexpression completely relieved diabetes-induced reduction in HK-II mRNA levels (Figure 2B, left). We also examined HK-I mRNA and protein levels. Diabetes reduced HK-I mRNA but not protein level (Figure 2B, right). HIF-1 α overexpression did not change HK-I protein expression under either diabetic or nondiabetic conditions (Figure 2A). Overall, HIF-1 α overexpression did not increase HK activity in nondiabetic heart but prevented the decrease induced by diabetic conditions (Figure 2C).

HIF-1 α Overexpression Attenuates Diabetes-Suppressed GLUT-1

We next determined mRNA levels of glucose transporter GLUT-1 and GLUT-4. Diabetes decreased GLUT-1

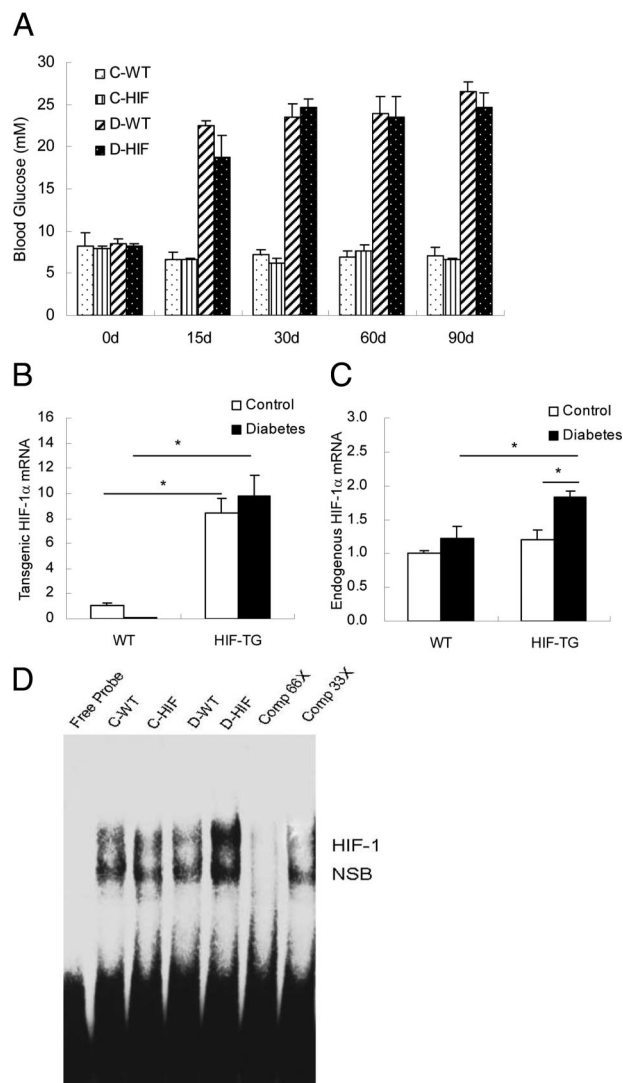


Figure 1. Induction of diabetes in mice. **A:** Effect of STZ on blood glucose levels. Fasting blood glucose levels of 8-week-old wild-type and HIF-TG mice treated with 150 mg/kg STZ or sodium citrate buffer were measured every 15 or 30 days for 90 days. Real-time RT-PCR analysis of human (**B**, transgene) and mouse (**C**, endogenous) HIF-1 α mRNA expression in control and diabetic hearts. The relative expression was normalized to that of β -actin calculated using the comparative threshold cycle method of $2^{-\Delta\Delta C_T}$. * $P < 0.05$. **D:** Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) analysis of HRE binding activity. Nuclear extracts were prepared and analyzed by EMSA for HRE binding to a biotin-labeled HRE containing the HIF-1 binding site of the erythropoietin 3' enhancer. The presence of HIF-1 was verified in a competition assay by adding 66- and 33-fold molar excess of unlabeled oligonucleotides to the binding reaction before the addition of labeled probe. Each group contained four to seven animals in all experiments. C-WT, wild-type control; C-HIF, HIF-1 α transgenic control; D-WT, wild-type diabetes; D-HIF, HIF-1 α transgenic diabetes; NSB, nonspecific binding. These abbreviations are also used in the following figures.

mRNA level in wild-type heart. HIF-1 α overexpression markedly increased GLUT-1 mRNA in nondiabetic heart and normalized diabetic-reduced expression (Figure 3A, left). In addition, the mRNA level of another major glucose transporter, GLUT-4, was significantly reduced in wild-type diabetic heart. However, HIF-1 α overexpression had no effect on GLUT-4 level under both nondiabetic and diabetic conditions (Figure 3A, right). Parallel with mRNA levels, diabetes caused a reduction of GLUT-1 and GLUT-4 proteins in wild-type heart. HIF-1 α overexpres-

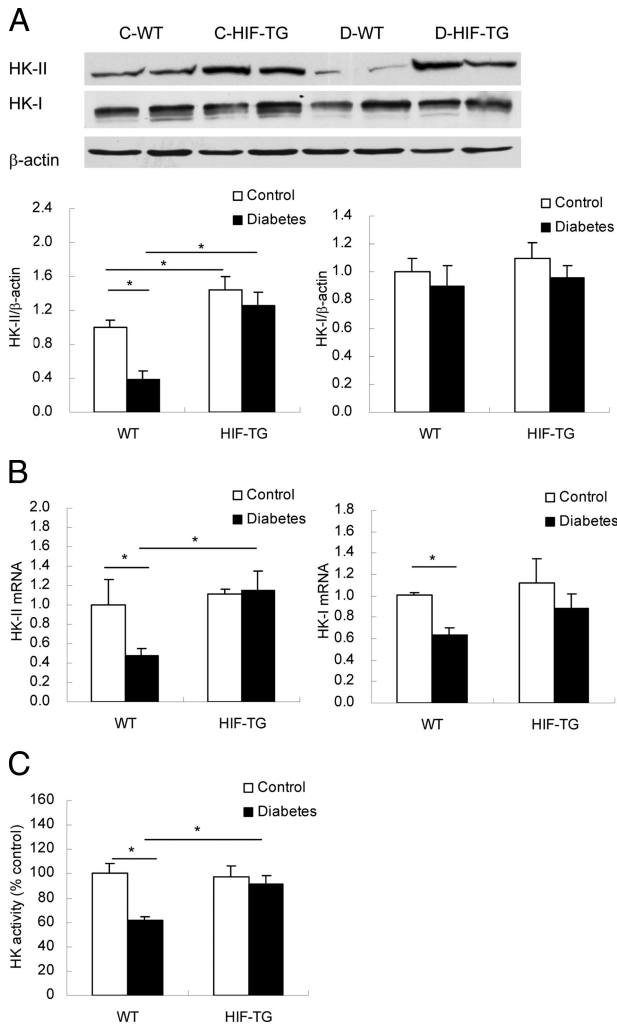


Figure 2. Effects of HIF-1 α on HK-II. **A:** Western blot analysis and semi-quantitative analysis of HK-II and HK-I in total tissue extracts of control and diabetic mice (two months). The optical density of protein bands were normalized to that of β -actin. **B:** Real-time RT-PCR analysis of HK-II and HK-I mRNA expression in control and diabetic mice (two months). **C:** HK activities were determined by measuring the formation of coenzyme NADPH in a coupled enzyme assay system containing Glu-6-P dehydrogenase and normalized by the protein content of the sample (two months diabetes). * $P < 0.05$.

sion largely restored GLUT-1 but not GLUT-4 protein level in both control and diabetic hearts (Figure 3B) assessed by immunohistochemical analysis of cardiac tissue cross-sections.

Effect of HIF-1 α Overexpression on Myocardial ATP Production

HIF-1 α overexpression did not change ATP content under nondiabetic conditions but significantly prevented the reduction of ATP by diabetic conditions (Figure 4A). We further determined the muscle creatine kinase mRNA levels in the heart tissues. A significant reduction of muscle creatine kinase mRNA was observed in wild-type diabetic heart but not in HIF-TG diabetic heart (Figure 4B).

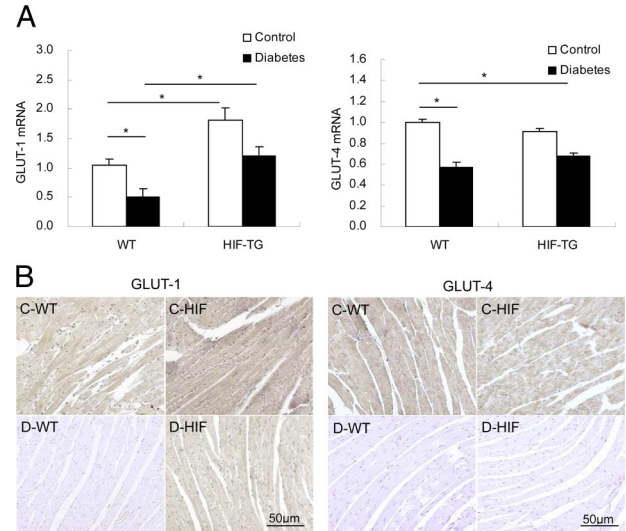


Figure 3. Effects of HIF-1 α on GLUT-1 and GLUT-4 expression. mRNA levels by real time RT-PCR (**A**) and protein levels by immunohistochemical analysis (**B**) of GLUT-1 and GLUT-4 of 2-month diabetic or control hearts. Sections were counterstained with hematoxylin. Original magnification: $\times 200$. Bars = 50 μ m. * $P < 0.05$.

Effect of HIF-1 α Induction on Glucose Metabolism

To determine the effect of HIF-1 α on glucose metabolism, we used rat heart derived H9c2 cells subcultured for 20 generations in normal glucose (5.5 mmol/L, NG) or high

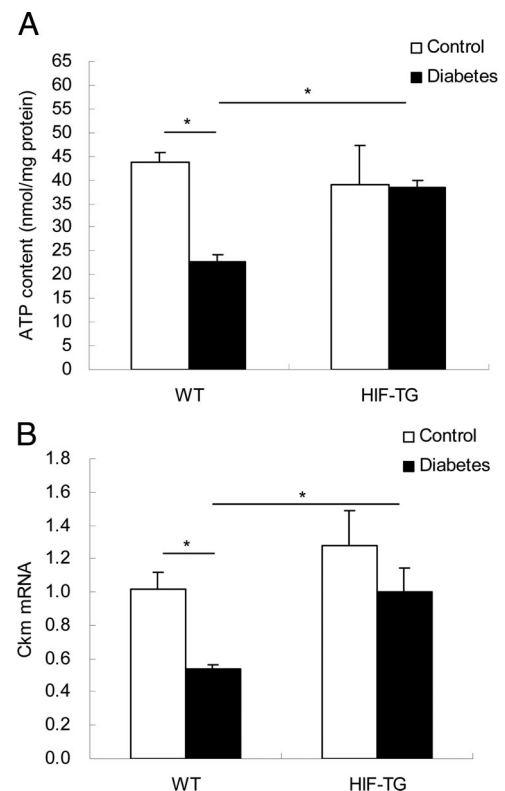


Figure 4. Effects of HIF-1 α on cardiac ATP. **A:** ATP contents in 2-month diabetic and control heart tissues were quantified by a luciferase based assay. **B:** Muscle creatine kinase (Ckm) mRNA level by real-time RT-PCR. * $P < 0.05$.

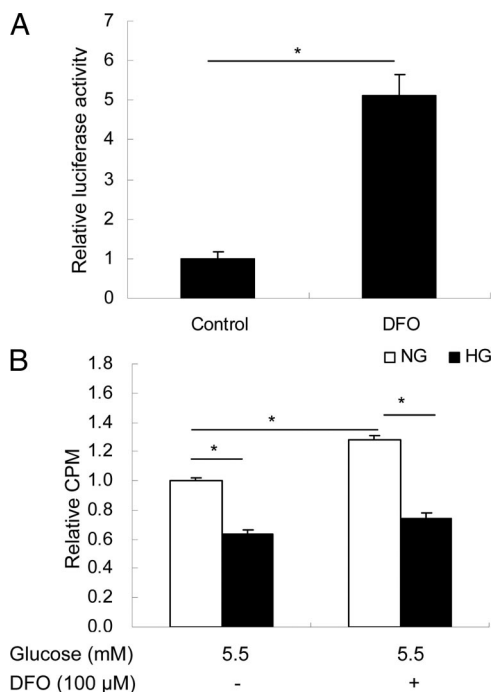


Figure 5. Effects of HIF-1 induction on glucose metabolism. **A:** H9c2 cells were cultured in 5.5 mmol/L glucose containing media and transfected with HIF-1 reporter luciferase plasmid. Cells were treated with 100 μ mol/L DFO for 16 hours, and luciferase activities were measured and normalized to sample protein concentration. $*P < 0.05$. **B:** Normal glucose (NG) and high glucose (HG)-cultured H9c2 cells were incubated in the presence or absence of 100 μ mol/L DFO for 16 hours. Control and DFO-treated cells were incubated with [3 H]glucose in the presence of 5.5 mmol/L glucose for three hours. Glycolysis-produced 3 H $_2$ O was measured by scintillation counting and normalized to cell number. $*P < 0.05$.

glucose (25 mmol/L, HG) containing media. Glycolysis was measured in the presence or absence of DFO, a well-known agent to induce HIF-1 α accumulation.²⁸ Treatment with DFO induced a marked elevation of HIF-1 transcriptional activity assessed by HRE-dependent luciferase assay (Figure 5A) and significantly increased glycolysis (Figure 5B) in H9c2 cells cultured consistently under either NG or HG conditions. Importantly, long term incubation of cells under HG conditions impaired both basal and DFO-induced glycolysis (Figure 5B).

HIF-1 α Overexpression Restores VEGF Levels and Preserves Angiogenesis in Diabetic Heart

HIF-1 α overexpression did not change the capillary density under nondiabetic conditions but significantly prevented the diabetes-induced reduction (Figure 6A). To determine whether this alteration is associated with changes in proangiogenic factors, we measured the levels of VEGF and its receptors. A 55% reduction in the mean mRNA expression and 44% reduction in the mean VEGF protein levels were observed in wild-type heart 2 months after diabetic onset compared with nondiabetic controls, and HIF-1 α overexpression restored VEGF expression in both mRNA and protein levels (Figure 6, B and C). Further analysis revealed a significant prevention of the reduction of Flk-1 mRNA by diabetes in

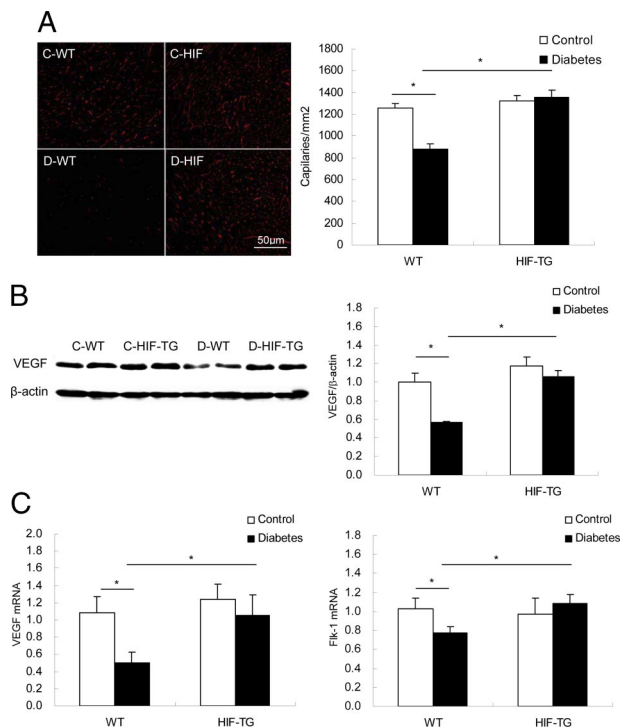
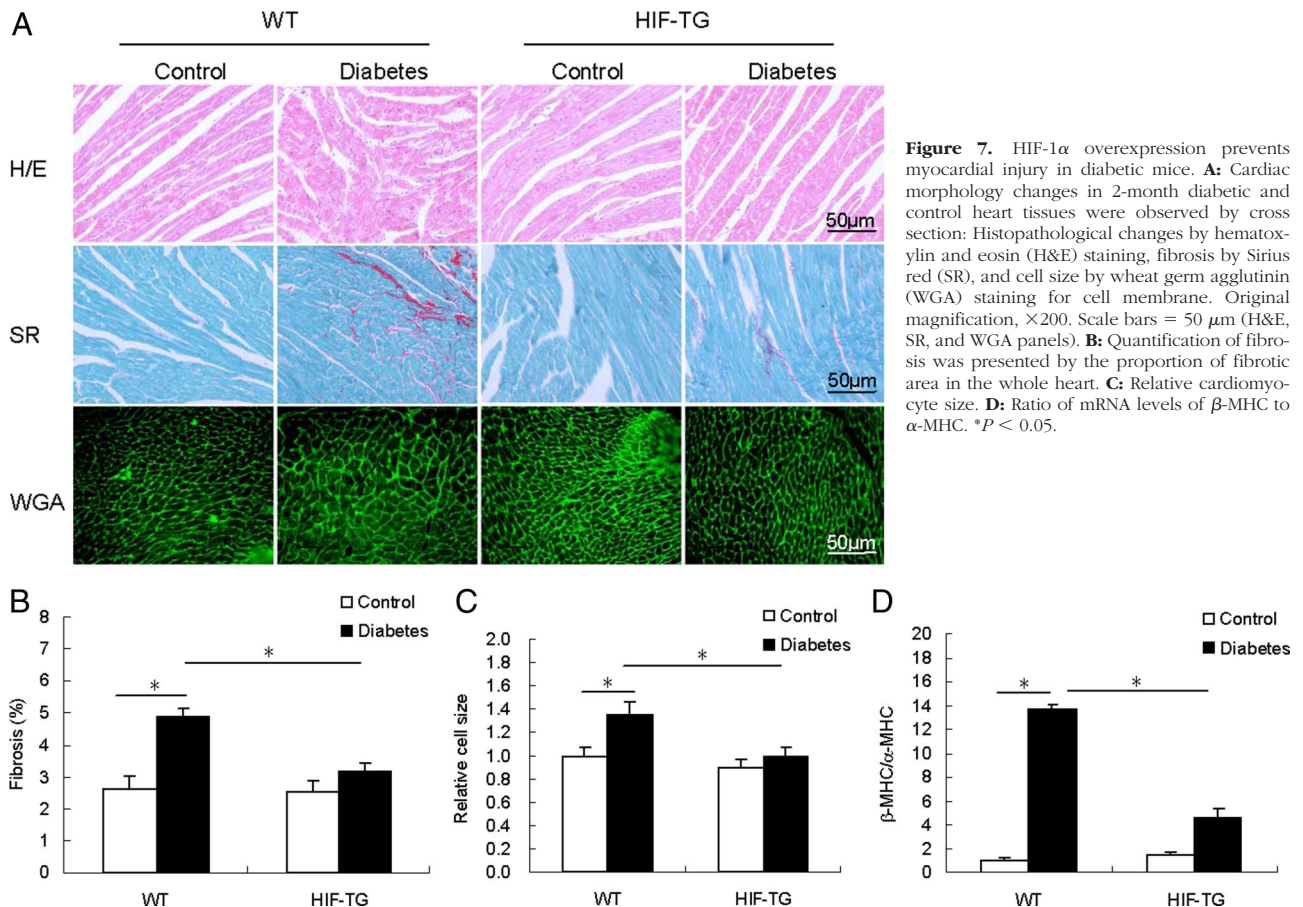


Figure 6. HIF-1 α restores diabetes-suppressed VEGF expression and capillary density. **A:** Capillary density in 2-month diabetic and control heart tissues was assessed by CD31 staining (left) and quantification of capillary numbers per mm² (right). Original magnification: $\times 200$. Bars = 50 μ m. **B:** VEGF expression was assessed by Western blot analysis (left) and densitometry quantification (right) normalized to that of β -actin. **C:** Real-time RT-PCR analysis of VEGF and Flk-1 mRNA expression in control and diabetic mice. $*P < 0.05$.

HIF-TG heart. Same change, however, was not found for VEGFR-1 (Flt-1; data not shown).

Protection of Cardiac-Specific HIF-1 α Overexpression Against Diabetes-Induced Cardiac Remodeling

Histological examinations revealed significant differences in histopathological changes in the heart between the wild-type and HIF-TG diabetic mice. Disorganized array of the myocardial structure, cell necrosis, and myofibrillar discontinuation were observed in the heart of wild-type diabetic mice but not in the heart of control or HIF-TG diabetic mice, as shown in Figure 7A. Cardiac fibrosis was observed in diabetic wild-type mice, but not in HIF-TG mice, as assessed by SR staining of collagen (Figure 7, A and B). In nondiabetic wild-type and HIF-TG mice, the body weight (BW), heart weight (HW), and HW/BW parameters were not significantly changed. Diabetes caused a significant loss in BW and HW and slight increase in HW/BW ratio in wild-type mice. HIF-1 α overexpression in diabetic mice improved the BW and HW and significantly reduced HW/BW compared with diabetic wild-type mice (Table 2). WGA staining of cardiomyocytes in left ventricle tissue sections showed cellular enlargement in wild-type diabetic heart but not in HIF-TG heart (Figure 7C). β -myosin heavy chain (β -MHC) has been used as a hypertrophy marker and can be induced



in diabetic heart in the absence of hypertrophy. Diabetes induced marked increase of β -MHC/ α -MHC mRNA ratio in wild-type heart and this increase was significantly suppressed in HIF-TG mouse heart (Figure 7D).

Discussion

The major finding of this study is that cardiac-specific overexpression of HIF-1 α leads to cardioprotection in diabetic mice induced by STZ. We showed that HIF-1 α overexpression relieved the suppression of GLUT-1 and HK-II by diabetes leading to a recovery in ATP production and restored VEGF expression level along with a sustained capillary density in diabetic heart.

HIF-1 is a master transcription factor; it regulates more than three hundred genes involved in many cellular processes including angiogenesis, glucose metabolism, cell survival, and oxygen delivery. HIF-1 confers protection

ischemic injury by triggering the activation of specific protective genes. Genetic overexpression of HIF-1 α reduced infarction area in ischemic heart. Stabilization of HIF-1 α by inhibition of prolyl hydroxylase or by treatment of CoCl₂ produced a decrease in infarct size and cardiac dysfunction after global ischemia/reperfusion. Global deletion of HIF-1 α results in embryonic lethality with increased thickness of the embryonic heart.^{29,30} Cardiac myocyte-specific HIF-1 α deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility even in the normoxic heart.³¹ It has been demonstrated that hyperglycemia reduced HIF-1 α expression leading to myocardial injury. However, whether elevation of HIF-1 α preserves HIF-1 activity in diabetic heart has not yet been defined. Using cardiac-specific HIF-1 α overexpressing mouse model, the present study demonstrated that HIF-1 α transgene increased both human HIF-1 α and endogenous mouse HIF-1 α mRNA and increased HIF-1 DNA binding activity under diabetic conditions.

In the absence of insulin, glucose transport into cardiomyocytes limits the rate of glucose utilization. Cardiac muscle cells express two distinct glucose transporters. Although GLUT-4 is insulin-dependent and is quantitatively the important glucose transporter expressed in heart, the insulin-independent GLUT-1 is also expressed at a substantial level. In STZ-diabetic mice, insulin deficiency reduces GLUT-4 membrane localization and thus

Table 2. Body Weight and Heart Weight

Group	Body weight (g)	Heart weight (mg)	HW/BW ratio
C-WT	31.53 $\pm$ 2.52	126.50 $\pm$ 5.50	3.78 $\pm$ 0.41
C-HIF	33.20 $\pm$ 3.78	124.33 $\pm$ 6.44	3.80 $\pm$ 0.27
D-WT	22.07 $\pm$ 2.05*	94.57 $\pm$ 8.38*	4.33 $\pm$ 0.13
D-HIF	31.06 $\pm$ 2.92**	109.40 $\pm$ 7.44	3.58 $\pm$ 0.23**

* $P < 0.05$ versus C-WT; ** $P < 0.05$ versus D-WT.

impairs its function. Therefore, GLUT-1 becomes important in glucose transport in STZ-heart when insulin level and sensitivity are not corrected. Previous reports have shown that the expression of GLUT-1 and GLUT-4 are reduced in diabetic heart,³² which leads to a reduced cardiac glucose influx in diabetic patients.^{33,34} Consistent with previous studies, we found that STZ-induced diabetes significantly reduced both GLUT-1 and GLUT-4 mRNA and protein expression in the heart. Importantly, HIF-1 α overexpression significantly increased the basal level of GLUT-1 but not GLUT-4 mRNA and protein in nondiabetic controls. In diabetic heart, GLUT-1, but not GLUT-4, was normalized to nondiabetic control level. This differential regulation of HIF-1 on the two glucose transporters reflects the transcriptional modulation by HIF-1 α in glucose transport; GLUT-1, not GLUT-4, is one of the HIF-1 target genes.

In addition to glucose transporters, HK plays an important role in cellular glucose metabolism by converting glucose to glucose-6-phosphate, thus maintaining the downhill glucose concentration gradient necessary to move glucose further into the cells. HK has four major isoforms, and HK-II is the predominant isoform in the heart. The expression of HK-II is partially regulated by HIF-1.³⁵ Diabetic heart shows reduced HK-II³⁶ together with reduction of glucose transporters and other glycolytic enzymes leading to a reduced cardiac glucose usage in diabetic patients.^{33,34} Reduction of glucose metabolism is believed to be a mechanism in diabetic cardiomyopathy,³⁷ and restoration of cardiac glucose metabolism improves diabetic heart function. We found that HIF-1 α overexpression increased HK-II along with restored HK activity in diabetic heart suggesting an important role of HIF-1 α in glucose metabolism in diabetic heart. This notion was further demonstrated by an *in vitro* assessment of glycolysis in cardiac cells.

Studies have shown that diabetic hearts have very low ATP content^{3,38} and impaired contractility.^{39,40} HK-II overexpression improves cellular ATP content in diabetic cardiomyocytes and cellular function.³ In this study, we found that HIF-1 α overexpression markedly restored the diabetes-reduced ATP content in the heart suggesting a critical role of HIF-1 α in energy production in diabetic heart. The role of HIF-1 α in ATP production is further demonstrated by muscle creatine kinase analysis, whose enzymatic product-phosphocreatine serves as an energy reservoir for the rapid buffering and regeneration of ATP. A significant relief of the diabetes-reduced creatine kinase mRNA level in HIF-TG heart was observed.

Another important finding is that HIF-1 α overexpression is able to restore the diabetes-reduced VEGF level leading to a normalization of capillary density. Inadequate angiogenesis has been shown as a major cellular and metabolic response in diabetic cardiomyopathy. VEGF is a major mediator of neovascularization in physiological and pathophysiological conditions by promoting blood vessel formation. The effects of diabetes and insulin-resistant states on cardiac and cardiovascular expression of VEGF were not known until recent studies. Chou et al¹ have shown that the expression of mRNA and protein of VEGF and its receptors Flt-1 and Flk-1 in the myocar-

dium was decreased significantly in both diabetic and insulin-resistant nondiabetic rats, as well as in diabetic patients. The down-regulation of myocardial VEGF expression preceded all other features of diabetic cardiomyopathy and was followed by an increased apoptosis of endothelial cells, decreased numbers of circulating endothelial progenitor cells, decreased capillary density, and impaired myocardial perfusion. In addition, ATP has been shown to be a proangiogenic factor because of its ability to potentiate the effects of both VEGF and basic fibroblast growth factor. Thus, elevation of myocardial ATP concentration in HIF-1 α transgenic heart provides secondary protection in angiogenesis under diabetes conditions.

Increasing VEGF expression is beneficial for preventing cardiac hypertrophy and fibrosis under diabetic conditions. In physiological hypertrophy, growth signals simultaneously induce hypertrophy and VEGF expression and thus maintain the balance between angiogenesis and myocytes hypertrophy.^{41,42} Impaired myocardial VEGF expression in the pathological hypertrophy results in vascular reduction and promotes the transition of hypertrophy to heart failure. Our previous studies also showed that increasing myocardial VEGF by copper supplementation reduced cardiac hypertrophy and myocardial fibrosis induced by pressure-overload in mice, which is mediated by HIF-1 α activation.⁴³ VEGF treatment of primary neonatal rat cardiomyocytes reduced phenylephrine-induced cell hypertrophy.⁴⁴ The data presented in the current study show that the prevention of cardiac myocyte hypertrophy and fibrosis by HIF-1 α underscores a critical role of HIF-1 α in transcriptional regulation of VEGF in cardiac remodeling in diabetic heart.

In summary, the current study brought new evidence that HIF-1 α constitutive overexpression protects heart from diabetic-induced impairment in angiogenesis and glucose metabolism. The potential strategy of activation HIF-1 for treatment of diabetic heart diseases might be superior to individual gene manipulation because HIF-1 can provide a variety of necessary factors for angiogenesis and glucose metabolism. This is particularly important when diabetic heart undergoes ischemic insults in which HIF-1 activation is required for an adaptive response. The precise mechanisms and the clinical use of HIF-1 α as a therapeutic target in diabetic complications deserve further in-depth investigation.

References

1. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, Suzuma K, Bowling NL, Vlahos CJ, Aiello LP, King GL: Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002, 105:373–379
2. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH: Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998, 180:53–57
3. Ye G, Donthi RV, Metreveli NS, Epstein PN: Overexpression of hexokinase protects hypoxic and diabetic cardiomyocytes by increasing ATP generation. *Cardiovasc Toxicol* 2005, 5:293–300
4. Yoon Ys, Uchida S, Masuo O, Cejna M, Park JS, Gwon Hc, Kirchmair R, Bahlman F, Walter D, Curry C, Hanley A, Isner JM, Losordo DW: Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth

- factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. *Circulation* 2005, 111:2073–2085
5. Rivard A, Silver M, Chen D, Kearney M, Magner M, Annex B, Peters K, Isner JM: Rescue of diabetes-related impairment of angiogenesis by intramuscular gene therapy with adeno-VEGF. *Am J Pathol* 1999, 154:355–363
6. Carmeliet P: VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? *Nat Med* 2000, 6:1102–1103
7. Semenza GL, Jiang BH, Leung SW, Passantino R, Concordet JP, Maire P, Giallongo A: Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 1996, 271:32529–32537
8. Semenza GL, Shimoda LA, Prabhakar NR: Regulation of gene expression by HIF-1. *Novartis Found Symp* 2006, 272:2–8
9. Feldser D, Agani F, Iyer NV, Pak B, Ferreira G, Semenza GL: Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and insulin-like growth factor 2. *Cancer Res* 1999, 59:3915–3918
10. Gleadle JM, Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ: Regulation of angiogenic growth factor expression by hypoxia, transition metals, and chelating agents. *Am J Physiol* 1995, 268:C1362–C1368
11. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Mordaca J, Van Obberghen E: Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2001, 276:43836–43841
12. Catrina SB, Okamoto K, Pereira T, Brismar K, Poellinger L: Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1 α protein stability and function. *Diabetes* 2004, 53:3226–3232
13. Gao W, Ferguson G, Connell P, Walshe T, Murphy R, Birney YA, O'Brien C, Cahill PA: High glucose concentrations alter hypoxia-induced control of vascular smooth muscle cell growth via a HIF-1 α -dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2007, 42:609–619
14. Ceradini DJ, Yao D, Grogan RH, Callaghan MJ, Edelstein D, Brownlee M, Gurtner GC: Decreasing intracellular superoxide corrects defective ischemia-induced new vessel formation in diabetic mice. *J Biol Chem* 2008, 283:10930–10938
15. Feng W, Wang Y, Cai L, Kang YJ: Metallothionein rescues hypoxia-inducible factor-1 transcriptional activity in cardiomyocytes under diabetic conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 360:286–289
16. Chen JX, Stinnett A: Ang-1 gene therapy inhibits hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)-prolyl-4-hydroxylase-2, stabilizes HIF-1 α expression, and normalizes immature vasculature in db/db mice. *Diabetes* 2008, 57:3335–3343
17. Kido M, Du L, Sullivan CC, Li X, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA: Hypoxia-inducible factor 1- α reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:2116–2124
18. Cai L, Wang J, Li Y, Sun X, Wang L, Zhou Z, Kang YJ: Inhibition of superoxide generation and associated nitrosative damage is involved in metallothionein prevention of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2005, 54:1829–1837
19. Wang J, Song Y, Elsharif L, Song Z, Zhou G, Prabhu SD, Saari JT, Cai L: Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. *Circulation* 2006, 113:544–554
20. Wang Y, Feng W, Xue W, Tan Y, Hein DW, Li XK, Cai L: Inactivation of GSK-3 β by metallothionein prevents diabetes-related changes in cardiac energy metabolism, inflammation, nitrosative damage, and remodeling. *Diabetes* 2009, 58:1391–1402
21. Xue W, Liu Q, Cai L, Wang Z, Feng W: Stable overexpression of human metallothionein-IIA in a heart-derived cell line confers oxidative protection. *Toxicol Lett* 2009, 188:70–76
22. England K, O'Driscoll C, Cotter TG: Carbonylation of glycolytic proteins is a key response to drug-induced oxidative stress and apoptosis. *Cell Death Differ* 2004, 11:252–260
23. Wang Q, Donthi RV, Wang J, Lange AJ, Watson LJ, Jones SP, Epstein PN: Cardiac phosphatase-deficient 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase increases glycolysis, hypertrophy, and myocyte resistance to hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 294:H2889–H2897
24. Livak KJ, Schmittgen TD: Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001, 25:402–408
25. Feng W, Ye F, Xue W, Zhou Z, Kang YJ: Copper regulation of hypoxia-inducible factor-1 activity. *Mol Pharmacol* 2009, 75:174–182
26. Feng W, Cai J, Pierce WM, Franklin RB, Maret W, Benz FW, Kang YJ: Metallothionein transfers zinc to mitochondrial aconitase through a direct interaction in mouse hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 332:853–858
27. Gottlob K, Majewski N, Kennedy S, Kandel E, Robey RB, Hay N: Inhibition of early apoptotic events by Akt/PKB is dependent on the first committed step of glycolysis and mitochondrial hexokinase. *Genes Dev* 2001, 15:1406–1418
28. Agani F, Semenza GL: Mersalyl is a novel inducer of vascular endothelial growth factor gene expression and hypoxia-inducible factor 1 activity. *Mol Pharmacol* 1998, 54:749–754
29. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, Gassmann M, Gearhart JD, Lawler AM, Yu AY, Semenza GL: Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev* 1998, 12:149–162
30. Ryan HE, Lo J, Johnson RS: HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J* 1998, 17:3005–3015
31. Huang Y, Hickey RP, Yeh JL, Liu D, Dadak A, Young LH, Johnson RS, Giordano FJ: Cardiac myocyte-specific HIF-1 α deletion alters vascularization, energy availability, calcium flux, and contractility in the normoxic heart. *FASEB J* 2004, 18:1138–1140
32. Depre C, Young ME, Ying J, Ahuja HS, Han Q, Garza N, Davies PJ, Taegtmeyer H: Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol* 2000, 32:985–996
33. Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG: Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997, 34:25–33
34. Rodrigues B, McNeill JH: The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992, 26:913–922
35. Semenza GL: Perspectives on oxygen sensing. *Cell* 1999, 98:281–284
36. Braithwaite SS, Palazuk B, Colca JR, Edwards CW III, Hofmann C: Reduced expression of hexokinase II in insulin-resistant diabetes. *Diabetes* 1995, 44:43–48
37. Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM, Severson DL: Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 279:E1104–E1113
38. Noda C, Masuda T, Sato K, Ikeda K, Shimohama T, Matsuyama N, Izumi T: Vanadate improves cardiac function and myocardial energy metabolism in diabetic rat hearts. *Jpn Heart J* 2003, 44:745–757
39. Ye G, Metreveli NS, Ren J, Epstein PN: Metallothionein prevents diabetes-induced deficits in cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species production. *Diabetes* 2003, 52:777–783
40. Ye G, Metreveli NS, Donthi RV, Xia S, Xu M, Carlson EC, Epstein PN: Catalase protects cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* 2004, 53:1336–1343
41. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, Colucci WS, Walsh K: Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest* 2005, 115:2108–2118
42. Taniyama Y, Ito M, Sato K, Kuester C, Veit K, Tremp G, Liao R, Colucci WS, Ivashchenko Y, Walsh K, Shiojima I: Akt3 overexpression in the heart results in progression from adaptive to maladaptive hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2005, 38:375–385
43. Jiang Y, Reynolds C, Xiao C, Feng W, Zhou Z, Rodriguez W, Tyagi SC, Eaton JW, Saari JT, Kang YJ: Dietary copper supplementation reverses hypertrophic cardiomyopathy induced by chronic pressure overload in mice. *J Exp Med* 2007, 204:657–666
44. Zhou Y, Jiang Y, Kang YJ: Copper reverses cardiomyocyte hypertrophy through vascular endothelial growth factor-mediated reduction in the cell size. *J Mol Cell Cardiol* 2008, 45:106–117

1. Introduction

Malaria remains major health issue worldwide due to the lack of an effective vaccine and widespread resistance to the currently available drugs. Globally, ~228 million cases and 405,000 deaths occurred from malaria in 2018. Among these, 272,000 (67%) were children aged under the age of 5 years while 11 million pregnancies could have been exposed to malaria infection. The most virulent species of malarial protozoa, *Plasmodium falciparum* is responsible for 99.7% of malaria cases in the African region in 2018 [1]. Chloroquine (CQ) was an inexpensive and effective antimalarial drug used to combat the disease for decades and was considered as the Gold Standard. The emergence and spread of resistance to CQ and to the most antimalarial drugs used in monotherapy have paved the way for the development of new anti-malarial regimens [2,3]. World Health Organization (WHO) has currently recommended the combination of artemisinin and quinoline based drugs, popularly known as Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) for treatment of *falciparum* malaria. However, the appearance of drug-

resistance along with adverse effects such as hepatotoxicity and agranulocytosis associated with this therapy has hampered the efforts to eradicate this disease [4–7].

Structural re-engineering of 4-aminoquinolines along with its amalgamation with known bioactive pharmacophores, known as 4-aminoquinoline hybridization has emerged as one of the imperative strategies for accessing new frameworks with good anti-plasmodial activities and low incidence of resistance [8,9]. Numerous 4-aminoquinoline conjugates such as artemisinin-quinine, trioxaferroquines, clotrimazole-quinoline, 4-aminoquinoline-phthalimide (I), 4-aminoquinoline-naphthalimide (II), 4-aminoquinoline-pyrimidine (III), 4-aminoquinoline-purine (IV) (Fig. 1) etc. have revealed the success of this strategy by reversing the compound specific CQ-resistance [10–14].

Benzoxaborole has emerged as an important heterocycle for molecular recognition and biotechnology with varied therapeutic applications. The diverse potential of benzoxaborole was well exemplified by recent upsurge in its scientific literature including antifungal, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, anticancer and anti-parasitic

activities [15,16]. The rationalization of literature revealed the recent emergence of benzoxaborole core as a promising motif with a potential to treat multi-drug resistant malaria. In one of such series, the compounds (V and VI) displayed *in vivo* efficacy against *P. berghei* infection with ED₉₀ ranging from 7.4 to 16.2 mg/kg. The promising compounds exhibited a novel mechanism of action including the inhibition of *P. falciparum* LeuRS [17]. Another series of 7-methyl benzoxaborole pyrazine carboxamide was optimized to afford VII which has demonstrated longer half-life, higher bioavailability, and excellent *in vivo* efficacy against *P. Berghei* [18]. Peptidyl boronic acids have been identified as selective anti-plasmodium proteasome inhibitors with efficacy on both artemisinin-sensitive and -resistant parasites with one of the scaffold VIII being 56 folds more active than HepG2 [19].

Considering the novel anti-malarial targets of boron-containing benzoxaborole, it is considered worthwhile to explore the synthesis of their 7-chloroquinoline-based hybrids which could possibly act as a dual function anti-plasmodials. Thus in continuation of our endeavour for identifying new anti-plasmodials [20], the present communication describes the synthesis of a series of 1*H*-1,2,3-triazole linked phenyl/naphthyl/benzyl substituted benzoxaboroles having varied alkyl chain lengths for assaying their anti-plasmodial activities against both CQ-susceptible 3D7 and CQ-resistant W2 strains of *P. falciparum*. The aryl core was then replaced with 4-aminoquinoline, either directly linked to triazole core or through alkyl chains so as to determine its influence on the anti-plasmodial efficacy. 1*H*-1,2,3-triazole core was introduced as a linker because of its well established ability to participate in non-covalent interactions which can improve the pharmacokinetic properties along with binding with molecular targets [21].

2. Result and discussion

2.1. Synthetic chemistry

The first set of target scaffolds viz. 1*H*-1,2,3-triazole linked phenyl/naphthyl-benzoxaboroles was prepared by an initial base-promoted alkylation of phenol/1-naphthol **1** with varied di-bromoalkanes with subsequent treatment with sodium azide to yield *O*-alkylazido phenol/naphthol **2**. Cu-promoted azide-alkyne cycloaddition between **2** and *O*-propargylated-2-bromobenzaldehyde afforded the corresponding 1*H*-1,2,3-triazole tethered adduct **3** in excellent yields. Catalytic boronylation of **3** with (pinacolato)boronin in the presence of Pd(dppf)Cl₂ as catalyst gave **4**. Sodium borohydride-promoted reduction of aldehydic group in **4** followed by acidification resulted in the formation of desired 1*H*-1,2,3-triazole linked phenyl/naphthyl-benzoxaboroles **5** (Scheme 1).

Similar sequence of synthetic steps, as described above, were employed to afford the second set of target scaffolds viz. 1*H*-1,2,3-

triazole-tethered benzyl-benzoxaboroles using benzyl-bromide **6** as the precursor (Scheme 2).

The synthesis of 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates were synthesized via an initial treatment of 4,7-dichloroquinoline **11** with sodium azide at 60 °C to afford precursor **12**. The reaction of **12** with *O*-propargylated bromobenzaldehyde in presence of CuSO₄ and sodium ascorbate afforded **13**. Suzuki-miyaura borylation of **13** with Pin₂B₂ in the presence of Pd(dppf)Cl₂ generated the corresponding boronic ester **14**. The reduction of aldehydic group of **14** with sodium borohydride followed by acidification led to the formation of corresponding 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates **15** (Scheme 3).

For the synthesis of 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates having alkyl chain lengths between the two pharmacophores **19**, the approach was initiated by reacting 4,7-dichloroquinoline with ethanol/propanol amine in presence of triethylamine followed by their mesylation and subsequent reaction with NaN₃ to afford click chemistry precursor **16**. Cu-promoted click chemistry between *O*-propargylated bromobenzaldehyde and **16** led to the synthesis of **17** which upon reaction with Pin₂B₂ in presence of Pd(dppf)Cl₂ and KOAc as base led to the formation of the corresponding boronic ester **18**. Sodium borohydride promoted reduction and subsequent acidification yielded 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates **19** with alkyl chains as spacer, as depicted in Scheme 4.

Scheme 5 illustrated the methodology for the preparation of 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugate **24** linked via piperazinyl-ethyl core. Thus, the treatment of **11** with 2-piperazin-1-yl-ethanol gave **20** which upon a sequence of mesylation, azidation and click-chemistry with *O*-propargylated bromobenzaldehyde yielded **22**. Boronylation of **22** with subsequent aldehydic reduction and acidification generated the corresponding conjugate **24**.

The spectral features of conjugates were assigned on the basis of spectral data and analytical evidence. For example, the conjugate **19b**, exhibits a molecular ion peak [M+1] and [M+3] at 450.1413 and 452.1417 in its High Resolution Mass Spectrum (HRMS). In PMR spectrum, conjugate showed the presence of a singlet at δ 2.37 due to the presence of methyl group, two singlet at δ 4.57 and 5.18 due to presence of two methylene, and characteristic singlet at δ 8.22 corresponding to a triazole proton. Further, ¹³C NMR spectrum exhibits appearances of characteristic signal at δ 157.9 due to carbonyl carbon along with the required number of carbons confirmed the assigned structure.

2.2. In vitro anti-plasmodial activity

The synthesized compounds were assayed for their anti-plasmodial potential against CQ-susceptible 3D7 and CQ-resistant W2 strain of *P. falciparum*. A careful examination of Table 1 revealed that although

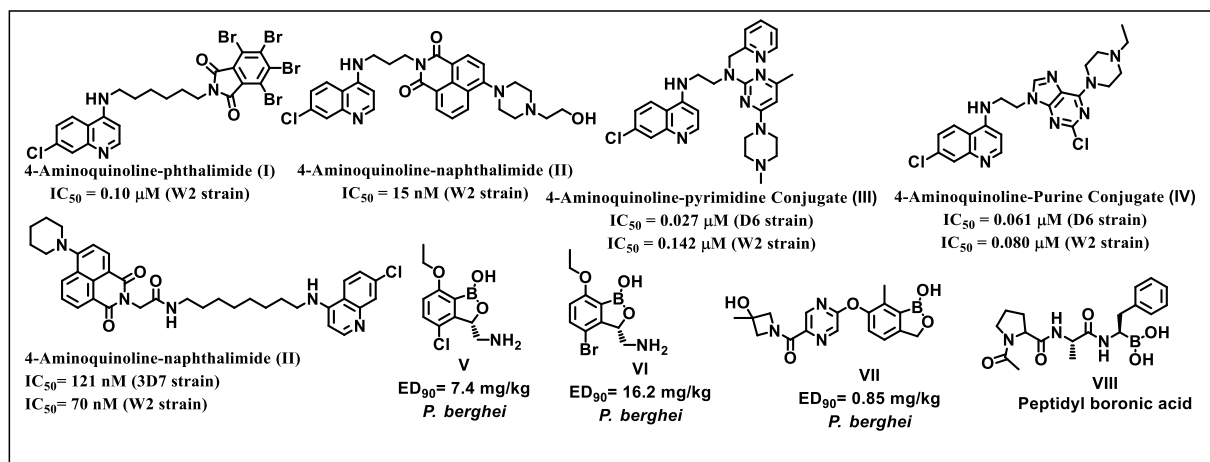
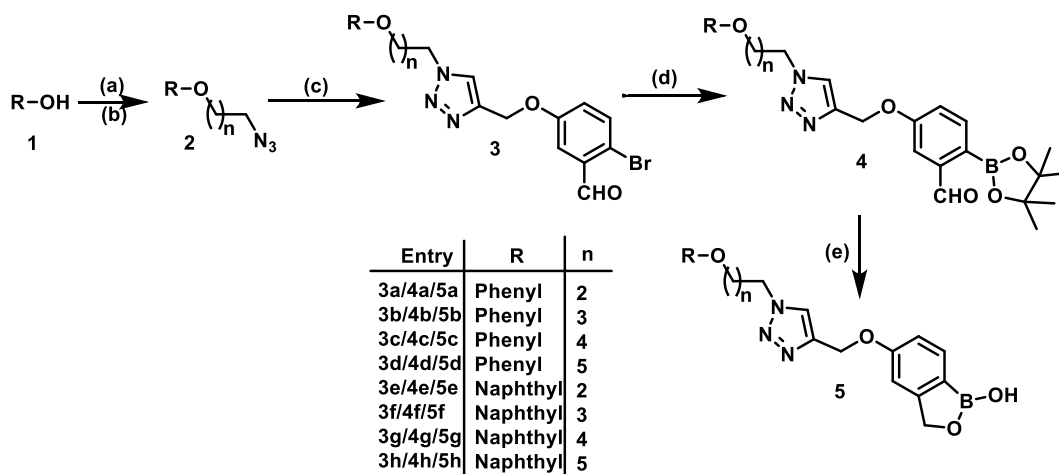
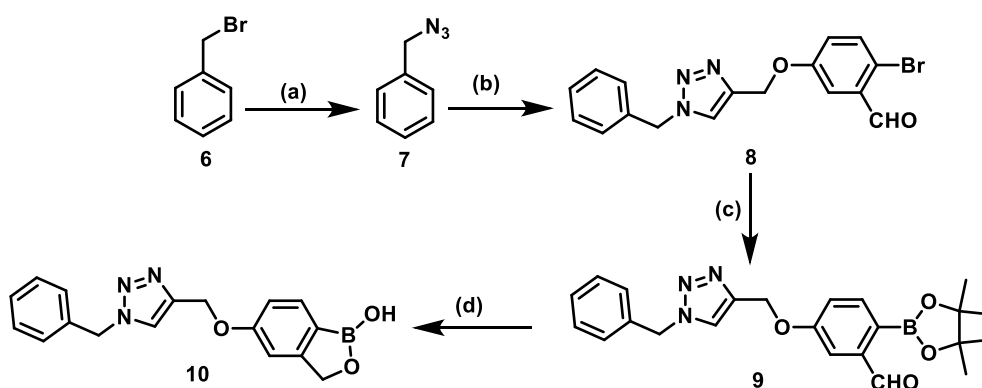


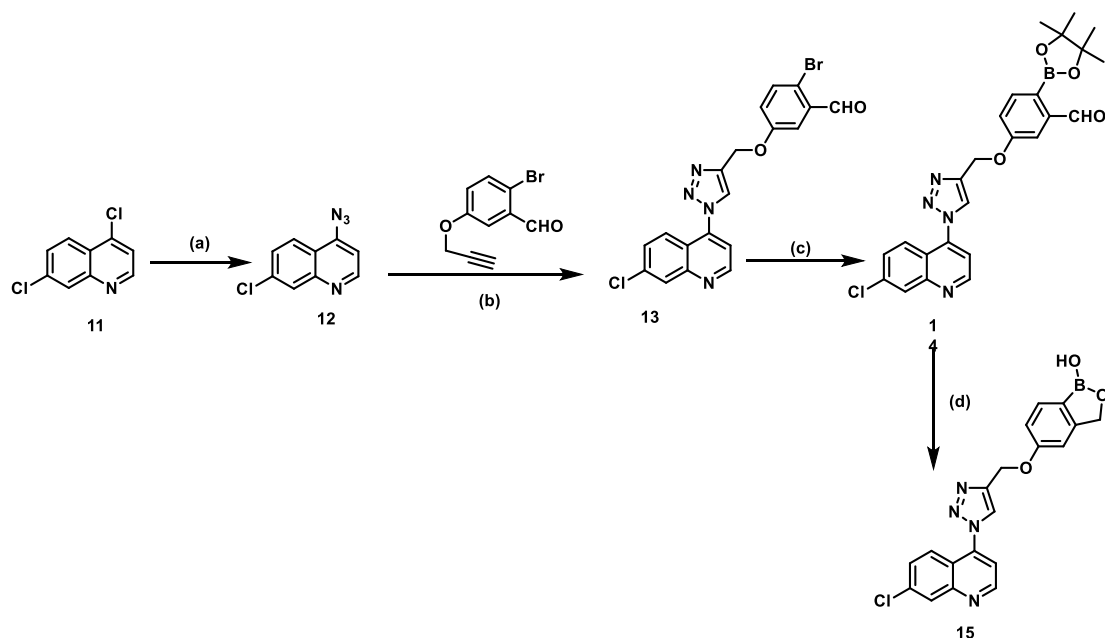
Fig. 1. Structures of few quinoline and benzoxaborole based antimalarials.



Scheme 1. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole linked phenyl/naphthyl-benzoxaboroles 5.



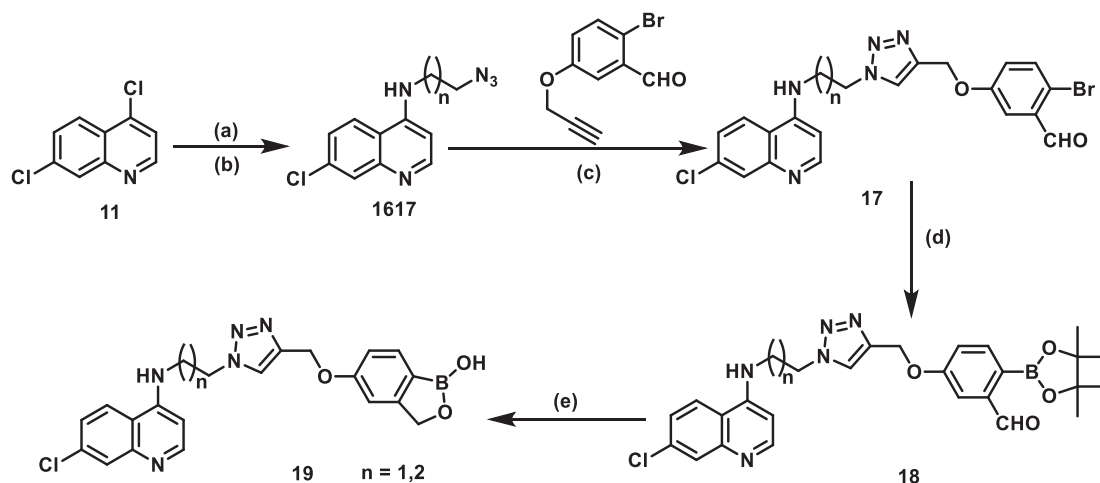
Scheme 2. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole-tethered benzyl-benzoxaboroles 10.



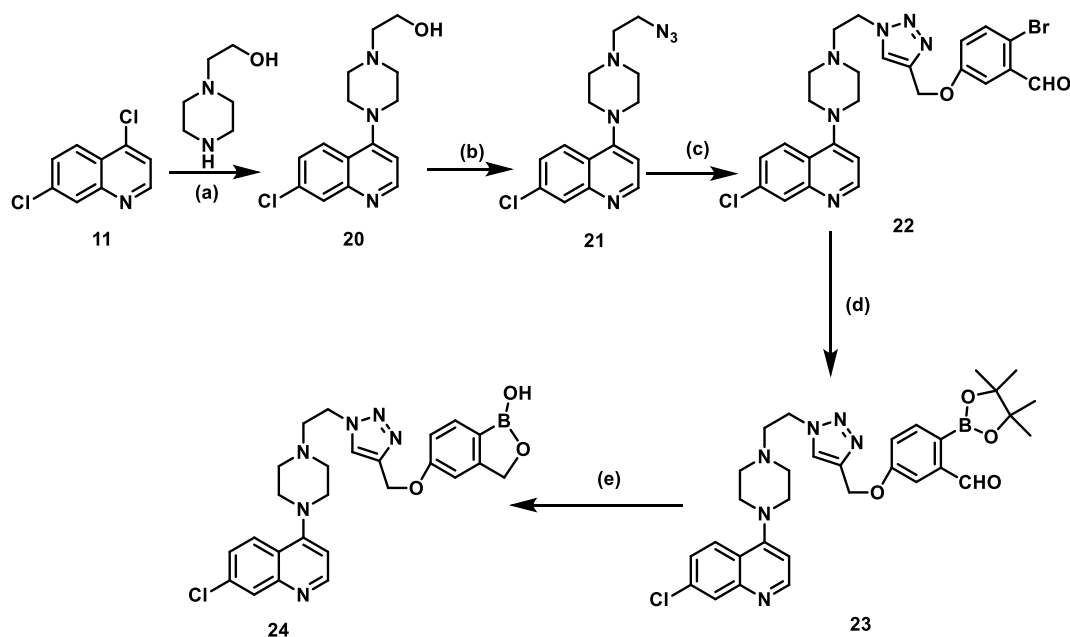
Scheme 3. Synthesis of 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates 15.

the synthesized compounds were not as active as the standard drug CQ, the compounds exhibited IC_{50} s in low micromolar range against both the tested strains and exhibited interesting Structure-Activity Relationship

(SAR). Among the triazole-tethered precursors with phenyl-core **3a-d**, the compounds showed decent anti-plasmodial activities with IC_{50} s ranging from 5.55 to 7.46 and 4.83–7.56 μ M against 3D7 and W2 strains,



Scheme 4. Synthesis of 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates **19** with spacers.



Scheme 5. Synthesis of 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugate **24** linked via piperazinyl-ethyl core.

respectively. The conversion of **3** to corresponding boronate esters or oxaboroles did not improve the anti-plasmodial profiles as evident by **4a–d** and **5a–d**. The replacement of phenyl ring with naphthyl-core also had a little influence on the anti-plasmodial activities, especially in case of aldehydic precursors' **3e–h** and the corresponding boronate esters' **4e–h**. Slight improvement in anti-plasmodial activities, however has been observed in case of 1*H*-1,2,3-triazole-linked naphthyl-oxaboroles with the most potent compound among them, exhibiting IC_{50} s of 4.94 and 4.17 μ M against 3D7 and W2-strains, respectively. The replacement of naphthyl with benzyl-core did not show any improvement in anti-plasmodial activities. Similar profiling of 4-aminoquinoline based precursor **13**, the corresponding boronate ester **14** and oxaborole **15** explicated an interesting SAR with activities improving considerably from the aldehydic precursor to oxaborole as evident by comparing **13** [IC_{50} = 6.19 (3D7) and 7.39 μ M (W2)] with **15** [IC_{50} = 4.87 (3D7) and 5.22 μ M (W2)]. Introducing alkyl chain length as spacer between the two pharmacophores substantially improved the anti-plasmodial activities with more influence being observed among 4-aminoquinoline-benzoxaboroles (**19a–b**) than the corresponding precursors (**17a–b**). The inclusion of a piperazyl-ethyl as spacer reduced the activities in the

precursor **22** confirming the favourable influence of flexible chains on quinoline-core while the corresponding oxaborole **24** displayed moderate activities against both the strains. A graphical representation of the SAR of the synthesized compounds is depicted in Fig. 2. All synthesized compounds displayed reduced cross-resistance with chloroquine, with a resistance index (RI) factor, according to CQ susceptibility, in the range 0.64–1.30 as compared to 19.79 for standard drug, CQ. The most potent conjugate **19a** showed IC_{50} values of 4.15 and 3.78 μ M against CQ-susceptibility (3D7) and CQ-resistant (W2) strain of *P. falciparum* with RI of 0.91 and thus considered to have a little cross-resistance with CQ [22]. Three of the most promising hybrids **19a**, **19b** and **24** were evaluated for their cytotoxicity against mammalian Vero kidney cell lines and the results are enlisted in Table 2. The hybrids were non-cytotoxic against Vero cells and exhibited selective indices SI in the range of 16.94–26.45.

The feeding of malarial parasites on hemoglobin for acquiring nutrition results in the release of huge amount of free heme which is itself toxic to the parasite's survival. The parasite has evolved a mechanism to detoxify the free heme by its conversion to a non-toxic insoluble material called hemozoin [23]. 4-Aminoquinolines are known to

Table 1
Antiplasmodial activities of synthesized compounds.

Compound	n	3D7 (CQ-S) ^a IC ₅₀ (μM)	W2 (CQ-R) ^b IC ₅₀ (μM)	RI ^c
3a	2	7.44	7.65	1.02
3b	3	7.46	4.83	0.64
3c	4	5.55	5.17	0.93
3d	5	7.42	6.80	0.91
3e	2	5.68	5.44	0.95
3f	3	6.03	7.28	1.20
3g	4	6.59	7.61	1.15
3h	5	6.12	5.77	0.94
4a	2	ND	ND	ND
4b	3	6.45	6.60	1.02
4c	4	ND	ND	ND
4d	5	6.05	6.98	1.15
4e	2	ND	ND	ND
4f	3	ND	ND	ND
4g	4	5.63	7.19	1.27
4h	5	ND	ND	ND
5a	2	5.66	5.18	0.91
5b	3	5.02	4.56	0.90
5c	4	5.24	6.80	1.29
5d	5	6.40	6.39	0.99
5e	2	4.94	4.17	0.84
5f	3	ND	ND	ND
5g	4	5.00	4.27	0.85
5h	5	5.00	5.37	1.07
8	–	5.20	6.77	1.30
9	–	5.59	7.74	1.38
10	–	5.18	5.22	1.00
13	–	6.19	7.39	1.19
14	–	6.49	6.19	0.95
15	–	4.87	5.22	1.07
17a	1	4.30	5.07	1.17
17b	2	6.29	7.09	1.12
18a	1	7.37	6.23	0.84
18b	2	5.18	4.64	0.89
19a	1	4.15	3.78	0.91
19b	2	4.13	3.91	0.94
22	–	8.34	8.26	0.99
23	–	ND	ND	ND
24	–	5.31	4.86	0.91
CQ		0.024	0.475	19.79

^a CQ-S: Chloroquinesusceptible strain.

^b CQ-R: Chloroquine resistant strain.

^c Resistance index (RI): IC₅₀(W2)/IC₅₀(3D7) according to chloroquine susceptibility.

exert their anti-plasmodial activities *via* inhibiting heme to hemozoin conversion through formation of a complex between the porphyrin ring of free heme and quinoline core. CQ complexation with heme in aqueous medium therefore can be identified by changes in the UV–vis spectrum of aqueous hematin [24].

Thus, in order to decipher the primary mode of action of the synthesized hybrids, we conducted UV–vis spectrophotometry studies of the most potent compound, **19a**, with monomeric heme. A solution of

hemin in 40% DMSO/water shows a band at 401 nm corresponding to monomeric heme, and a decrease in the intensity of this band after adding a drug is an indicator of drug-heme interactions. The titrations of **19a** with monomeric heme in aqueous DMSO solutions at pH 7.4 (0.02 M HEPES buffer, physiological pH, Fig. 3) and pH 5.6 (0.02 M MES buffer, parasites' DV, Fig. 4), respectively, showed a significant decrease in the intensity of the band representing monomeric heme. By analyzing the titration curves using HypSpec, a nonlinear least-square fitting program, the binding of compound **19a** with heme was determined *via* log K values at both tested pH conditions and the results are included in Table 3. To compare the values with those of the standard drug, CQ, the UV–vis experiment was conducted with CQ and monomeric heme under identical conditions. As evident, the binding of **19a** with heme was comparable to CQ at both physiological and acidic pH.

In conclusion, a series of 1*H*-1,2,3-triazole-tethered benzoxaborole-derivatives as well as 4-aminoquinoline-benzoxaborole conjugates were synthesized and evaluated for their anti-plasmodial activities against both CQ-sensitive as well as resistant strains of *P. falciparum*. SAR studies indicated the improvement in anti-plasmodial activities on replacing the aryl ring with quinoline core with a marginal preference of flexible alkyl chain as linker over piperazinering. Hybrids **19a**, **19b** and **24** with ethyl, propyl and piperazyl-ethyl as spacer along with 4-aminoquinoline core and oxaborole ring proved to be most promising among the series exhibiting IC₅₀s of 3.78, 3.91 and 4.86 μM on W2 strain, respectively.

3. Experimental section

¹H NMR spectra were recorded in deuteriochloroform (CDCl₃) and DMSO-*d*₆ with Jeol 300 (300 MHz), Jeol 400 (400 MHz) and Bruker 500 (500 MHz) spectrometer using TMS as an internal standard. Chemical shift values are expressed as parts per million downfield from TMS and J values are in hertz. Splitting patterns are indicated as s: singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet, dd: double doublet, ddd: doublet of a doublet, and br: broad peak. ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker 400 (100 MHz) and Bruker 500 (125 MHz) spectrometer in deuteriochloroform (CDCl₃) and dimethylsulfoxide (DMSO-*d*₆) using TMS as internal standard. High resolution mass spectra were recorded on a Bruker-microTOF-Q II spectrometer.

Table 2
Cytotoxic activities of **19a**, **19b** and **24** on Vero cells.

Compounds	IC ₅₀ (μM) Vero Kidney Cell line	IC ₅₀ (μM) (W2 strain)	SI
19a	>100	3.78	26.45
19b	>100	3.91	25.57
24	82.36	4.86	16.94

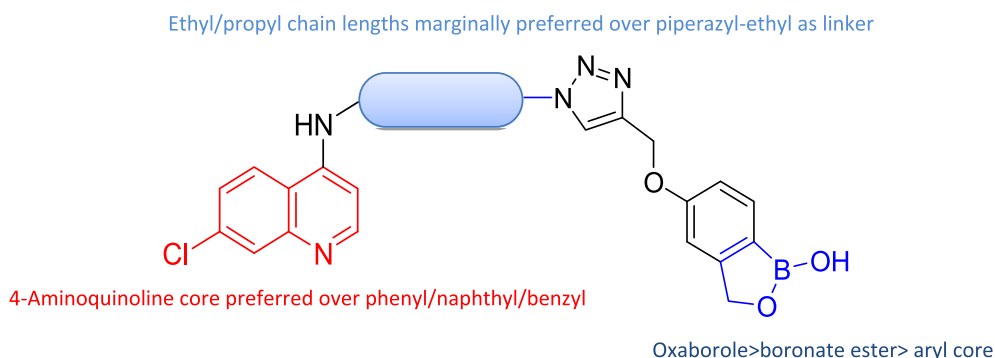


Fig. 2. General structure of lead compound and target hybrid compounds.

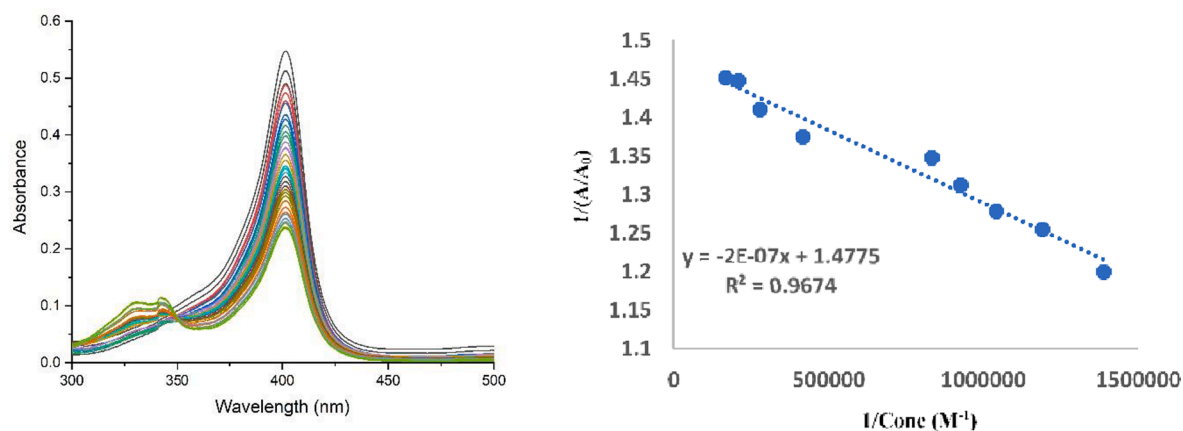


Fig. 3. Titration of monomeric heme (12 μ M) at pH 7.4 (0.02 M HEPES buffer in aqueous DMSO solution) with increasing concentration of **19a** (0–18 μ M) in 0.02 M HEPES buffer in aqueous DMSO solution and linear dependence of absorption at 401 nm on heme-**19a** complex concentration.

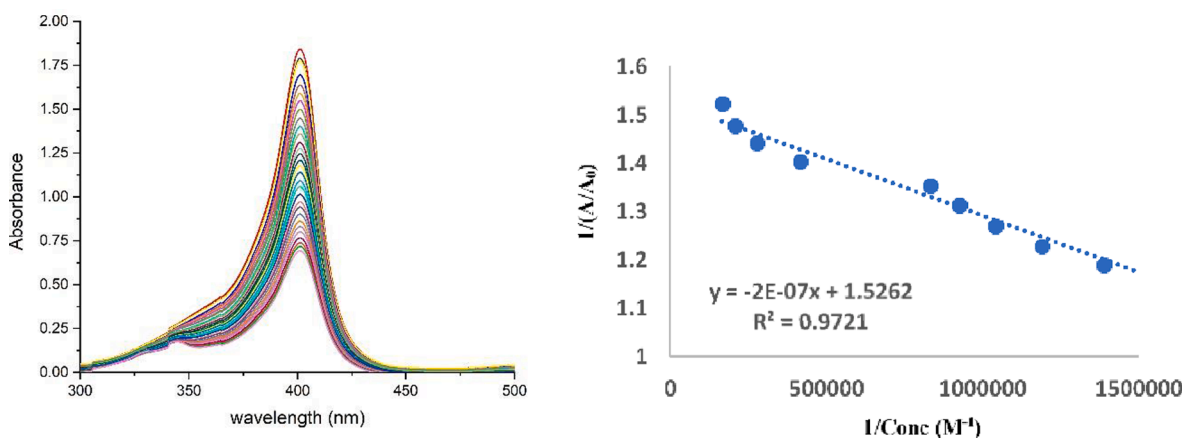


Fig. 4. Titration of monomeric heme (12 μ M) at pH 5.6 (0.02 M MES buffer in aqueous DMSO solution) with increasing concentration of **19a** (0–16 μ M) in 0.02 M MES buffer in aqueous DMSO solution and linear dependence of absorption at 401 nm on heme-**19a** complex concentration.

Table 3

Binding constant (log K) for **19a** and **CQ** with monomeric heme.

Entry	pH 5.6 (MES Buffer)	pH 7.4 (HEPES Buffer)
19a	6.81	6.89
CQ	5.18	5.10

3.1. General procedure for the synthesis of precursors **3/8/13/17/22**

To the stirred solution of azide based precursors **2/7/12/16/21** (1 mmol) and *O*-propargylated-2-bromobenzaldehyde (1 mmol) in EtOH: H₂O (90:10) mixture, was added CuSO₄·5H₂O (0.055 mmol) and sodium ascorbate (0.143 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 7–8 h and progress of reaction was monitored via TLC. After the usual workup in CHCl₃ and H₂O, organic layers were collected, combined, and dried over anhydrous sodium sulphate and evaporated to give crude product which was further purified through column chromatography.

3.1.1. 2-bromo-5-((1-(3-phenoxypropyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy) benzaldehyde (**3a**)

White Solid; Yield: 90%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.41–2.44 (m, 2H, —CH₂—), 3.96–3.98 (m, 2H, —N—CH₂—), 4.61–4.64 (m, 2H, —O—CH₂—), 5.22 (s, 2H, —O—CH₂—), 6.87–6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.11 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H, ArH),

7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ArH), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.50–7.56 (m, 2H, ArH), 7.65 (s, 1H, triazole-H), 10.30 (s, 1H, —CHO); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 29.8, 47.2, 62.2, 63.8, 114.2, 114.4, 118.3, 121.2, 123.2, 123.5, 129.6, 134.0, 134.7, 143.0, 157.9, 158.3, 191.6. HRMS Calculated for C₁₉H₁₈BrN₃O₃ [M+1] 416.0532 and [M+3] 418.0532 found 416.0541 and 418.0524; Anal. Calcd. (%) for: C, 54.82; H, 4.36; N, 10.09; Found: C, 54.95; H, 4.46; N, 10.01.

3.1.2. 2-bromo-5-((1-(4-phenoxybutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy) benzaldehyde (**3b**)

White Solid; Yield: 88%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.81–1.87 (m, 2H, CH₂—), 2.02–2.09 (m, 2H, —CH₂—), 3.96–3.99 (m, 2H, —N—CH₂—), 4.51–4.54 (m, 2H, —O—CH₂—), 5.25 (s, 2H, —O—CH₂—), 6.88–6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.20 (dd, J = 3.0, 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.46–7.51 (m, 2H, ArH), 7.62 (s, 1H, triazole-H), 9.9 (s, 1H, —CHO); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 26.0, 27.1, 61.9, 63.0, 65.4, 114.0, 114.3, 118.4, 120.9, 122.8, 123.5, 129.1, 134.0, 134.5, 143.3, 158.1, 158.9, 191.2. HRMS Calculated for C₂₀H₂₀BrN₃O₃ [M+1] 430.0688 and [M+3] 432.0688 found 430.0674 and 432.0679; Anal. Calcd. (%) for: C, 55.83; H, 4.69; N, 9.77; Found: C, 55.91; H, 4.80; N, 9.94.

3.1.3. 2-bromo-5-((1-(5-phenoxypentyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy) benzaldehyde (**3c**)

White Solid; Yield: 86%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.52–1.58 (m,

(m, 2H, —N—CH₂—), 4.44 (s, 2H, —O—CH₂—), 4.66–4.69 (m, 2H, —N—CH₂—), 5.11 (s, 2H, —O—CH₂—), 5.31 (s, 1H, —OH exchangeable with D₂O), 6.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, ArH), 6.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.33 (br s, 1H, —NH-exchangeable with D₂O), 7.40–7.57 (m, 2H, ArH), 7.82 (s, 1H, ArH), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, ArH), 8.26 (s, 1H, triazole—H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 42.9, 48.3, 61.8, 63.1, 99.4, 114.6, 117.9, 122.0, 123.1, 124.4, 124.9, 125.7, 128.0, 130.9, 134.0, 138.1, 142.7, 149.4, 150.2, 152.4, 159.0. HRMS Calculated for C₂₁H₁₉BClN₅O₃ [M+1] 436.1269 and [M+3] 438.1269 found 436.1278 and 438.1282; Anal. Calcd. (%) for: C, 57.89; H, 4.40; N, 16.08; Found: C, 57.75; H, 4.31; N, 15.97.

3.3.12. 5-((1-(3-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)propyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (**19b**)

White Solid; Yield: 68%; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.94–2.02 (m, 2H, —CH₂—), 3.39–3.42 (m, 2H, —N—CH₂—), 4.57 (s, 2H, —O—CH₂—), 4.65–4.67 (m, 2H, —N—CH₂—), 5.18 (s, 2H, —O—CH₂—), 5.22 (s, 1H, —OH exchangeable with D₂O), 6.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, ArH), 6.89 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.37–7.45 (m, 3H, —NH-exchangeable with D₂O + 2ArH), 7.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, ArH), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.22 (s, 1H, triazole—H), 8.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 28.6, 42.1, 48.9, 61.3, 62.1, 99.5, 112.8, 113.5, 117.9, 120.6, 125.9, 127.4, 128.3, 129.6, 131.1, 135.8, 140.9, 142.5, 144.6, 149.9, 152.7, 157.9. HRMS Calculated for C₂₂H₂₁BClN₅O₃ [M+1] 450.1426 and [M+3] 452.1426 found 450.1413 and 452.1417; Anal. Calcd. (%) for: C, 58.76; H, 4.71; N, 15.57; Found: C, 58.85; H, 4.87; N, 15.40.

3.3.13. 5-((1-(2-(4-(7-chloroquinolin-4-yl)piperazin-1-yl)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (**24**)

White Solid; Yield: 58%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.20 (s, 4H, 2 × —N—CH₂—); 3.71 (s, 4H, 2 × —N—CH₂—); 4.22–4.31 (m, 4H, 2 × —N—CH₂—), 4.95 (s, 2H, —O—CH₂—), 5.21 (s, 2H, —O—CH₂—), 5.30 (s, 1H, —OH exchangeable with D₂O), 6.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, ArH), 7.28 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.38–7.47 (m, 3H, ArH), 7.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.28 (s, 1H, triazole—H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, ArH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm = 49.2, 51.2, 52.6, 57.2, 69.9, 106.5, 112.9, 113.6, 118.4, 121.0, 125.5, 127.0, 128.2, 130.1, 132.0, 135.3, 141.5, 142.9, 145.0, 150.7, 152.8, 158.6. HRMS Calculated for C₂₅H₂₆BClN₆O₃ [M+1] 505.1848 and [M+3] 507.1848 found 505.1860 and 507.1839; Anal. Calcd. (%) for: C, 59.49; H, 5.19; N, 16.65; Found: C, 59.32; H, 5.31; N, 16.55.

3.4. Biological evaluation

3.4.1. In vitro antiplasmodial assay

The two *P. falciparum* strains, the chloroquine-susceptible 3D7 (isolated in West Africa; obtained from MR4, VA, USA), and the chloroquine-resistant strain W2 (isolated in Indochina; obtained from MR4, VA, USA), were maintained in culture in RPMI 1640 (Invitrogen, Paisley, UK), supplemented with 10% human serum (Abcys S.A. Paris, France) and buffered with 25 mM HEPES and 25 mM NaHCO₃. Parasites were grown in A-positive human blood (Etablissement Français du Sang, Marseille, France) under controlled atmospheric conditions that consisted of 10% O₂, 5% CO₂ and 85% N₂ at 37 °C with a humidity of 95%. The two *P. falciparum* strains 3D7 and W2, were synchronized twice with sorbitol before use [25]. The clonality of these strains was verified both in our laboratory and in an independent laboratory from the Worldwide Antimalarial Resistance Network (WWARN) by PCR genotyping of the polymorphic genetic markers *msp1* and *msp2* and microsatellite loci [26,27].

The compounds were re-suspended and then diluted RPMI- DMSO 5% (v/v) to obtain 11 final concentrations ranging from 0.78 nM to

10000 nM (final concentration of 0.5% of DMSO). Stock solution of chloroquine diphosphate (Sigma, Saint Louis, MO, USA) was prepared in water and then diluted in RPMI in order to have 11 final concentrations ranging from 5 nM to 3200 nM. Chloroquine was used for *P. falciparum* activity comparison. For the *in vitro* assay, 25 µl of each concentration of benzoxaborole derivatives or chloroquine were aliquoted with 200 µl of parasitized red blood cells (final parasitemia, 0.1%; final haematocrit, 1.5%) into 96-well plates. The plates were incubated for 72 hr at 37 °C in controlled atmospheric conditions 5% CO₂, 10% O₂ and 75% N₂. After thawing the plates, 50 µl of PBS 1x were added to haemolysed cultures and were homogenized by vortexing the plates. A volume of 50 µl of supernatant was added with 50 µl of lysis buffer containing SYBR Green I (final concentration 20x) (ThermoFisher Scientific, Paisley, UK) in flat bottom black plate (ThermoFisher Scientific, Kamstrupvej, Denmark) in a dark room. The plate was incubated at room temperature in the dark for 24 h. The fluorescence is read at 485 nm and 530 nm (excitation and emission wavelength bands, respectively) using a fluorescent plate reader (Tecan Infinite F200, Lyon, France).

The concentration at which the drugs were able to inhibit 50% of parasite growth (IC₅₀) was calculated with the inhibitory sigmoid E_{max} model, with estimation of the IC₅₀ through non-linear regression using a standard function of the R software (IC Estimator version 1.2). The antiplasmodial *in vitro* assay was performed five times for each product. The IC₅₀ values represented the mean value calculated from five experiments.

3.4.2. Cytotoxicity assay

Vero kidney epithelial cells (ATCC® CCL-81™) were cultured in RPMI 1640 cell culture medium (Life technologies) supplemented with 10% foetal calf serum and incubated at 37 °C with 5% CO₂. Once the desired confluency was achieved, cells were detached from the flask surface using trypsin and centrifuged at 220 × *g* for 5 min at room temperature to pellet cells. The cell pellet was resuspended in 1 mL of culture medium and enumerated using a Malassez counting chamber. Cell density was adjusted to approximately 2 × 10⁴ cells/well in 96-well plates and left to adhere overnight at 37 °C and 5% CO₂. To determine cytotoxicity of synthetic compounds, serial dilutions were performed ranging from 100 µg to 3.1 µg/mL. Cell cultures were placed back in the incubator at 37 °C and 5% CO₂ for 24 h. After incubation, 10% (vol/vol) resazurin was added to each well and left to incubate at 37 °C and 5% CO₂ prior to data acquisition using a fluorescent plate reader (excitation 540 nm, emission 590 nm). DMSO was included as a negative control, while 20% SDS was included as a positive control at the pre-designated concentrations. Data was analysed using Graphpad Prism 5 (Graphpad software). The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) was calculated using a non-linear regression dose response curve. Selectivity Index (SI) was calculated as a function of the IC₅₀/MIC [12].

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgment

Appendix A. Supplementary material

References

- [1] WHO. World malaria report 2019, Geneva: world health organization (2019) <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2019/en/>.
- [2] (a) A. Bjorkman, P.A. Phillips-Howard, The epidemiology of drug-resistant malaria, *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 84 (1990) 177–180;
(b) D. Payne, Spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*, *Parasitol Today* 3 (1987) 241–246.
- [3] S. Gemma, C. Camodeca, M. Brindisi, S. Brogi, G. Kukreja, S. Kunjir, E. Gabbellieri, L. Lucantoni, A. Habluetzel, O. Taramelli, N. Basilio, R. Gualdani, F. Tadini-Buoninsegni, G. Bartolommei, M.R. Moncelli, R.E. Martin, R.L. Summers, S. Lamponi, L. Savini, I. Fiorini, M. Valoti, E. Novellino, G. Campiani, S. Butini, Mimicking the intramolecular hydrogen bond: synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of benzoxazines and quinazolines as potential antimalarial agents, *J. Med. Chem.* 55 (2012) 10387–10404.
- [4] R.M. Beteck, F.J. Smit, R.K. Haynes, D.D. N'Da, Recent progress in the development of anti-malarial quinolones, *Malar. J.* 13 (2014) 339.
- [5] A.M. Dondorp, F. Nosten, P. Yi, D. Das, A.P. Phyto, J. Tarning, K.M. Lwin, F. Arie, W. Hanpithakpong, S.J. Lee, P. Ringwald, K. Silamut, M. Imwong, K. Chotivanich, P. Lim, T. Herdman, S.S. An, S. Yeung, P. Singhasivanon, N.P. Day, N. Lindegardh, D. Socheat, N.J. White, Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria, *N. Engl. J. Med.* 361 (2009) 455–467.
- [6] M.D. Spring, J.T. Li, J.E. Manning, P. Vanachayangkul, S. Somethy, R. Bun, Y. Se, S. Chann, M. Ittiverakul, P. Sia-ngam, W. Kuntawunginn, M. Arsanok, N. Buathong, S. Chaorattanakawee, P. Gosi, W. Ta-aksorn, N. Chanarat, S. Sundrakes, N. Kong, T. K. Heng, S. Nou, P. Teja-isavadharm, S. Pichyangkul, S.T. Phann, S. Balasubramanian, J.J. Juliano, S.R. Meshnick, C.M. Chour, S. Prom, C.A. Lanteri, C. Lon, D.L. Saunders, Dihydroartemisinin-piperaquine failure associated with a triple mutant including kelch13 C580Y in Cambodia: an observational cohort study, *Lancet Infect. Dis.* 15 (2015) 683–691.
- [7] B.Q. Phuc, C. Rasmussen, T.T. Duong, L.T. Dong, M.A. Loi, D. Ménard, J. Tarning, D. Bustos, P. Ringwald, G.L. Galappaththy, N.Q. Thieu, Treatment failure of dihydroartemisinin/piperaquine for *Plasmodium falciparum* malaria, Vietnam. *Emerg. Infect. Dis.* 23 (2017) 715–717.
- [8] B. Meunier, Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality? *Acc. Chem. Res.* 4 (2008) 69–77.
- [9] F.W. Muregi, A. Ishih, Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design, *Drug Dev. Res.* 42 (2009) 1–13.
- [10] R. Raj, K.M. Land, V. Kumar, 4-Aminoquinoline-hybridization *en route* towards the development of rationally designed antimalarial agents, *RSC Adv.* 5 (2015) 82676–82698.
- [11] A. Rani, A. Singh, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Microwave-promoted facile access to 4-aminoquinoline-phthalimides: synthesis and anti-plasmodial evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 143 (2018) 150–156.
- [12] (a) Shalini, J. Legac, A.A. Adeniyi, P. Kisten, P.J. Rosenthal, P. Singh, V. Kumar, Functionalized naphthalimide-4-aminoquinoline conjugates as promising antiplasmodials, with mechanistic insights, *ACS Med. Chem. Lett.* 11 (2020) 154–161;
(b) Shalini, S. Kumar, M. Gendrot, I. Fonta, J. Mosnier, N. Cele, P. Awolade, P. Singh, B. Pradines, V. Kumar, Amide Tethered 4-Aminoquinoline-naphthalimide hybrids: a new class of possible dual function antiplasmodials, *ACS Med. Chem. Lett.* 11 (2020) 2544–2552.
- [13] S.S. Maurya, A. Bahuguna, S.I. Khan, D. Kumar, R. Kholiya, D.S. Rawat, N-Substituted aminoquinoline-pyrimidine hybrids: synthesis, in vitro antimalarial activity evaluation and docking studies, *Eur. J. Med. Chem.* 162 (2019) 277–289.
- [14] P.L. Reddy, S.I. Khan, P. Ponnann, M. Tripathi, D.S. Rawat, Design, synthesis and evaluation of 4-aminoquinoline-purine hybrids as potential antiplasmodial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 126 (2017) 675–686.
- [15] C.T. Liu, J.W. Tomsho, S.J. Benkovic, The unique chemistry of benzoxaboroles: current and emerging applications in biotechnology and therapeutic treatments, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 4462.
- [16] G.F.S. Fernandes, W.A. Denny, J.L.D. Santos, Boron in drug design: recent advances in the development of new therapeutic agents, *Eur. J. Med. Chem.* 1791 (2019) 791–804.
- [17] E. Sonoiki, A. Palencia, D. Guo, V. Ahlyong, C. Dong, X. Li, V.S. Hernandez, Y. K. Zhang, W. Choi, J. Gut, J. Legac, R. Cooper, M.R.K. Alley, Y.R. Freund, J.D. Risi, S. Cusack, P.J. Rosenthal, Antimalarial benzoxaboroles target *Plasmodium falciparum* leucyl-tRNA synthetase, *Antimicrob. Agents Chemother.* 60 (2016) 4886–4895.
- [18] Y.K. Zhang, J.J. Plattner, E.E. Easom, R.T. Jacobs, D. Guo, Y.R. Freund, P. Berry, V. Ciaravino, J.C.L. Erve, P.J. Rosenthal, B. Campo, F.J. Gamo, L.M. Sanz, J. Cao, Benzoxaborole antimalarial agents. Part 5. Lead optimization of novel amide pyrazinylbenzoxaboroles and identification of a preclinical candidate, *J. Med. Chem.* 60 (2017) 5889–5908.
- [19] S.C. Xie, D.L. Gillett, N.J. Spillman, C. Tsu, M.R. Luth, S. Ottilie, S. Duffy, A. E. Gould, P. Hales, B.A. Seager, C.L. Charron, F. Bruzzese, X. Yang, X. Zhao, S. C. Huang, C.A. Hutton, J.N. Burrows, E.A. Winzeler, V.M. Avery, L.R. Dick, L. Tilley, Target validation and identification of novel boronate inhibitors of the *Plasmodium falciparum* proteasome, *J. Med. Chem.* 61 (2018) 10053–10066.
- [20] (a) A. Rani, S. Kumar, J. Legac, A.A. Adeniyi, P. Awolade, P. Singh, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Design, synthesis, heme binding and density functional theory studies of isoindoline-dione-4-aminoquinolines as potential antiplasmodials, *Future Med. Chem.* 12 (2019) 193–205;
(b) S. Kumar, A. Saini, J. Gut, P.J. Rosenthal, R. Raj, V. Kumar, 4-Aminoquinoline-chalcone/-N-acetylpyrazoline conjugates: synthesis and antiplasmodial evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 138 (2017) 993–1001;
(c) R. Raj, A. Saini, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Synthesis and in vitro antiplasmodial evaluation of 7-chloroquinoline-chalcone and 7-chloroquinoline-ferrocenylchalcone conjugates, *Eur. J. Med. Chem.* 95 (2015) 230–239.
- [21] (a) X.M. Chu, C. Wang, W.L. Wang, L.L. Liang, W. Liu, K.K. Gong, K.L. Sun, Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities, *Eur. J. Med. Chem.* 166 (2019) 206–223;
(b) N. Devender, S. Gunjan, R. Tripathi, R.P. Tripathi, Synthesis and antiplasmodial activity of novel indoleamide derivatives bearing sulfonamide and triazole pharmacophores, *Eur. J. Med. Chem.* 131 (2017) 171–184.
- [22] (a) J. Konstantinović, M. Videnović, J. Sribljanić, O. Djurković-Djaković, K. Bogojević, R. Sciotti, B. Šolaja, Antimalarials with benzothiophene moieties as aminoquinoline partners, *Molecules* 22 (2017) 343;
(b) A. Nzila, L. Mwai, In vitro selection of *Plasmodium falciparum* drug-resistant parasite lines, *J. Antimicrob. Chemother.* 65 (2010) 390–398.
- [23] T.J. Egan, Recent advances in understanding the mechanism of hemozoin (malaria pigment) formation, *J. Inorg. Biochem.* 102 (2008) 1288–1299.
- [24] (a) M.J. Dascombe, M.G.B. Drew, H. Morris, P. Wilairat, S. Auparakkitanon, W. A. Moule, S. Alizadeh-Shekalgourabi, P.G. Evans, M. Lloyd, A.M. Dyas, P. Carr, F. M.D. Ismail, Mapping antimalarial pharmacophores as a useful tool for the rapid discovery of drugs effective in vivo: design, construction, characterization, and pharmacology of mefloquine, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 5423–5436;
(b) T.J. Egan, R. Hunter, C.H. Kaschula, H.M. Marques, A. Misplon, J. Walden, Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of β -hematin formation, and antiplasmodial activity, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 283–291.
- [25] C. Lambros, J. Vanderberg, Synchronization of *Plasmodium falciparum* erythrocytic stages in culture, *J. Parasitol.* 65 (1979) 418–420.
- [26] H. Bogreau, F. Renaud, H. Bouchiba, P. Durand, S. Assi, M. Henry, E. Garnotel, B. Pradines, T. Fusai, B. Wade, E. Adehossi, P. Parola, M.A. Kamil, O. Puijalon, C. Rogie, Genetic diversity and structure of African *Plasmodium falciparum* populations in urban and rural areas, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74 (2006) 953–959.
- [27] M. Henry, I. Diallo, J. Bordes, S. Ka, B. Pradines, B. Diatta, P. M'Baye, M. Sane, M. Thiam, P.G. Gueye, B. Wade, J.E. Touze, J.M. Debonne, C. Rogie, T. Fusai, Urban malaria in Dakar, Senegal: chemosusceptibility and genetic diversity of *Plasmodium falciparum* isolates, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 75 (2006) 146–151.

1. Introduction

Deficient bioavailability due to certain physicochemical properties of some active substances is still a challenge in pharmaceutical science. Thus, new formulation strategies are required to overcome this problem—for example for poorly water-soluble compounds [1].

In the last years, the study of formulations to deliver water-insoluble molecules has increased. Emulsions and solid lipid nanoparticles (SLN) are up to now the most studied systems to deliver this type of molecule, and are unstable and have limited loading capacity. Therefore, there is still a demand for readily stable hydrophobic carriers with a higher loading capacity. Colloidal dispersions of gelled lipid nanoparticles (GLN) present an attractive alternative to surpass these limitations, since they may act as hydrophobic reservoirs [2,3].

Organogels are semi-solid systems (soft materials) in which a three-dimensional network composed of cross-linked gelator fibers immobilizes an organic liquid [4]. Organogels are principally classified based on the type of organogelator used, but also based on the nature of the organic liquid and its intermolecular interactions [5,6]. These organogelators can be divided into polymeric organic gelators (POG) and low molecular-mass organic gelators (LMOG) [5]. POG are high molecular-mass molecules which are capable of jellifying organic solvents, forming physical crosslinking points. These crosslinking points can be due to the formation of hydrogen bonds (inducing the formation of α -helices and β -sheets) for polypeptide polymers or π – π stacking interactions for p-conjugated polymers. LMOG are relatively small organic molecules (molecular weight < 2000 g/mol, usually

even smaller than 500 g/mol) which are capable of forming a three-dimensional network around the organic liquid, thus gelling the organic liquid. LMOG have several advantages over POG: better biocompatibility, lower toxicity, easy to prepare, stronger stability, and high gelling capacities needing less quantities of gelator (<1 wt %) [5,6].

The LMOG are separated into different classes according to criteria based on their molecular structure. For example, they can be classified as alkane organic gelators, as n-octacosane (Figure 1a), organic gelators with one heteroatom as ethers (e.g., 60-crown-20-macrocyclic; Figure 1b), organic gelators with two heteroatoms (e.g., *N*-octyl-D-gluconamide; Figure 1c), organic gelators with three heteroatoms (e.g., racemic 2-acryloylamide-dedecane-1-sulfonic acid or ADSA; Figure 1d), polymerizable organic gelators such as bis-urea gelators (Figure 1e), two-component organic gelators such as bis-(2-ethylhexyl) sodium sulfosuccinate or AOT (Figure 1f), and organometallic gelators such as palladium-CNC pincer bis(carbene) (Figure 1g) [5,6].

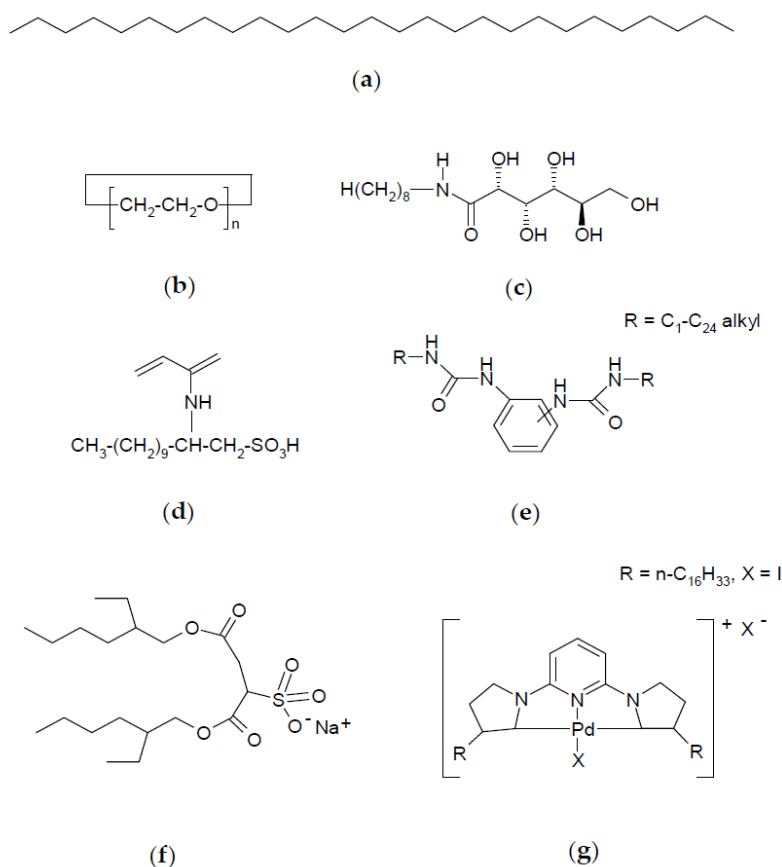


Figure 1. Examples of LMOG chemical structure: (a) n-octacosane; (b) 60-crown-20-macrocyclic; (c) *N*-n-octyl-D-gluconamide; (d) 2-acryloylamide-dedecane-1-sulfonic acid (ADSA); (e) cyclic bis-urea gelator; (f) bis-(2-ethylhexyl) sodium sulfosuccinate (AOT); (g) palladium-CNC pincer bis(carbene).

Derived from this classification, several chemical compounds are used in cosmetics, such as 12-hydroxystearic acid (HSA) (Figure 2a), 1,3,2,4-di-*O*-benzylidene-D-sorbitol (DBS) (Figure 2b), sterols, lecithin, mono- and diglycerides, lecithin mixtures with sorbitan esters, fatty acids, fatty alcohols, waxes, and wax esters [5,6].

Plant metabolites—many of which are very structurally complicated—present attractive candidates as new LMOGs because they are available in renewable supply without extensive synthetic effort. Moreover, LMOG organogels can be classified into two groups depending on the kinetic

properties of aggregates: “strong” organogel (solid fiber network) and “weak” organogel (fluid fiber network) [7–9].

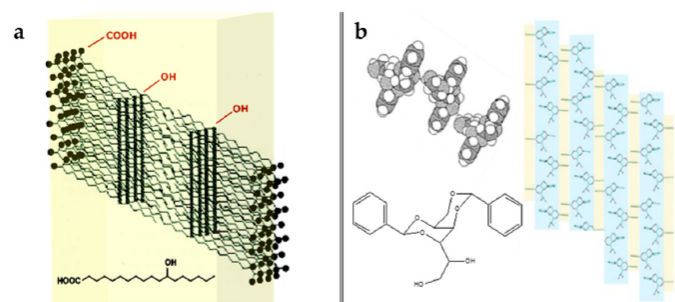


Figure 2. Chemical structure and representation of intermolecular interactions of: (a) HSA molecules; (b) DBS molecules.

In solution, LMOG self-assemble to form fibrous structures responsible for the gelation phenomenon [4]. Typically, the intermolecular forces that drive aggregation include hydrogen-bonding, π – π stacking, dipole–dipole, and London dispersion forces; however, hydrogen-bonding is a very important component of the self-assembly driving force in a large fraction of reported organogelators [10]. These physical gels are usually thermoreversible (reversible gel–sol/sol–gel phase transition by heating and cooling, respectively), depending on the molecular structure of the gelling agent and the fluid which is rigidified. It is possible to form nanoscale superstructures such as nanofibres, nanoribbons, nanosheets, nanoparticles, etc., which are of interest for materials and nanostructures conception. The interconversion between the gel and solution/sol phases depends only on the disassembly and assembly of the constituent molecules [7,11].

LMOGs are mostly used, since a limited number of synthetic polymers (e.g., polypeptides and polyesters) with these organogelation properties have been reported [12–14].

2. Preparation of LMOG Organogel Self-Assembled Systems

The formulation of stable colloidal dispersions of GLN includes two successive steps. The preparation of the organogel from an organic liquid (vegetable or emollient oil) and an organic gelator as the first step. After organogel preparation, aqueous dispersions of GLN are obtained by their dispersion in a water phase containing a stabilizing and/or emulsifying agent(s) [12] (Figure 3).

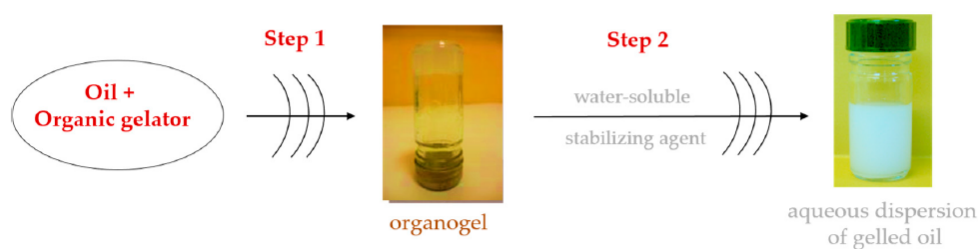


Figure 3. Schematic representation of gelled lipid nanoparticle (GLN) colloidal dispersion preparation process.

2.1. Gelation Process

LMOG organogels are obtained by dissolving a small amount of the organogelator at high temperature to obtain an isotropic solution and then cooling this solution under its characteristic gelation transition temperature, known as T_{gel} . The mixture must be completely solubilized and homogenized before being cooled below its T_{gel} , which represents the temperature from which the

organogel formation process started. The Tgel has proven to be dependent on the concentration of the organogelator, the properties of the organic liquid (or oil), such as its polarity or viscosity, and in some cases of the cooling process. Gelation occurs as the hot solutions cools, while the self-assembled networks are formed. Since LMOGs form a physical gel (unlike chemical gels), these organogels are thermally reversible organic gel-like materials. The gelation process in this type of organogel is represented in Figure 4 [12].

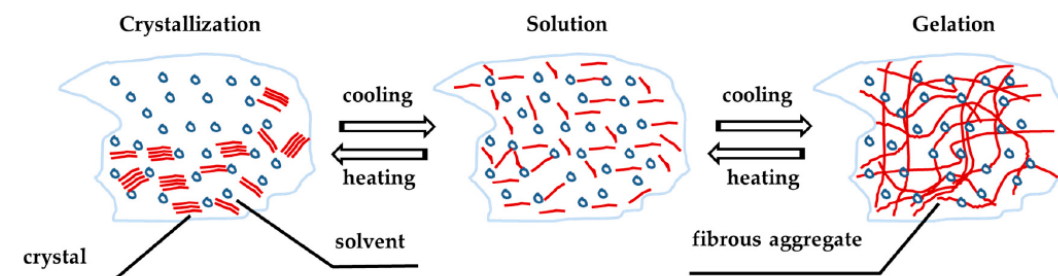


Figure 4. Organogel gelation-melting process representation.

It is important note that organogels formed by LMOGs tend to crystallize, leading to a more metastable organogel. It is possible to adhere a polymer as a gelation-driven compound with covalent bonds, converting it into a “polymer-based gelator” or supramolecular crosslinkable polymer organogelator that can form a more stable gel. For example, polysiloxanes, polyethers, and polycarbonates are useful polymers to confer a more stable characteristic to LMOGs [15]. Moreover, lecithin—a common organogelator usually used as stabilizing and dispersing agent to obtain stable organogel microemulsions—is expensive and difficult to obtain with high purity. When using lecithin of lesser purity, it can be used in the presence of synthetic polymers in the preparation of gel microemulsions in order to obtain the same stabilizing properties [16].

2.2. Phase Transition Parameters

The primary concept to consider in organogels is their phase transition parameters. These parameters are determined by rheology, as following the evolution of the elastic (G') and viscous (G'') moduli versus temperature increase or decrease. The viscoelastic moduli permit the determination of the phase transition parameters of an organogel, such as gel-sol or sol-gel phase transition domains (PTDs), T_{melt} (organogel melting temperature), T_{gel} , T_{sol} (organogel liquefaction temperature), as well as T_{form} (organogel formation temperature) [5,6].

Figure 5 shows the viscoelastic behavior of an LMOG organogel during its melting process (Figure 5a) and during its formation process (Figure 5b).

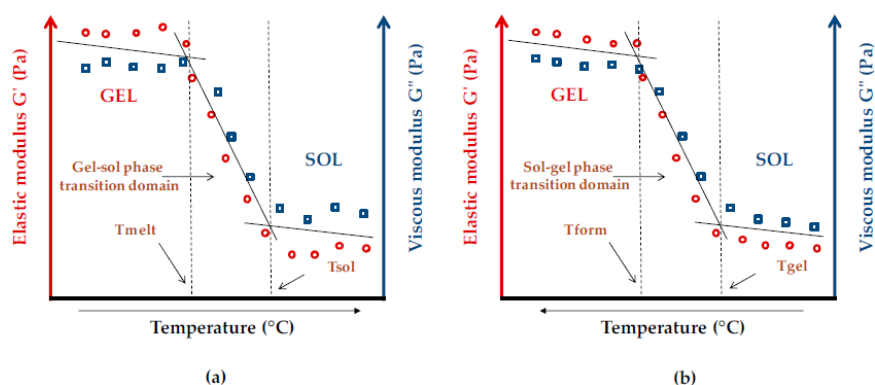


Figure 5. Schematic representation of phase transition parameters of an LMOG organogel: (a) organogel liquefaction process (temperature increase); (b) organogel formation process (temperature decrease).

The rheological behavior of an LMOG organogel versus temperature presents two phases: the gel phase and the sol phase, separated by a transitional phase, known as PTD. According to the considered process, there is a gel–sol PTD (organogel liquefaction) or sol–gel PTD (organogel formation). The T_{melt} corresponds to an abrupt decrease of the viscoelastic moduli and characterizes the beginning of the organogel melting process. This process is progressive, and takes place over a temperature range determined by the gel–sol PTD, and from a certain temperature (known as T_{sol} —organogel liquefaction), the organogel is completely liquefied. Concerning the sol–gel process (organogel formation), the T_{gel} corresponds to the abrupt increase of the viscoelastic moduli. T_{gel} indicates the beginning of the gelation process, contrary to the T_{form} which indicates the organogel formation temperature, above which the material shows constant viscoelastic properties with the temperature decrease. The sol–gel PTD is closed between T_{gel} and T_{form} .

The phase transition parameters of organogels obtained from HSA and various oils (emollients and vegetables) are reported in Table 1. The data show that T_{gel} and T_{melt} values increase with increasing HSA proportion, regardless of the nature of the oil. Concerning T_{sol} and T_{form} , these parameters also increase when the HSA wt % increases and show higher values with vegetable oils, which is related to their important dynamic viscosity. The PTD range variation depends on the considered process. In the case of sol–gel PTD, it is closer than those of the gel–sol one. Moreover, this difference decreases as the proportions of HSA are increased for both types of oils (emollients and vegetable oils).

Table 1. Phase transition parameters of organogels obtained from emollients (dicaprylyl ether, capric/caprylic triglycerides) or vegetable oils (soybean, safflower) and 3, 6, and 15 wt % of HSA, respectively. PDT: phase transition domain.

Emollients or vegetable oils	T_{gel}^1 (°C)	T_{form}^1 (°C)	Sol–Gel PTD (ΔT)	T_{melt}^1 (°C)	T_{sol}^1 (°C)	Gel–Sol PTD (ΔT)
Oil/HSA 3 wt %						
ether	49	45.5	3.5	48	63	15
triglycerides	47	44	3	48.5	61	12.5
soybean	51	47.5	3.5	53	67	14
safflower	54	50	4	53	68	15
Oil/HSA 6 wt %						
ether	56	51.5	4.5	55	65	10
triglycerides	56	51	5	54	64	10
soybean	58	53.5	4.5	58.5	68	9.5
safflower	61	56	5	59	70	11
Oil/HSA 15 wt %						
ether	63	56	7	62	71	9
triglycerides	63.5	55.5	8	61	70	9
soybean	66.5	60	6.5	66	71	5
safflower	65	56	9	63	72	9

¹ $T \pm 0.5$ °C.

It is observed that when the proportion of HSA is increased, the sol–gel PTD increases and the gel–sol PTD decreases. The formation or destruction of the three-dimensional network of HSA fibers involves two very different processes. In the case of gelling, it is a highly cooperative process that is very energetically favorable. Moreover, during the melting process, there is a progressive breakdown of the network and the fluidization is complete only when all the HSA molecules are dissociated. These two processes are also very sensitive to the strength of the network junctions; that is, to their degrees of crystallization. The increase in HSA content increases the number of junctions in the network, which widens the sol–gel PTD because the network has a higher degree of interconnectivity. At low HSA wt %, a low density of junctions is observed, but these are strongly crystallized. Moreover, when the HSA content increases, the fiber network is more entangled, but the junction zones are more disordered and therefore break more rapidly during the gelling process.

2.3. Organogel Nanoparticle Dispersion

Tgel has an important part in the preparation of the GLN dispersions from a LMOG. As observed in Figure 6, the formation of these one depends on this parameter.

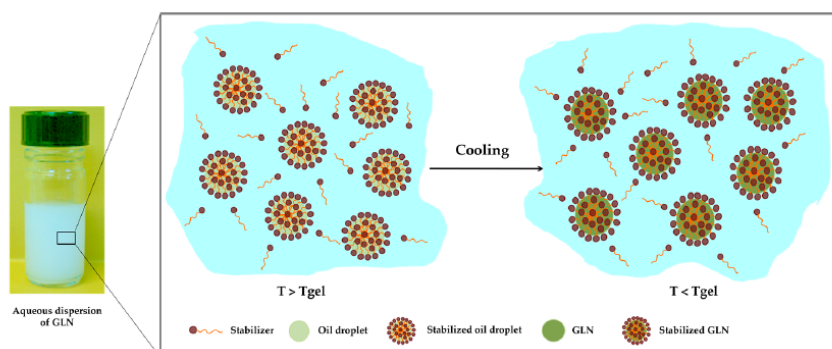


Figure 6. Schematic representation of GLN dispersion.

The mixture must be heated over the characteristic organogel Tgel, and then homogenized while still hot by ultrasound probe or using mechanical homogenization in the presence of emulsifying, thickening, or stabilizing agents. For example, polyethylenimine (PEI) (Figure 7a) [17], acetylated glycol stearate (AGS) (Figure 7b), and polyvinyl alcohol (PVA) (Figure 7c) are used as stabilizing agents, and sodium hyaluronate (SH) as a thickening one (Figure 7d) [4]. Another common surfactant used as a stabilizing agent for these preparations is cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) (Figure 7e) [12]. Even though both homogenization methods have been reported, sonication with ultrasound probe has proven to produce a more stable aqueous dispersion obtained from vegetable oils and HSA as organogelator [4], as well as for organogel dispersions with poly(3-hexylthiophene) (P3HT) (Figure 7f) [18].

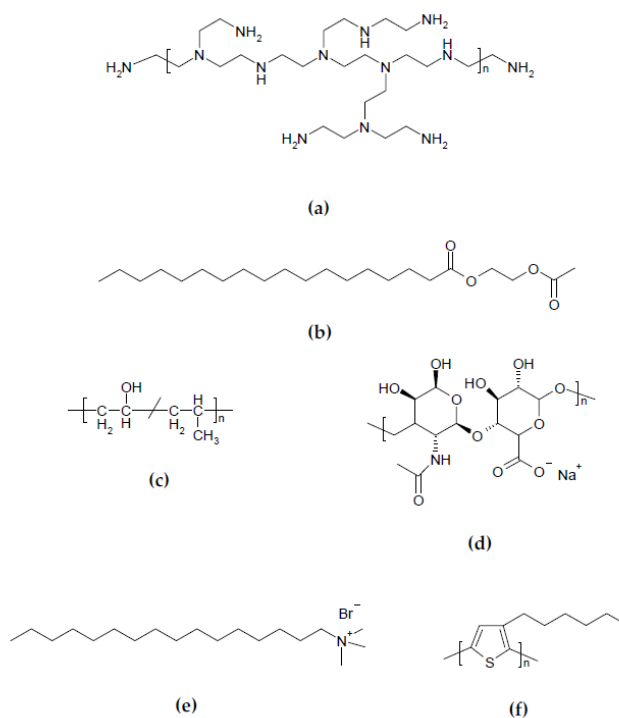


Figure 7. Chemical structure of common stabilizing agents used to prepare colloidal dispersions of GLN: (a) PEI; (b) AGS; (c) PVA; (d) SH; (e) CTAB; (f) P3HT.

3. GLN Physicochemical Characterization

The organogel dispersions of GLN possess characteristic physicochemical properties. The organogel components and preparation process influence the physicochemical properties of its dispersion, such as particle size and distribution, and ζ -potential, morphology, and physical stability [4]. As for the preparation of the organogel dispersions, it is of great importance to determine GLN phase transition parameters based on rheological measurements and to be compared to the “parent” organogel [12]. It is important to perform a proper characterization of GLN properties in order to assess their physical stability or aging and potential applicability.

3.1. Influence of Ingredient Amount and Nature on the Physical Stability of GLN Aqueous Dispersion

The physical stability of GLN dispersions is of great importance for various applications, and it is essential to control particle destructive/unstable processes and monitor their stability. Parameters such as type and concentration of surfactant and oil as well as viscosity of dispersed phase play an important role in the physical stability of the dispersion, and have an impact on particle size [12]. For example, a dispersion of vegetable oil with a greater viscosity (60 cP) presents a better stability compared to a dispersion of mineral oil (6 cP). The viscosity must be enough to maintain the emulsifying and stabilizing agent on the gelled particle surface, allowing the system to have an adequate physical stability [4]. This stability is also maintained in the GLN aqueous dispersion, due to the high electrostatic repulsion between the particles due to the stabilizing agent anchored in the particle's surface. [12].

While the concentration the organogelator has no influence on the particle size or on the physical stability, it has an effect on the viscosity of dispersions at high oil concentration. As described with other colloidal dispersions, particle size can be influenced by the formulation process parameters, such as shear speed during emulsification [12]. Dispersion can also be influenced by the pH, since the mean hydrodynamic diameter of a monodisperse population characterized by a high positive ζ -potential decreases with pH [2]. Some other parameters, such as the colloid size and surface area-to-volume ratio must be considered, and could have a strong influence for their potential uses.

3.2. Particle Mean Size, Distribution, and ζ -Potential

The light scattering method measures the time-dependent fluctuations of scattered light. Consequently, dynamic light scattering (DLS) provides information regarding the movement of the GLN in the colloidal dispersion, and uses Brownian motion to measure the mean hydrodynamic diameter and the size distribution of the particles. While smaller particles move faster, larger particles move slower, and the intensity of the fluctuations allows the particle size to be determined. Moreover, this method also permits the determination of the ζ -potential from the dynamic electrophoretic mobility. DSL studies show that by emulsifying bulk P3HT organogels into water-containing surfactant, two populations of particles are formed and there is an increase in size as a function of the P3HT concentration [18]. As for organogel dispersions obtain with HSA as gelator, the ζ -potential, polydispersity index (PDI), and particle size proved the influence of the concentration of the gelator on the stability of the dispersion [4]. Inclusive organogel dispersions made with dicarpryl ether oil, HSA, and CTAB produced a stable colloidal system for longer than 45 days with GLN showing a mean diameter of around 260 nm, narrow PDI (0.01–0.1), and ζ -potential values varying between +25 and +50 mV [12].

3.3. Rheological Measurements

The rheological properties of organogel systems are of great importance with regards to preparing an aqueous dispersion of GLN and consequently to handling their properties and improve their potential applications. As described previously, gel–sol phase transition parameters of organogels are measured by following the variation of the elastic modulus (G') and viscous modulus (G'') at

increasing temperatures. The gelation process occurs as indicated by an abrupt increase of both moduli, while T_{melt} is the exactly the opposite. When dispersed, the organogel showed similar rheological results, allowing the particle gelled state to be confirmed by demonstrating the existence of the T_{melt} , T_{sol} , and gel-sol PTD [12].

Additionally, regarding the physicochemical properties of the organogels, colloidal dispersions of GLN possess some specific characteristics, giving them a broad spectrum of applications. In Figure 8a are reported the T_{melt} , T_{sol} , and gel-sol PTD or phase transition parameters of gelled particles obtained from a vegetable (soybean, castor) or emollient (dicaprylyl ether, capric/caprylic triglycerides) oil, HSA as organic gelator, and PVA as stabilizing agent [12]. As previously noted, they are determined by rheology, measuring the evolution of the elastic (G') and viscous (G'') moduli versus temperature. T_{melt} is defined as the temperature below which gelled particles start to melt, while T_{sol} is the temperature from which the particles are totally transformed into oil droplets. The melting process is progressive, and takes place over a temperature gap, known as gel-sol PTD. Typically, T_{melt} transition temperature increases with the concentration of organogelator and the viscosity of the oil used (Figure 8b) [4].

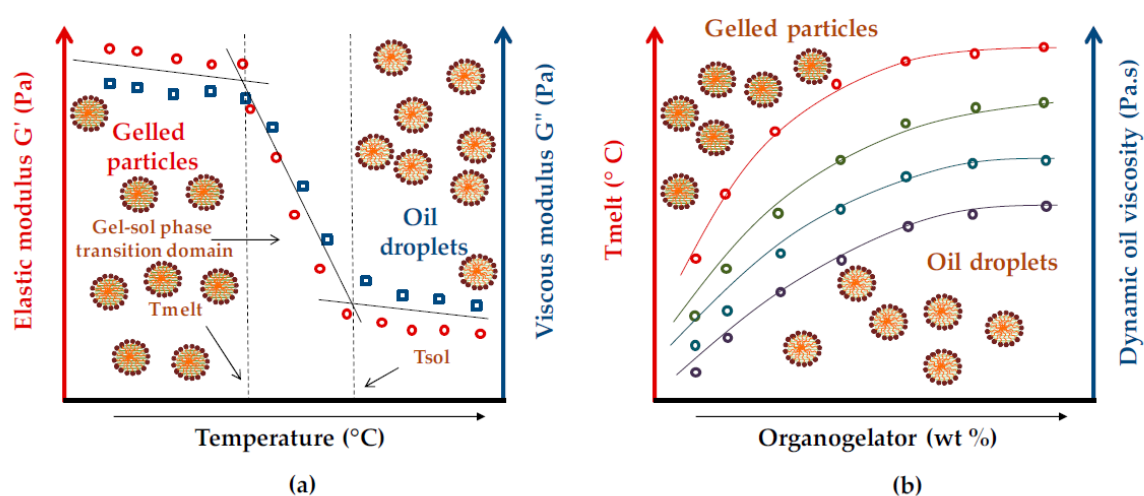


Figure 8. Gel-sol phase transition parameter evolution of GLN dispersion: (a) T_{melt} , T_{sol} , and gel-sol PTD value determination according to the temperature increase; (b) T_{melt} value evolution according to the organogelator wt % and the dynamic oil viscosity increase.

Moreover, the T_{melt} is easily influenced by the type organogelator and its concentration. POGs have a lower T_{melt} and higher gel strength compared to organogels obtained using LMOGs [5,6].

The formulation of the dispersed organogel had an impact on their rheological properties. An increase of viscosity was observed in the ratio gelator/solvents, as it was observed for lecithin/isopropyl myristate microemulsions [19]. In the case of HSA, the same phenomenon has been observed. Measuring the flow behavior of aqueous dispersions of GLN, there was an increase of the organogelator concentration from 0 wt % to 15 wt %, leading to an increase in shear viscosity from two to six orders of magnitude [20]. The characteristic rheological properties of organogel dispersions are strongly influenced by the interactions between the GLN. The gelled particle dispersions showed a non-Newtonian behavior when the shear rate increased, leading to a decrease of the system dynamic viscosity values [4]. In contrast, in the case of a polymer-based organogel dispersion, the same effect was observed when diluting the dispersion from 40 vol % to 20 vol %, but the system showed a constant viscosity when diluted at 10 vol % because the interactions between the particles became negligible [18].

3.4. GLN Morphology

To evaluate the morphology and structure of the aqueous GLN dispersions, transmission electron microscopy (TEM) and scanning electron microscopy (SEM) were used, respectively (Figure 9).

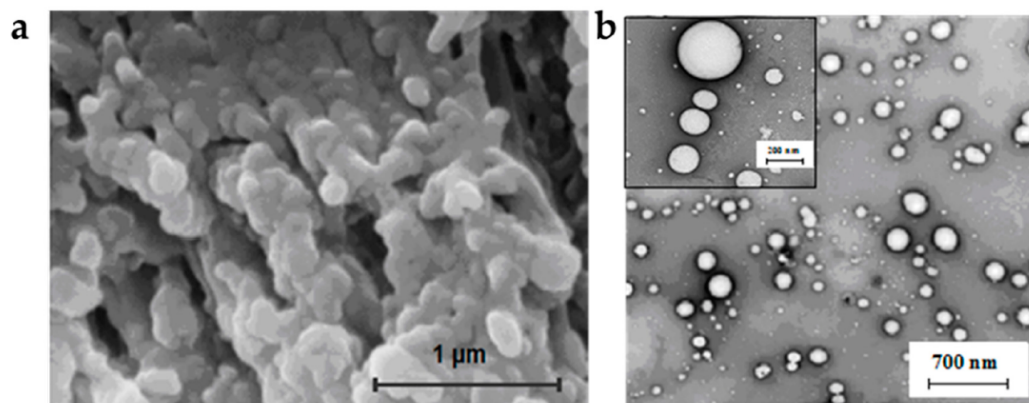


Figure 9. Electron microscopy pictures of GLN dispersion [4]: (a) SEM micrograph; (b) TEM micrograph. Copyright Clearance Center's RightsLink® service.

These methods allow the data obtained from the DLS analysis to be completed. The DLS measurements provide insight into the size distribution of the gel particles within the dispersion, but they do not reveal information about their internal structure. In some applications, it is important that the particles retain porosity and a network structure original to the bulk organogel [18], while other GLN show spherical morphology without complementary information concerning their surface state [4]. These methods permit the accumulation of surfactant molecules at the surface of the gelled particles, confirming the ζ -potential values and indicating the stability of the dispersion [12].

4. GLN Potential Applications

Organogel dispersions of GLN are a suitable formulation for the preparation of new systems which could be used for cosmetic applications or as smart nanoparticles for drug delivery [4,12]. According to the data base, one of the first patent applications where the term organogel appeared was deposited organic solvent [21]. However, it was not until 1996 that the organogel dispersion concept appeared in European application patents. Notably, in the dermo-cosmetic field, companies like L'Oréal have patented dispersions of gel particles in a stabilized aqueous phase. [22].

Besides the cosmetic industry, organogel dispersions have been used as drug delivery systems and have proved their ability to enhance the permeation and improve drug release in dermal and transdermal formulations (Figure 9). It has been shown that organogel dispersions are effective in the improvement of sun protection factor (SPF) value, increasing the ability to absorb UV rays. This could be related to the optical properties of the particles and diffusing capacity provided by the organogelator. There is a synergistic improvement of two factors: the photo-protective ability and the photo-stability of the UVB filter [4]. Moreover, it has been used for topical treatments of early stages of skin cancers. In addition, these systems could be used for intravenous applications by adapting the formulation for this aim [3].

4.1. Hydrophobic Reservoirs for Sun Protection

Gelled sun protection nanoparticles (GSPN) in water could be employed as a nanocarrier for dermo-cosmetic applications or as hydrophobic reservoirs for photoprotection (Figure 10) [4–6,17,23].

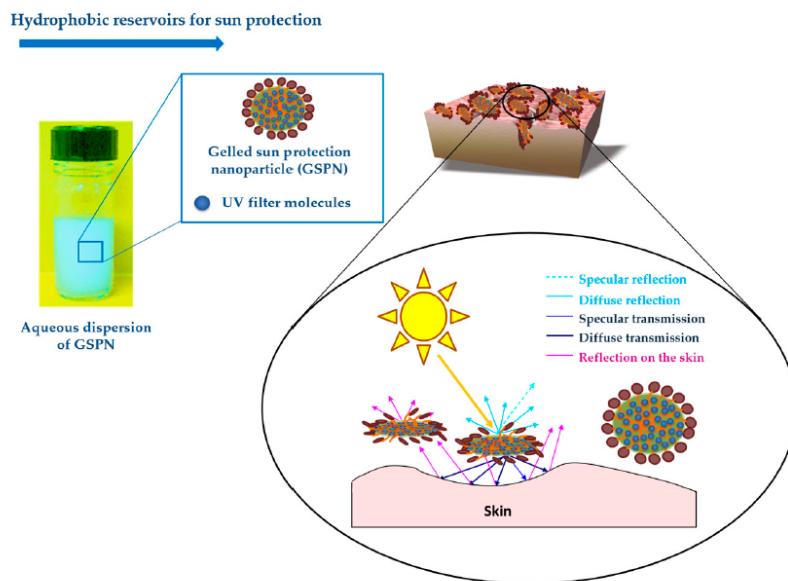


Figure 10. Representation of gelled sun protection nanoparticles (GSPN) and their photoprotection ability mechanism.

The preparation process and physicochemical properties of these GSPN aqueous dispersions have been described previously by Chaouat et al. [24]. Gelled particle dispersions of sunscreen organic mixture-1-(4-methoxyphenyl)-3-(4-*tert*-butylphenyl)propane-1,3-dione or avobenzone (UVA solar filter) (Figure 11a) dissolved in 2-ethylhexyl 2-cyano-3,3-diphenyl-2-propenoate or octocrylene (UVB solar filter, viscous liquid) (Figure 11b) and HSA as organic gelator were obtained by emulsification at high temperature and cooling at room temperature, using PVA as a stabilizing and dispersing agent. The results confirmed that the GSPN size was in agreement with the necessity of keeping the particles on the skin surface, avoiding their penetration through the *stratum corneum*. TEM observation of the dispersion showed spherical particles with a mean diameter of 600 nm—a size in accordance with the DLS measurements. The UV spectroscopy observations showed more important absorption of the gelled particles compared to that of corresponding emulsion droplets. A rheological investigation allowed the particle sol-gel phase transition parameters to be determined, confirming their gelled state. A comparative aging study of the emulsion and corresponding dispersion showed greatly enhanced physical stability after gelation. This last point was also proved by ζ -potential measurements.

According to Kirilov et al., aqueous dispersions of GSPN were also obtained with two organic liquids [4]. Vaseline and almond oils were used as organic media for the GSPN preparation. Gelled nanoparticles containing a model sunscreen molecule with mean size of 450 nm, ζ -potential value above -30 mV, and PDI of 0.18 were obtained by the ultrasound probe homogenization method. A comparative study of their dispersion aging showed a greatly enhanced GSPN stability after gelation. According to the UVB absorption evaluation, GSPN improved the photoprotective ability and the photostability of the immobilized UVB blocker as 2-ethylhexyl-*p*-dimethylaminobenzoate or EHMA (Figure 11c). In addition, GSPN showed a high water resistance ($\sim 83\%$), even after 40 min of immersion.

Actually, studies concerning the immobilization of benzophenone-3 or BP-3—a commonly used UVA and UVB absorbed molecule—as GSPN are being carried out (Figure 11d).

The obtained results demonstrate the interest in GSPN and their aqueous dispersion as a concept for the preparation of original sun protection formulations with improved diffusion properties and waterproof ability.

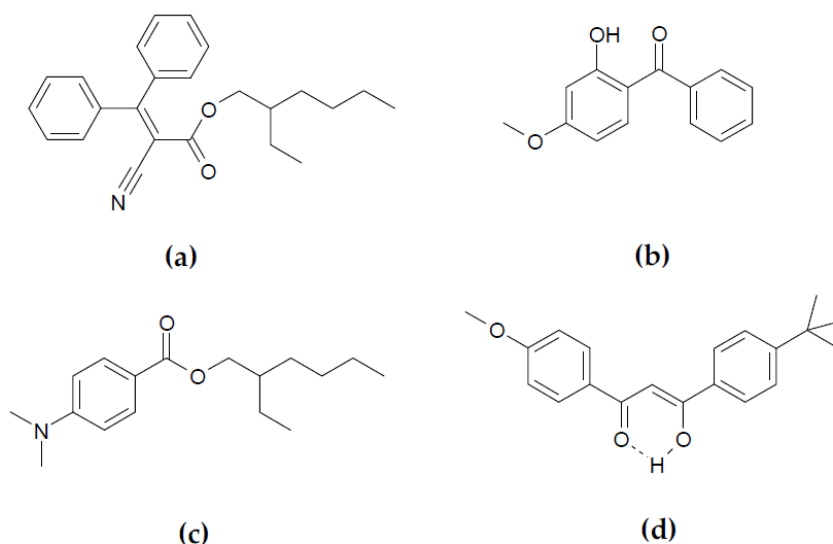


Figure 11. Chemical structure of immobilized chemical UV filter as GSPN: (a) octocrylene; (b) benzophenone-3 (BP-3); (c) 2-ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoate (EHMAB); (d) avobenzone.

4.2. Hydrophobic Reservoirs for Drug Delivery

Other studies demonstrated the interest of colloidal dispersions of GLN for the encapsulation and delivery of lipophilic active compounds (Figure 12).

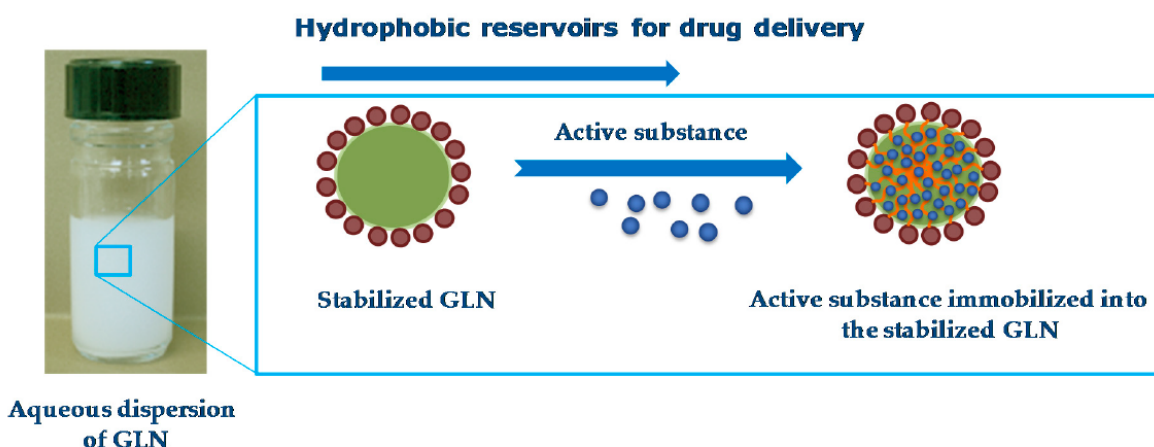


Figure 12. Representation of the drug delivery ability of GLN.

Sigueira-Mourra et al. prepared stable dispersions of soybean oil GLN with excellent chloroaluminum phthalocyanine (CIAIPc) encapsulation efficiency. The obtained CIAIPc-loaded GLN formulation could be a very useful system for photodynamic therapy (PDT) procedures (Figure 13).

Authors have efficiently encapsulated CIAIPc (Figure 14a)—a second-generation photosensitizer agent usually used in PDT—into soybean oil GLN dispersed in aqueous medium. Nanoparticles were jellified and stabilized by HSA and PEI, respectively. They were obtained by hot homogenization using ultrasound probe and then cooling at room temperature until obtaining a stable GLN dispersion. Nanoparticles showed mean diameter of 280 nm, narrow size distribution (PDI ~0.3), positive ζ potential value ($\sim +50$ mV), and spherical morphology (Table 2). Dispersions exhibited pronounced physical stability after a 6-month aging period. The PEI and HSA proportions allowed the GLN size, charge, and stability to be controlled, resulting from the complex electrostatic interactions between the

positively-charged PEI and the negatively-charged HSA fibers present on the gelled particles' surface on the one hand and stearic repulsions between positively-charged GLN on the other hand.

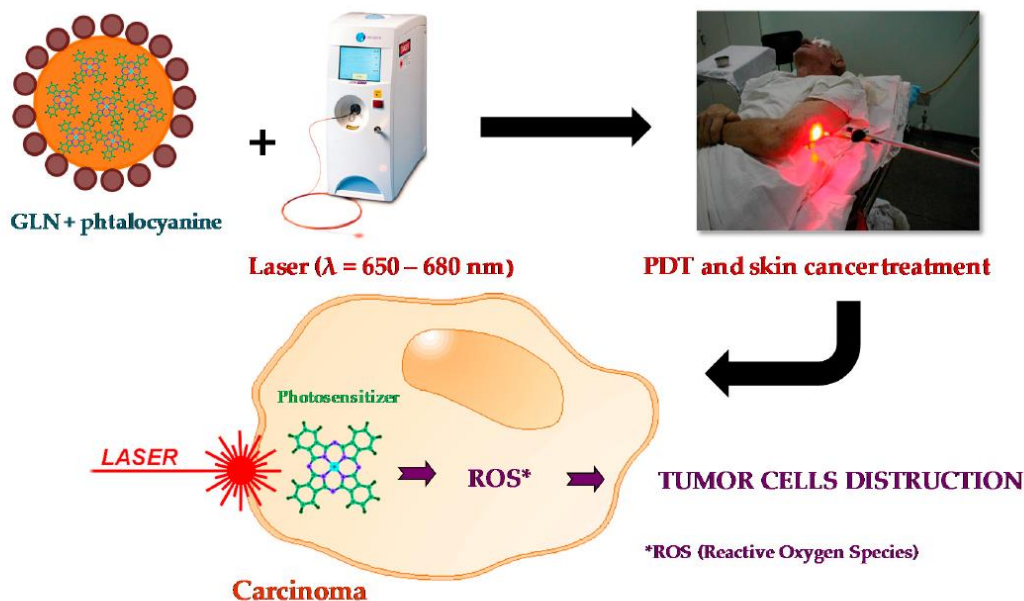


Figure 13. Representation of the medical treatment of skin cancers using photodynamic therapy (PDT).

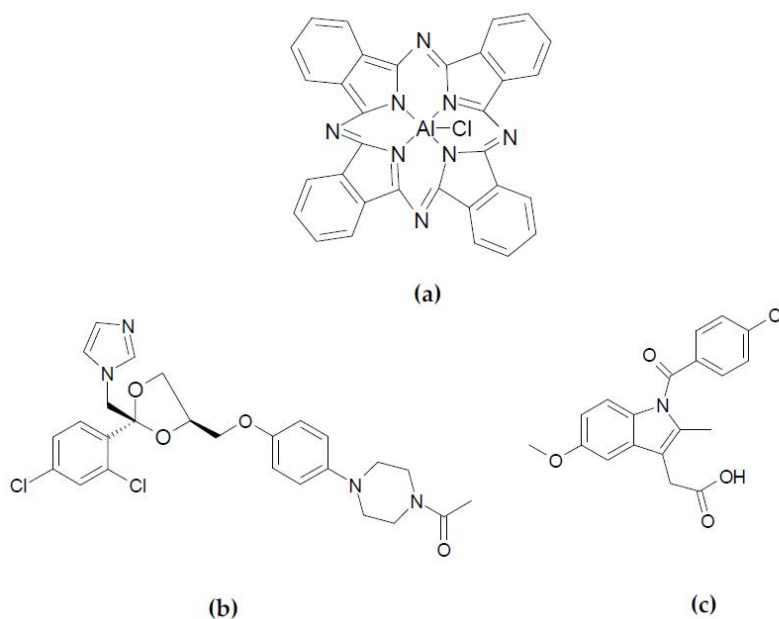


Figure 14. Chemical structure of immobilized active substances: (a) chloroaluminum phthalocyanine (CIAIPc); (b) ketoconazole; (c) indomethacin.

Table 2. Some experimental results from physicochemical characterization GLN containing active substances ($n = 3$), pH = 7. PDI: polydispersity index.

Active Substance	Mean Size (nm)	PDI	ζ -Potential (mV)	Encapsulation Efficiency (%)
CIAIPc	280 (± 10)	0.3 (± 0.04)	+50 (± 1.6)	~100
indomethacin	244 (± 13)	0.26 (± 0.05)	-30 (± 5.6)	91.9 (± 0.2)
ketoconazole	266 (± 16)	0.25 (± 0.03)	-25.9 (± 4.7)	97.4 (± 0.1)

Martin et al. studied the release profile and efficiency of GLN obtained by the same preparation process as Siqueira-Mourra et al. [24]. In the first step, they used DLS and differential scanning calorimetry (DSC) to select the most suitable formulations by optimizing the proportion of ingredients (HSA, PVA, castor oil) to obtain particles of the smallest size and greatest stability. Two lipophilic drug models—indomethacin (Figure 14b) and ketoconazole (Figure 14c)—were entrapped in the GLS made of castor oil and gelled by HSA.

Thermal studies confirmed that there was no significant alteration of gelation phenomenon in presence of the entrapped drugs. Very stable dispersions were obtained (>3 months), with GLN presenting a mean diameter between 240 and 300 nm. High encapsulation efficiency (>98%) was measured for indomethacin and ketoconazole (Table 2). The release profile determined by in vitro dialysis showed an immediate release of the drug from the organogel nanoparticles, due to rapid diffusion.

All these studies demonstrate the interest in the colloidal dispersions of GLN for dermo-cosmetic applications as sun protection systems and for drug delivery for lipophilic active substances.

5. Conclusions

Since lipophilic drug formulation remains the major challenge in the pharmaceutical field, recent preparations of colloidal dispersions of GLN present very interesting advantages as drug delivery formulations as well as in the cosmetic industry. These dispersions have promising stability properties, are easily formulated, and can be produced with natural organogelators or simple synthetic polymers, giving them a great range of possible industrial applications. The basic knowledge of these colloidal GLN dispersions, their properties, and characterization methods will allow the optimization of the formulation with regards to obtaining more stable dispersions according to their intended applications. Furthermore, they are still a broad area of possibilities in the synthesis of new organogelators, formulations of better and more stable dispersions, and drug immobilization. The interest for these materials will continue to grow in the future years.

Acknowledgments: We gratefully thank the region Rhone-Alpes and European Region Action Scheme for the Mobility of University Students (ERASMUS) program for the financial support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gao, L.; Liu, G.; Ma, J.; Wang, X.; Zhou, L.; Li, X.; Wang, F. Applications of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs. *Pharm. Res.* **2013**, *30*, 307–324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Boudier, A.; Kirilov, P.; Franceschi-Messant, S.; Belkhef, H.; Hadioui, L.; Roques, C.; Perez, E.; Rico-Lattes, I. Evaluation of biocompatible stabilized gelled soya bean oil nanoparticles as new hydrophobic reservoirs. *J. Microencapsul.* **2010**, *27*, 682–692. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kirilov, P.; Franceschi-Messant, S.; Rico-Lattes, I.; Perez, I.; Bordat, P. Novel organogel particles, method for the preparation thereof and cosmetic uses thereof. Patent WO2008037679 (A1), 3 April 2008.
4. Kirilov, P.; Rum, S.; Gilbert, E.; Roussel, L.; Salmon, D.; Abdayem, R.; Serre, C.; Villa, C.; Haftek, M.; Falson, E.; et al. Aqueous dispersions of organogel nanoparticles-potential systems for cosmetic and dermo-cosmetic applications. *Int. J. Cosmet. Sci.* **2014**, *36*, 336–346. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Kirilov, P.; Le Cong, A.K.; Denis, A.; Rabehi, H.; Rum, S.; Villa, C.; Haftek, M.; Pirot, F. Organogels for cosmetic and dermo-cosmetic applications. Classification, preparation and characterization of organogel formulations Part I & II. *H&PC Today* **2015**, *10*, 15–21.
6. Kirilov, P. Solar Energy: New Long Chain Polypyridinic Ruthenium Complexes; Solar Protection: Preparation of Gelosomes for Cosmetic Applications. Ph.D. Thesis, University Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France, 17 January 2007.
7. George, M.; Weiss, R.G. Low molecular mass-organic gelator. In *Molecular Gels. Materials with Self-Assembled Fibrillar Networks*, 1st ed.; Weiss, R.G., Terech, P., Eds.; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2006; Volume 14, pp. 449–477, ISBN 13-978-1-4020-3352-0-(HB).

8. Suzuki, M.; Hanabusa, K. Polymer organogelators that make supramolecular organogels through physical cross-linking and self-assembly. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 455–463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Bag, B.G.; Majumdar, R.; Dinda, S.K.; Dey, P.P.; Maity, G.C.; Mallia, V.A.; Weiss, R.G. Self-assembly of ketals of arjunolic acid into vesicles and fibers yielding gel-like dispersions. *Langmuir* **2013**, *29*, 1766–1778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Rogers, M.A.; Abraham, S.; Bodondics, F.; Weiss, R.G. Influence of the hydroxyl position in racemic hydroxyoctadecanoic acids on the crystallization kinetics and activation energies of gels and dispersions in mineral oil. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *12*, 5497–5504. [[CrossRef](#)]
11. Desvergne, J.P. Organic gelators and hydrogelators. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 846–847. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Kirilov, P.; Lukyanova, L.; Franceschi-Messant, S.; Perier, V.; Perez, E.; Rico-Lattes, I. A new type of colloidal dispersions based on nanoparticles of gelled oil. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* **2008**, *328*, 1–7. [[CrossRef](#)]
13. Vintiloiu, A.; Leroux, J.-C. Organogels and their use in drug delivery—A review. *J. Control. Release* **2008**, *125*, 179–192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Das, D.; Roy, S.; Debnath, S.; Das, P.K. Surfactant-stabilized small hydrogel particles in oil: Hosts for remarkable activation of enzymes in organic solvents. *Chemistry* **2010**, *16*, 4911–4922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Hanabusa, K.; Suzuki, M. Development of low-molecular-weight gelators and polymer-based gelators. *Polym. J.* **2014**, *46*, 776–782. [[CrossRef](#)]
16. Elnaggar, Y.S.R.; El-Refaie, W.M.; El-Massik, M.A.; Abdallah, O.Y. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent applications. *J. Control. Release* **2014**, *180*, 10–24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Siqueira-Moura, M.P.; Franceschi-Messant, S.; Blanzat, M.; Ré, M.I.; Perez, E.; Rico-Lattes, I.; Lattes, A.; Tedesco, A.C. Gelled oil particles: A new approach to encapsulate a hydrophobic metallophthalocyanine. *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, *401*, 155–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Richards, J.J.; Weigandt, K.M.; Pozzo, D.C. Aqueous dispersions of colloidal poly(3-hexylthiophene) gel particles with high internal porosity. *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *364*, 341–350. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Hadidi, N.; Nazari, N.; Aboofazeli, R. Formulation and optimization of microemulsion-based organogels containing propranolol hydrochloride using experimental design methods. *DARU J. Pharm. Sci.* **2009**, *17*, 217–224.
20. Kirilov, P.; Gauffre, F.; Franceschi-Messant, S.; Perez, E.; Rico-Lattes, I. Rheological characterization of a new type of colloidal dispersion based on nanoparticles of gelled oil. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 11101–11108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Winyall, M.E. Process for Preparing Grade of Silica and Process of Using Name. Patent US4216113 (A), 5 August 1980.
22. Ribier, A.; Biatry, B. Cosmetic or Dermatologic Oil/Water Dispersion Stabilized with Cubic Gel Particles and Method of Preparation. Patent EP0711540 (A1), 3 October 2000.
23. Martin, B.; Brouillet, F.; Franceschi, S.; Perez, E. Evaluation of organogel nanoparticles as drug delivery systems for lipophilic compounds. *AAPS PharmSciTech* **2017**, *18*, 1261–1269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Chaouat, C.; Kirilov, P.; Franceschi-Messant, S.; Perez, E.; Giraud, I.; Rico-Lattes, I. Nanoparticles of gelled suncreen oil: Elaboration and physicochemical characterization. In Proceedings of the 42nd Jornadas Anuales del Comité Español de la Detergencia, Barcelona, Spain, 28–29 March 2012; Volume 42, pp. 84–96.

INTRODUCTION

Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and progressive deterioration of bone tissue ¹. There are several critical public health implications of osteoporosis including increased risk of fracture, loss in physical function, increased mortality and morbidity, and decreased quality of life ². It is estimated that among the 10 million Americans over the age of 50 years who have osteoporosis ³, approximately 1.5 million suffer from osteoporotic fractures every year ⁴. Hip fractures are the most serious of the osteoporotic fractures as they almost always lead to hospitalization and result in permanent disability for approximately 50% and mortality for approximately 20%, of patients ⁵.

Milk and other dairy products provide a complex source of essential nutrients, including protein, calcium, phosphorus, potassium, and magnesium and, in the United States, are often fortified with vitamin D, thus contributing to bone health ⁶. Furthermore, fortified milk is also a good source of vitamin D. Previous research has suggested a positive relationship between milk intake and bone mineral density (BMD) ⁷⁻¹⁰, but not with hip fracture ¹¹⁻¹⁴. A meta-analysis examining middle-aged or older persons concluded that there was no overall

association between milk consumption and hip fracture risk in women, but that more research was needed in men¹⁵. Previous studies of BMD have focused primarily on young, premenopausal women^{16–19}, and most evaluated milk intake but did not examine other sources of dairy, which may be important as the nutritional profiles of dairy foods are not uniform. For example, cream and cream products have higher levels of saturated fat and sugar but lower levels of bone-specific nutrients such as calcium, vitamin D and protein than do lower fat dairy products. In our previous study, cream intake was associated with lower hip BMD¹⁰. Taken together, the evidence supporting an association between dairy food intake and hip fracture risk among older adults remains unclear.

Therefore, the purpose of the present study was to determine the association of dairy food intake [milk, yogurt, cheese, cream and milk+yogurt with risk of hip fracture in older adults from the Framingham Original Cohort, which included both men and women followed for approximately 10 years for incident hip fracture. Our hypothesis was that all dairy foods, except cream, would be protective against the risk of hip fracture in older men and women.

MATERIALS AND METHODS

The Framingham Heart Study, begun in 1948, examined risk factors for heart disease in a cohort of 5,209 men and women aged 28–62 y, selected as a population based sample of two thirds of the households in Framingham, MA, USA. The cohort has been examined biennially for more than 50 y²⁰. In 1988–1989, there were 1,402 surviving participants from the Original Cohort who participated in the Framingham Osteoporosis Study and formed the baseline examination for this study. We excluded participants with missing or incomplete food frequency questionnaires (FFQ), based on the criteria of >12 food items left blank or with energy intakes <2.51 or >16.74 MJ (<600 or >4000 kcal/d). Of 976 participants with complete FFQ and fracture information, we further excluded 146 with prior hip fracture, 62 with missing information on dairy food intake, and four with missing covariate information. The final analytic sample (n=764) was followed for incident hip fracture from the date of FFQ completion to the end of 2008. All participants provided written informed consent. The Institutional Review Board for Human Research at Boston University and Hebrew SeniorLife approved this study.

Dietary assessment

Usual dietary intake was assessed in 1988–1989 with a semi-quantitative, 126-item Willett FFQ²¹. Questionnaires were mailed to the study participants. They were asked to complete them, based on their intake over the previous year, and to bring them to the examination, where they were reviewed with clinic staff. This FFQ has been validated against multiple diet records and blood measures for many nutrients in several populations^{22,23}. An earlier version of this FFQ was validated against dietary records, with food intake for seven consecutive days at four times during a 1-year interval, among 173 women from the Nurses' Health Study²⁴. The corrected correlation coefficients between the FFQ and seven day records ranged from 0.57 to 0.94 for dairy products. Dairy intake was assessed in servings per week, using the food list section of the FFQ. Willett's questionnaire specifies the serving size for each dairy food as follows: milk, skim/low fat/whole (8 oz. glass), ice milk (1/2

cup), cottage or ricotta cheese (1/2 cup), other cheese (1 slice or 1 oz. serving), cream (1 Tbs.), sour cream (1 Tbs.), ice cream (1/2 cup), cream cheese (1 oz.), and yogurt (1 cup). Milk intake was calculated as the combined intake of skim milk, low fat milk, whole milk, and ice milk. Cheese intake was calculated as the combined intake of cottage/ricotta cheese and other cheeses. The variable “other cheese” included American, Cheddar etc. plain or as part of a dish (1 slice or 1 oz. serving). Cream intake was calculated as the combined intake of cream, sour cream, ice cream, and cream cheese. Yogurt intake was also estimated in servings per week. In our previous work on dairy intake and bone health in the Framingham Offspring Cohort ¹⁰, we reported beneficial effects of milk and yogurt on hip BMD. Therefore, we decided to examine the combined intake of milk and yogurt (milk+yogurt) in servings per week.

Assessment of hip fracture

As reported previously ²⁵, all records of hospitalizations and deaths for the study participants were systematically reviewed for occurrences of hip fracture. Beginning in 1983, hip fractures were reported by interview at each examination or by telephone interview for participants unable to attend an examination. Reported hip fractures were confirmed by review of medical records, radiographic and operative reports. For this analysis, incident hip fracture was defined as a first-time fracture of the proximal femur, which occurred over follow-up after the dietary assessment in 1988–1989 through December 2008.

Potential confounding factors

Previous studies on this and other groups have reported several major risk factors for osteoporosis, which informed our inclusion of potential confounding variables such as age, female sex, height, weight, current smoking, physical activity, current estrogen use in women, calcium, vitamin D and multivitamin supplement use. All covariates were measured at the time of dietary assessment in 1988–1989, except for maximum adult height, which was measured at the first examination in 1948–51 without shoes, in inches. Weight was measured in pounds with a standardized balance-beam scale. Body mass index (BMI) was calculated as height (m²) divided by weight (kg). Smoking status was assessed from questionnaire data, with two groups (those who never smoked cigarettes or smoked in the past and current smokers). Physical activity was measured with the Framingham physical activity index, an estimated measure of energy expenditure calculated from questions about number of hours spent in heavy, moderate, light, or sedentary activity and number of hours spent sleeping during a typical day ²⁶. Each component of these 24-h summaries was multiplied by an appropriate weighting factor on the basis of the estimated level of associated energy expenditure and summed to arrive at a physical activity score. For estrogen use, women were divided into two groups: 1) those currently using estrogen or who had been using continuously for >1 year in the past two years and 2) those who had never used estrogen, had only used it previously or, although currently using, had used it for <1 year, as past or short-term use does not sustain bone benefits ²⁷. Intake of total energy, calcium and vitamin D were estimated using the food list section of the FFQ. Intakes of calcium, vitamin D or multivitamin supplements, as recorded on the supplement section of

the femoral neck measured in 1988–1989 using a Lunar DP2 dual photon absorptiometer, to examine if baseline femoral neck BMD was in the pathway of the association of dairy intake with fracture.

Statistical Analysis

Descriptive characteristics were calculated for the combined sample of men and women. The distribution of dairy food intakes (defined as milk, yogurt, cheese, cream and milk +yogurt intakes) were examined. Variables were energy adjusted using the residual method.²⁸ Dairy food intakes were energy-adjusted residuals added to a constant, where the constant equals the dairy food intake for the mean energy intake of the study population. These energy-adjusted dairy food variables (servings/week) were then examined as continuous as well as categorical variables. Milk intake was categorized in servings per week as: low ≤ 1 , medium > 1 and < 7 or high ≥ 7 servings per week. Yogurt intake was categorized as none versus any intake (> 0 servings/week). Cheese intake was categorized as minimal ≤ 1 versus some > 1 serving per week. Cream intake was categorized as low < 0.5 , medium ≥ 0.5 and < 3 or high ≥ 3 servings per week. Milk+yogurt intake was categorized as low ≤ 1 , medium > 1 and < 10 or high ≥ 10 servings per week. Dairy intakes were adjusted for total energy intake using the residual method²⁹. Assumptions for Cox proportional hazards regression were tested and met. Hazard ratios and 95% confidence intervals were estimated for men and women combined using Cox proportional hazards regression, adjusting for potential confounders and covariates. Hazard ratios were used to estimate the relative increase in the risk of hip fracture for each of the higher intake categories, compared with the lowest category (referent). For dairy intake, linear trends across the categories were also examined.

Multivariable analyses initially adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals for age (y), sex, weight (kg), height (inches), and total energy intake (Kcal/d). Subsequent models were adjusted for calcium and vitamin D supplement use (y/n) and current smoking (y/n). In the process of model building, any covariate that changed the β -coefficient of the primary exposure by $>10\%$ was included in the final parsimonious model. Based on this method, physical activity, estrogen use and multivitamin use were excluded from the final models presented. Final models were adjusted for baseline femoral neck BMD (FN-BMD) to determine the possibility that a dairy effect on fracture involved BMD in the pathway.

Hazard Ratios for medium and high intake categories were similar for milk and milk+yogurt intakes, suggesting a threshold effect. Therefore, we re-examined the final models (with and without adjustment for FN-BMD) using milk intake categories defined as: low ≤ 1 versus medium/high > 1 serving per week and milk+yogurt intake categories defined as: low ≤ 1 versus medium/high > 1 serving per week.

All analyses were performed using SAS statistical software (SAS user's guide, version 9.3; SAS Institute, Cary, NC, USA). A nominal two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant for all the analyses.

RESULTS

Subject characteristics

The mean age at baseline was 77 y for men and women combined (SD, 4.9; range, 68–96y) (Table 1). Seventeen percent of participants were calcium supplement users; and 27% were vitamin D supplement users. Mean dietary calcium intake was 726 mg/d (SD, 350) and mean dietary vitamin D was 221 IU/d (SD, 145). Mean total milk intake was 6 servings/wk (SD, 6.4; range, 0–42.0). Milk and yogurt comprised ~52% of total dairy intake. Intake of yogurt was limited in women (mean intake: 0.57 ± 1.5 servings/wk, range: 0 to 17.5 serv./wk) and even less in men (mean intake: 0.20 ± 0.87 servings/wk, range: 0–7 servings/wk). There were 97 (13%) incident hip fractures over an average follow-up period of 11.6 years (SD, 6.0; range: 0.04–21.9 years).

When dairy food intake was examined as a *continuous* variable, after initial adjustment for age, sex, weight, height, and total energy intake, there were no statistically significant associations between milk, yogurt, cheese, cream or milk+yogurt intake with risk of hip fracture (*P* range, 0.133–0.819) (data not shown). There was a modest 3% increased risk of hip fracture for every serving increase of cream per week. However, these associations did not reach significance (HR=1.03; 95% CI=0.99–1.06; *P*=0.133). In the full models, additional adjustment for current cigarette smoking, calcium supplement use, and vitamin D supplement use did not change the results for any dairy food (*P* range, 0.182–0.779; Table 2).

When dairy food intakes were examined as *categorical* variables, after initial adjustment for age, sex, weight, height, and total energy intake, participants with higher milk intake had 43% (≥ 7 servings/wk) and 39% (>1 and <7 servings/wk) lower risk of hip fracture compared to those with low milk intakes (≤ 1 serving/wk) (highest milk intake: HR=0.57; 95% CI=0.31–1.05; *P*=0.078, medium intake: HR=0.61; 95% CI=0.35–1.06; *P*=0.071; *P* trend=0.172). In addition, participants with higher milk+yogurt intake had 37% (≥ 10 servings/wk) and 35% (>1 and <10 servings/wk) decreased risk of hip fracture compared to those with low milk+yogurt intake (≤ 1 servings/wk) (highest milk+yogurt intake: HR=0.63; 95% CI=0.35–1.14; *P*=0.133 medium milk+yogurt intake: HR=0.65; 95% CI=0.38–1.13; *P*=0.136, *P* trend=0.277). However, these associations did not reach statistical significance. Additional adjustment for current cigarette smoking, calcium and vitamin D supplement use, in the full models, did not change these associations (Table 3). Similarly, no significant associations were observed for other sources of dairy intake (*P* range, 0.117–0.746).

When milk intake was analyzed as low versus medium/high intake, participants with medium/high milk intake (>1 serving/wk) had 40% lower risk of hip fracture, compared to those with low milk intake (≤ 1 serving/wk) (medium/high milk intake: HR=0.60; 95% CI=0.36–1.02; *P*=0.061, Figure 1). These associations were attenuated after adjustment for FN-BMD (*P*=0.101, Figure 1). Similarly, when milk+yogurt intake was analyzed as low versus medium/high intake, participants with medium/high milk+yogurt intake (>1 serving/wk) appeared to have 20% lower risk of hip fracture, compared to those with low milk+yogurt intake (≤ 1 servings/wk) (medium/high milk intake: HR=0.80; 95% CI=0.62–1.04; *P*=0.104). These associations did not change after adjustment for FN-BMD (*P*=0.122).

DISCUSSION

Evidence from previous studies suggests a significant role for dairy intake^{9, 10, 17, 30–32} and related nutrients^{33, 34} in maintaining BMD. However, the evidence for hip fracture remains weak. Results from the largest cohort study to date on this topic were based on 72,337 postmenopausal women with 18-year follow-up for self-reported hip fractures; they showed no association between milk intake and the risk of hip fracture¹³; although a recent meta-analysis that included this study suggested that more data are required, particularly for men¹⁵. A meta-analysis including six prospective cohort studies with 195,102 women sustaining 3,574 hip fractures reported that, in women aged >35 years, there was no overall association between total milk intake and hip fracture risk (pooled RR per glass of milk per day = 0.99; 95% CI = 0.96–1.02; Q-test $p = 0.37$). However, the same study also included three prospective cohort studies with 75,149 men sustaining 195 hip fractures and reported that more data were needed in men aged >40 years (pooled RR per glass of milk per day = 0.91; 95% CI = 0.81–1.01)¹⁵. Similarly, no associations were observed for milk intake and hip fracture risk in a previous meta-analysis that included six prospective cohort studies³⁵.

A recent prospective cohort study with more than 22 years of follow-up in >96,000 white postmenopausal women from the Nurses' Health Study, and men aged 50 years and older from the Health Professionals Follow-up Study, reported that teenage milk consumption (assessed retrospectively using an FFQ) was not associated with hip fracture in women (RR = 1.00 per glass per day; 95% CI, 0.95–1.05), and was associated with greater risk in men (RR = 1.09; 95% CI, 1.01–1.17), after adjustment for adult milk consumption. However, when further adjusted for height, no significant associations were observed for milk intake and hip fracture risk in men (RR = 1.06; 95% CI, 0.98–1.14). Cheese consumption was also not associated with hip fracture risk in men or women, which could be due to low cheese intake during teenage years reported in this study³⁶. However, results from this study cannot be compared directly to the current study from the Framingham cohort, because Feskanich et al. examined the effect of milk intake during teenage years to hip fracture later in life, adjusting for adult milk consumption among men and women aged 40–75 years, while the current study aimed to examine adult milk consumption and hip fractures later in life, in relatively older men and women (mean age: 76y and range: 68–96 years). In a meta-analysis of 6 prospective cohort studies, Kanis et al. reported that low intake of milk (<1 glass of milk per day) was associated with an increased risk of osteoporotic fracture only

from the age of 80 years.³⁵ Although the same was not observed with hip fracture, this could perhaps explain the discrepant findings from the Framingham Original Cohort compared to some previous studies with relatively younger participants of <75 years of age.

On the other hand some studies do support a protective association between milk intake and fracture risk. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) of 3,251 adult women (aged >20 y) showed that women with milk intake < one serving/wk during childhood (assessed via 24-hour recall questionnaire) was associated with 2-fold greater risk of fracture of the hip, wrist or spine¹⁷. Also, a study of 4,573 Japanese men and women (aged: 59 years) showed a marginally significant protective effect of milk consumed five or more times per week compared to those consuming one or less servings per week [HR: 0.54 (0.25–1.07)]³⁷. Our previous study, using data from the Framingham Offspring Cohort, examined the association of dairy food intake and hip fracture risk in men and women with a mean age of 55±1.6 years (range: 26–85) over a 12-y follow-up¹⁰. In that study, yogurt intake showed a weak protective trend for hip fracture with higher intakes [HR (95%CI) compared to no intake: ≤4 servings/week: 0.46 (0.21–1.03), >4 servings/week: 0.43 (0.06–3.27); P trend=0.06]. However, no other dairy intakes were significantly associated (HRs range, 0.53–1.47). Compared to other studies, the Framingham Offspring participants included mostly middle-aged men and women, with fewer fractures and hence, limited power to detect associations. The current study includes older men and women (aged: 68–96 years) from the Framingham Original cohort, with 97 confirmed hip fractures over a mean of almost 11.6y of follow-up.

The current study showed different results when dairy intake variables were treated as continuous (Table 2) versus when they were categorized (Table 3). There could be two reasons for this. First, the distribution of crude dairy variables was not-normal. While the distribution of the energy adjusted residuals for some dairy variables was close to normal, for other dairy variables it was not. Second, it is possible that the decrease in hip fracture risk with higher milk intake was non-linear. In fact, there seemed to be a threshold effect for milk intake as well as for milk+yogurt intake (Table 3), where the risk of hip fracture appeared to be lower in medium and high milk drinkers compared to those with low milk intake (<1 serving/week). When the medium and high milk drinkers were combined, the results suggested that medium to higher milk intake was protective against hip fractures compared to low intake (<1 serving/week).

The strengths of this study include the population-based prospective cohort design, with a long follow-up for fracture in both men and women. Only confirmed hip fractures were used and specific dairy foods were examined. However, this study had several limitations. The dietary assessment was conducted by FFQ, which is a semi-quantitative questionnaire that rank orders usual intakes. However, the FFQ used in this study has been validated for use in this population and several others²⁴. The complete dietary data were available only at baseline and, therefore, we were unable to adjust for secular change in diet during the follow-up period. However, we evaluated average milk intake over follow-up exams (in 1988–1992 and 1990–1994) for the smaller subset of participants with repeated dietary assessments and found that milk intake did not change significantly. Furthermore, the results of this study are generalizable only to non-Hispanic white men and women. Lastly, in any

observational study, residual confounding may occur, despite control for several potential confounders.

ACKNOWLEDGEMENTS

Drs. Sahni and Hannan have unrestricted research grants from General Mills Bell Institute of Health and Nutrition. Dr. Kiel reports being on the scientific advisory board of Merck Sharp and Dohme, Amgen, Eli Lilly and Novartis, has institutional grants from Merck Sharp and Dohme, Amgen, Eli Lilly and reports receiving royalties from Springer for editorial work and author royalties from UpToDate[®]. Dr. Tucker reports receiving royalties from Lippincott, Williams & Wilkins for editorial work and travel compensation for annual meetings from International Life Sciences Institute (ILSI) North America for her work as a scientific advisor.

Sources of support: NIH R01 AR53205, R01 AR/AG 41398, NHLBI's Framingham study contract #N01-HC-25195; unrestricted research grant from General Mills Bell Institute of Health and Nutrition; NIH's National Institute of Aging (T32-AG023480); Friends of Hebrew SeniorLife.

Role of Sponsors: General Mills Bell Institute of Health and Nutrition reviewed the manuscript but did not participate in changing the manuscript. NIH's National Institute of Aging (T32-AG023480) and Friends of Hebrew SeniorLife supported Dr. Mangano's work on this project. Approval of the manuscript and the decision to submit the manuscript for publication was made by the authors.

REFERENCES

1. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(2):99–105. [PubMed: 20125177]
2. Lotters FJ, Lenoir-Wijnkoop I, Fardellone P, Rizzoli R, Rocher E, Poley MJ. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products. *Osteoporos Int.* 2013; 24(1):139–150. [PubMed: 22707061]
3. Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: Office of the Surgeon General (US); 2004.
4. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone.* 1995; 17(5 Suppl):505S–511S. [PubMed: 8573428]
5. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003; 921:1–164. back cover. [PubMed: 15293701]
6. Bonjour JP, Lecercf JM. Dairy micronutrients: new insights and health benefits. Introduction. *J Am Coll Nutr.* 2011; 30 Suppl 1(5):399S. [PubMed: 22081684]
7. Thorpe MP, Jacobson EH, Layman DK, He X, Kris-Etherton PM, Evans EM. A diet high in protein, dairy, and calcium attenuates bone loss over twelve months of weight loss and maintenance relative to a conventional high-carbohydrate diet in adults. *J Nutr.* 2008; 138(6):1096–1100. [PubMed: 18492840]

8. Moschonis G, Manios Y. Skeletal site-dependent response of bone mineral density and quantitative ultrasound parameters following a 12-month dietary intervention using dairy products fortified with calcium and vitamin D: the Postmenopausal Health Study. *Br J Nutr.* 2006; 96(6):1140–1148. [PubMed: 17181890]
9. McCabe LD, Martin BR, McCabe GP, Johnston CC, Weaver CM, Peacock M. Dairy intakes affect bone density in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(4):1066–1074. [PubMed: 15447921]
10. Sahni S, Tucker KL, Kiel DP, Quach L, Casey VA, Hannan MT. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study. *Arch Osteoporos.* 2013; 8(1–2):119. [PubMed: 23371478]
11. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int.* 2001; 12(8):688–698. [PubMed: 11580083]
12. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(2):504–511. [PubMed: 12540414]
13. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health.* 1997; 87(6):992–997. [PubMed: 9224182]
14. Owusu W, Willett WC, Feskanich D, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr.* 1997; 127(9):1782–1787. [PubMed: 9278560]
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(4): 833–839. [PubMed: 20949604]
16. Cheng S, Lyytikäinen A, Kroger H, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10–12-y-old girls: a 2-y randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(5):1115–1126. quiz 1147–8. [PubMed: 16280447]
17. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1):257–265. [PubMed: 12499350]
18. Teegarden D, Legowski P, Gunther CW, McCabe GP, Peacock M, Lyle RM. Dietary calcium intake protects women consuming oral contraceptives from spine and hip bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9):5127–5133. [PubMed: 15998785]
19. Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(5):1014–1017. [PubMed: 10232644]
20. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health.* 1951; 41(3):279–281. [PubMed: 14819398]
21. Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Litin LB, Willett WC. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am J Epidemiol.* 1992; 135(10):1114–1126. discussion 1127–36. [PubMed: 1632423]
22. Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Litin L, Willett WC. Correlations of vitamin A and E intakes with the plasma concentrations of carotenoids and tocopherols among American men and women. *J Nutr.* 1992; 122(9):1792–1801. [PubMed: 1512628]
23. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(2):182–189. [PubMed: 8424386]
24. Salvini S, Hunter DJ, Sampson L, et al. Food-based validation of a dietary questionnaire: the effects of week-to-week variation in food consumption. *Int J Epidemiol.* 1989; 18(4):858–867. [PubMed: 2621022]

25. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1987; 317(19): 1169–1174. [PubMed: 3657888]
26. Tucker KL, Chen H, Hannan MT, et al. Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1):245–252. [PubMed: 12081842]
27. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1995; 122(1):9–16. [PubMed: 7985914]
28. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(4 Suppl):1220S–1228S. discussion 1229S–1231S. [PubMed: 9094926]
29. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1986; 124(1):17–27. [PubMed: 3521261]
30. Chee WS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y, Chan YM. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int.* 2003; 14(10): 828–834. [PubMed: 12915959]
31. Daly RM, Bass S, Nowson C. Long-term effects of calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone geometry and strength in older men. *Bone.* 2006; 39(4):946–953. [PubMed: 16725396]
32. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(3):397–405. [PubMed: 16491287]
33. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):670–676. [PubMed: 9278463]
34. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(12):2504–2512. [PubMed: 11127216]
35. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int.* 2005; 16(7):799–804. [PubMed: 15502959]
36. Feskanich D, Bischoff-Ferrari H, Frazier A, Willett W. Milk Consumption During Teenage Years and Risk of Hip Fractures in Older Adults. *JAMA Pediatr.* 2013
37. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K. Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res.* 1997; 12(7):998–1004. [PubMed: 9199997]
38. McCarron DA, Heaney RP. Estimated healthcare savings associated with adequate dairy food intake. *Am J Hypertens.* 2004; 17(1):88–97. [PubMed: 14700520]

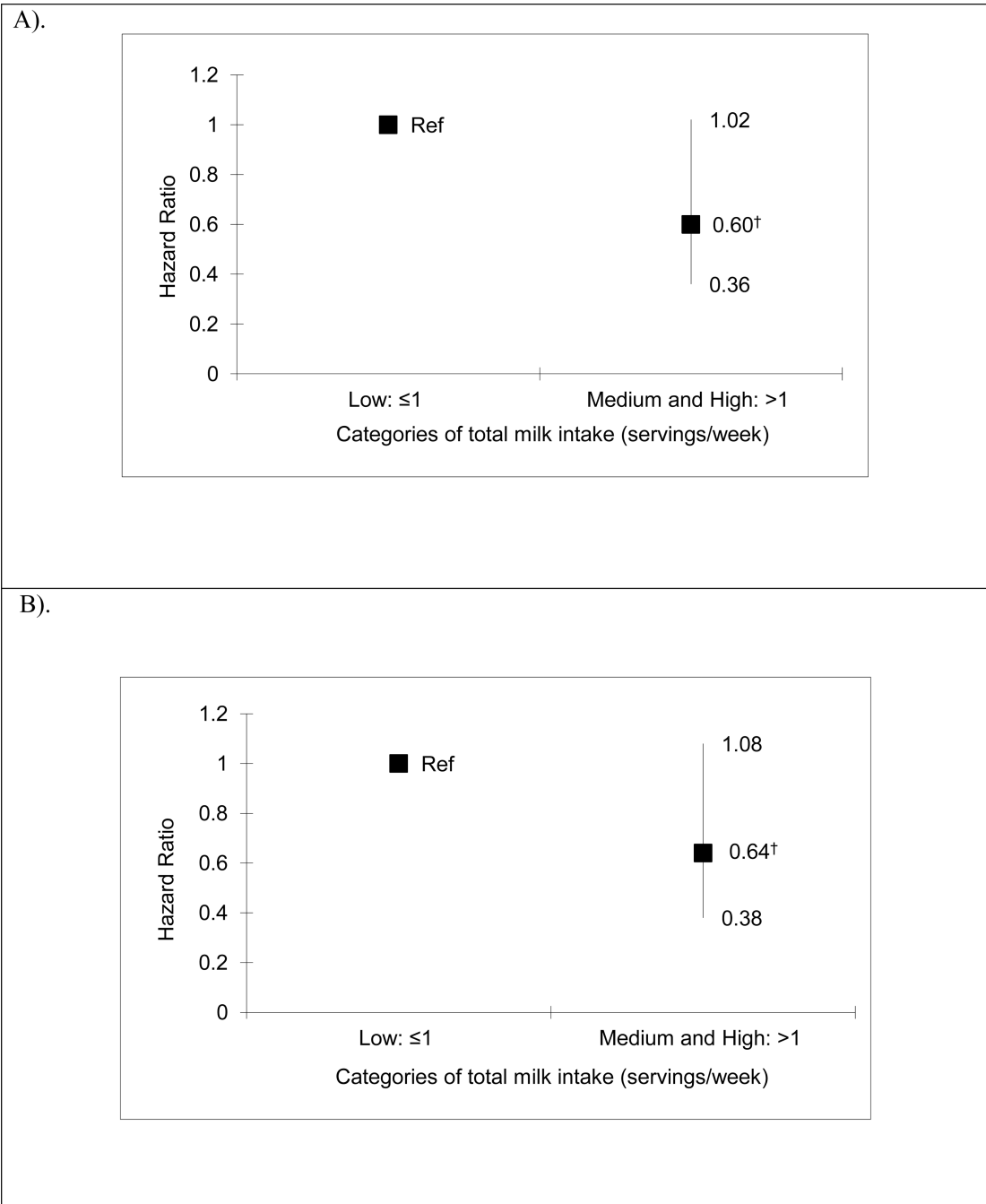


Figure 1.

Parts A–B. Association of dairy intake categories^a with hip fracture risk in 764 older adults from the Framingham Original Cohort.

A). Hazard Ratios^b were adjusted for age (y), sex, weight (kg), height (inches), total energy intake (Kcal/d), current cigarette smoking (yes/no), calcium supplement use (yes/no), vitamin D supplement use (yes/no).

B). Hazard Ratios^b in panel A were additionally adjusted for baseline femoral neck bone mineral density (FN-BMD).

^a Dairy food intakes were energy-adjusted residuals added to a constant, where the constant equals the dairy food intake for the mean energy intake of the study population.

^b [†] $P > 0.05$ and $P < 0.1$

Table 1

Characteristics of 764 men and women from the Framingham Original Cohort.

Characteristics	Mean $\pm$ SD
Age (years) range: 68–96	76.9 $\pm$ 4.9
Body Mass Index (Kg/m ²) Range: 15.4–51.6	25.6 $\pm$ 4.5
Weight (Kg)	70.1 $\pm$ 14.4
Height (inches)	65.1 $\pm$ 3.5
Total energy (Kcal/d)	1743 $\pm$ 586
Dietary calcium (mg/d)	726 $\pm$ 350
Dietary vitamin D (IU/d)	221 $\pm$ 145
Total milk (servings/week)	6.0 $\pm$ 6.4
Total cheese (servings/week)	2.6 $\pm$ 3.1
Total cream (servings/week)	3.4 $\pm$ 5.5
Yogurt (servings/week)	0.43 $\pm$ 1.3
Milk+yogurt (servings/week)	6.4 $\pm$ 6.7
Physical Activity Scale for Elderly (PASE)	33.6 $\pm$ 5.6
n, (%)	
Incident Hip fractures	97 (12.7)
Current smokers	76 (10.0)
Calcium supplement use	130 (17)
Vitamin D supplement use	208 (27)
Current estrogen use	6 (1.3)

Unadjusted dairy intake variables are in the original scale (Servings/week)

Table 2

Association of dairy intake (servings/week) with the hip fracture risk in 764 participants from the Framingham Original Cohort.

Dairy Exposures (servings/week) ^a	n hip fractures	Hazard Ratio ^b	95% Confidence Intervals	Variable <i>P</i> value ^c
Milk	97	0.995	0.962–1.029	0.779
Yogurt	97	0.948	0.796–1.113	0.554
Cheese	97	0.975	0.901–1.055	0.526
Cream	97	1.024	0.989–1.060	0.182
Milk+yogurt	97	0.993	0.961–1.026	0.689

^a Dairy food intakes were energy-adjusted residuals added to a constant, where the constant equals the dairy food intake for the mean energy intake of the study population.

^b Parsimonious models adjusted for age (y), sex, weight (kg), height (inches), total energy intake (Kcal/d), current cigarette smoking (yes/no), calcium supplement use (yes/no) and vitamin D supplement use (yes/no)

^{c†} $P > 0.05$ and $P < 0.1$

Table 3

Association of dairy intake categories (servings/week) with the hip fracture risk in participants from the Framingham Original Cohort (n=764).

Dairy Exposures (servings/week) ^a	Incident hip fracture ^b	Hazard Ratio (95% Confidence Intervals) ^c	Variable <i>P</i> value ^d	<i>P</i> trend
Milk				0.178
Low intake ≤ 1	20/108	Ref	--	
Medium intake > 1 and < 7	50/422	0.61 (0.36–1.08)	0.071 [†]	
High intake ≥ 7	27/234	0.58 (0.31–1.06)	0.078 [†]	
Yogurt				--
No intake 0	77/627	Ref	--	
Yes intake > 0	20/137	1.09 (0.65–1.81)	0.746	
Cheese				--
Minimal intake ≤ 1	52/358	Ref	--	
Some intake > 1	45/406	0.72 (0.48–1.08)	0.117	
Cream				0.601
Low intake < 1	21/167	Ref	--	
Medium intake ≥ 1 and < 3	35/284	0.86 (0.47–1.58)	0.626	
High intake ≥ 3	41/313	1.04 (0.59–1.86)	0.881	
Milk+yogurt				0.278
Low intake ≤ 1	20/119	Ref	--	
Medium intake > 1 and <10	48/405	0.65 (0.37–1.14)	0.136	
High intake ≥ 10	29/240	0.63 (0.34–1.15)	0.133	

^a Dairy food intakes were energy-adjusted residuals added to a constant, where the constant equals the dairy food intake for the mean energy intake of the study population.

^b Incident hip fractures were calculated as the number of persons with hip fracture at the end of the follow-up/ total number of persons at risk of hip fracture at the beginning of the follow-up.

^c Parsimonious models were adjusted for age (y), sex, weight (kg), height (inches), total energy intake (Kcal/d), current cigarette smoking (yes/no), calcium supplement use (yes/no), vitamin D supplement use (yes/no).

^d HR significantly different from HR in the lowest category,

[†] P<0.10.

1. Introduction

The human microbiome, a huge and diverse population of bacteria, is critical for both health maintenance and disease progression. Trillions of microorganisms, including bacteria, viruses, fungus, and archaea, live in the stomach, skin, mouth cavity, and respiratory system, among other locations. These interactions can either boost or suppress immune responses, influencing the effectiveness of cancer treatments including adoptive cell therapies immune checkpoint inhibitors (ICIs). The gut microbiome is very highly populated and varied, including over 1000 bacterial species. This diversified microbial population plays an important role in physiological processes such as digestion, pathogen defense, and immune system regulation [20]. Diversity within the microbiome is crucial to its operation. A well-balanced microbial community is connected with health, but dysbiosis—an imbalance in microbial composition—has been related to a variety of illnesses, including

obesity, diabetes, and cancer ([Durack and Lynch, 2019](#); [Sadrekarimi et al., 2022](#)).

One of the primary ways the gut microbiome effects cancer therapy is through modulating systemic inflammation and priming immune cells. Certain gut bacteria, including *Bifidobacterium* and *Akkermansia muciniphila*, have been found to enhance ICI responses by activating CD8⁺ T cells and encouraging their infiltration into tumors. Dybiosis, or an imbalance in the gut microbiota, can result in immune suppression, lower therapeutic efficiency, and potentially increased toxicity of cancer therapies ([Gopalakrishnan et al., 2018](#); [Routy et al., 2018](#)). Furthermore, the gut microbiome's impact on the systemic immune response is not limited to direct interactions with immune cells. It also involves modulating cytokine synthesis, which influences the immunological landscape of the tumor microenvironment. These systemic effects highlight the relevance of using the gut microbiota as a therapeutic target to improve cancer treatment results ([Vétizou et al., 2015](#)).

The presence of *Akkermansia muciniphila* was found to be associated with better responses to anti-PD-1 treatment for renal cell carcinoma, urothelial carcinoma, and non-small cell lung cancer (Routy et al., 2018). Similarly, presence of bacterial species like *Collinsella aerofaciens*, *Enterococcus faecium* and *Bifidobacterium longum* were related with improved outcomes in melanoma patients treated with ICIs (Matson et al., 2018).

In recent decades, the microbiome has emerged as an important factor in host immunological responses, regulating immune function and boosting the efficacy of cancer therapy. Studies in recent years have shown that commensal bacteria profoundly influence immune pathways, thereby shaping the outcomes of immune-oncology-based approaches such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) and CAR T-cell therapies. This growing evidence highlights the microbiome's potential to enhance systemic immunity and transform the tumor microenvironment, offers more effective treatments with fewer adverse effects. Fecal microbiota transplantation (FMT) has surfaced as an exciting method for reestablishing gut microbiota balance, significantly improving patient responsiveness to ICIs. Early clinical evidence highlights its potential, as FMT from ICI-responsive donors has been associated to improved patient outcomes (Baruch et al., 2021). In parallel, prebiotics and probiotics are being studied for their capacity to increase beneficial bacteria, further strengthening the effects of ICI therapies. Enhanced cancer immunotherapy outcomes have been linked to high-fiber diets (Spencer et al., 2021). In addition, FMT is being actively studied as a strategy to mitigate resistance to ICIs in patients who initially fail to respond (Baruch et al., 2021).

The microbiota affects immune checkpoint inhibitors, but microbial activity additionally determines CAR T-cell treatment for hematologic malignancies. Short chain fatty acids produced by gut microbiota provide the enhanced CAR T-cell proliferation and activity, contributing to potential therapeutics (Asokan et al., 2023; Luu et al., 2021; Shui et al., 2020). Even though restrictions are there, such as tumor heterogeneity, antibiotic interference, and interindividual variability, they restrict the therapeutic use of microbiome-based approaches. To find microbial indicators associated to treatment results, advanced technologies such as machine learning and multi-omics are being employed (Helmink et al., 2019).

Understanding the significance of the microbiome in cancer immunotherapy has advanced significantly, but the development of standardized therapies is still difficult by significant challenges. The significant variation in microbiota composition among patients is a major barrier. Genetics, nutrition, environmental exposures, and past antibiotic use all contribute to this variation, determining the development of universal treatment strategies more challenging (Zitvogel et al., 2018).

1.1. Human microbiome impact on diseases

Recent epidemiological, physiological, and omics-based research, facilitated by cellular and animal trials, has shown that gut microbiota is important for both health and illness (Ding et al., 2019). Despite the fact that this field of study is still in its early stages and that minimal is known about the functional traits of the complex gut microbiota, some encouraging research has been published that suggests a big potential to transform disease pathogenesis and treatment strategies (Ding et al., 2019; Punia Bangar et al., 2022; Riaz Rajoka et al., 2021; Yin et al., 2019). An altered gut microbiota is associated with a number of serious human illnesses, including diabetes, obesity, cardiovascular disease, cancer, hypertension, and inflammatory bowel disease.

The human diet is composed of proteins, fats, and carbohydrates, and the composition of gut microbiome significantly influences the digestion and metabolic outcomes of these nutrients (Soldati et al., 2018). Protein degradation in the colon produces amino acids, ammonia, amines, and short-chain fatty acids, with excess ammonia linked to malignant growths. High-fat diets alter gut microbial populations, decreasing

beneficial bacteria and increasing Firmicutes and Proteobacteria, resulting in lower levels of short-chain fatty acids and antioxidants, which may increase the risk of disease. Carbohydrates, particularly complex plant-derived fibers, support beneficial microbiota and increase short-chain fatty acids, which enhance energy balance and decrease the risk of irritable bowel syndrome, cardiovascular disease, diabetes, and colon cancer (Doaei et al., 2019; Mansour et al., 2021).

Imbalances within the gut microbiome can be brought on by conditions including stress, diseases, obesity, overuse of antibiotics, and poor dieting (Selber-Hnatiw et al., 2017). An imbalance in gut dysbiosis diminishes gut integrity, creating open pathways through which bacteria and chyme move to the blood to cause inflammatory immune responses, as well as chronic inflammation leading to diseases including inflammatory bowel disease, diabetes, obesity, cardiovascular disease (CVD), and cancer. Inflammatory bowel disease (IBD), which encompasses diseases such as Crohn's and ulcerative colitis, has been found to be influenced by genetic, immunologic, and microbial factors (Chiodini et al., 2015). Dysbiosis in IBD is characterized by an overrepresentation of *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, and *Candida tropicalis* and contributes to the generation of oxidative stress and metabolic changes. Ulcerative colitis is typically a colonic disease with higher *Enterobacteriaceae* and *Bacteroides fragilis*, thereby producing chronic inflammation. Irritable Bowel Syndrome (IBS) is an alteration of the large intestine, with increased *Proteobacteria* and *Firmicutes* and decreased *Actinobacteria* and *Bacteroidetes*. Symptoms include cramping, bloating, gas, and alternating diarrhea and constipation, which are often relieved by dietary changes (Mansour et al., 2021).

Type 2 diabetes (T2D) is associated with gut microbiome composition, where beneficial bacteria such as *Faecali bacterium* sp. and *Roseburia* improve metabolic health. Germ-free mice studies on obesity suggest that gut bacteria contribute to weight gain through the fermentation of complex carbohydrates, increasing short-chain fatty acids, and activating metabolic pathways leading to obesity (Gurung et al., 2020; Tong et al., 2018). The gut microbiome plays a crucial role in influencing CVD, including hypertension and atherosclerosis. Elevated levels of trimethylamine-N-oxide, a gut-derived metabolite, have been linked with increased risk of CVD. However, patients with CVD generally have diminished levels of Bacteroidetes and augmented levels of *Lactobacillales*, especially *Enterococcus* sp. (Mansour et al., 2021). An altered gut microbiome accelerates carcinogenesis, in part through disruption of host immune function and metabolism. A microbial imbalance leads to gastrointestinal cancer, such as colorectal carcinoma, because these pathogenic bacteria, such as *Bacteroides* and *Fusobacterium*, grow undeterred (Brennan and Garrett, 2016; Pickard et al., 2017).

Gut health is associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease. Through neuroendocrine and metabolic pathways, the central nervous system is influenced by the gut-brain axis (Ambrosini et al., 2019; Carabotti et al., 2015; Liu et al., 2020). Some bacteria develop neurotransmitters serotonin, and dopamine, that impact the brain. Dysbiosis may be implicated in neuroinflammation and even mitochondrial dysfunction and neuron death in Parkinson's disease. The bacterial metabolites, amyloid proteins, have been found in Alzheimer's patients (Mansour et al., 2021; Ogunrinola et al., 2020).

1.2. Role of nanotechnology in advancing cancer therapy

Nanotechnology has emerged as a groundbreaking research with transformative promise in a variety of fields, most notably medicine and cancer. This innovative approach involves altering materials at the nanoscale, which is generally between 1 and 100 nm, in order to create new tools and approaches for detecting, treating, and preventing illnesses. Nanotechnology in oncology provides unparalleled prospects for precision treatment, allowing therapies to be delivered directly to cancer cells while restricting adverse effects on healthy tissues around them.

This is accomplished by designing nanocarriers that can encapsulate medications, increase their bioavailability, and release them in a regulated manner, frequently in response to particular triggers within the tumor microenvironment (Yoo et al., 2019).

Furthermore, nanotechnology is useful for enhancing imaging and diagnostic procedures. Nanoparticles, with their distinct optical and magnetic characteristics, can be created to improve contrast in imaging modalities such as MRI, PET, and CT scans. This enables for earlier and more accurate tumor diagnosis, which is critical for better patient outcomes (Kinnear et al., 2017). Furthermore, the use of nanotechnology in cancer therapy includes the establishment of multifunctional platforms that integrate diagnostics and medicines, sometimes known as "theranostics." These systems allow for real-time monitoring of therapy effectiveness and individualized treatment regimens based on an individual's cancer's molecular profile (Shi et al., 2017). As the area advances, the combination of nanotechnology with other developing technologies, such as immunotherapy and gene editing, has the potential to further advance cancer treatment. The ability to overcome the limitations associated with conventional medicines, lower systemic toxicity, and increase survival rates highlights nanotechnology's critical role in cancer treatment advancement. Liposomes, dendrimers, gold nanoparticles, and quantum dots are some of the most common nanomaterials employed in cancer treatment.

Liposomes are spherical vesicles made of a lipid bilayer that are capable of holding hydrophilic as well as hydrophobic drugs. Their biocompatibility and capacity to deliver drugs directly to tumor placements have made them indispensable in cancer treatment. Doxil®, a liposomal formulation of doxorubicin, has been demonstrated to have better pharmacokinetics and lower cardiotoxicity than free doxorubicin (Allen and Cullis, 2013). Dendrimers are highly branched, tree-like polymers with a regulated structure that enables for accurate drug loading and release. Their multivalency and capacity to encapsulate pharmaceuticals within their core or conjugate them to the surface makes them effective tools for targeted drug delivery in cancer (Kesharwani et al., 2014).

Gold nanoparticles (AuNPs) have unique optical and electrical characteristics that can be used for cancer therapy and diagnosis. AuNPs can improve medication delivery by allowing regulated release by external stimuli like light or heat. According to Huang and El-Sayed (2010), they additionally increase the enhanced permeability and retention (EPR) effect, which improves drug accumulation at tumor sites (Ahmad et al., 2020). Quantum dots (QDs) are semiconductor nanoparticles that emit light at different sizes. QDs are generally utilized in cancer therapy for imaging and diagnostics, but they also have the potential for theranostic applications, which combine therapy and imaging on a single platform (Smith et al., 2008).

Nanotechnology improves delivery of drugs by increasing therapeutic agent solubility and stability, allowing them to pass through biological barriers more easily, and assuring regulated and sustained release at the tumor site. This tailored administration improves therapeutic effectiveness while minimizing off-target effects, lowering toxicity. Nanomaterials also address drug resistance, an important limitation in cancer therapy, by allowing numerous medicines or gene-silencing agents to be delivered simultaneously, bypassing resistance pathways. In this instance, dendrimers and liposomes can carry siRNA with chemotherapeutic drugs, successfully sensitizing resistant cancer cells to therapy (Kesharwani et al., 2018). Furthermore, nanotechnology greatly improves cancer medicines' pharmacokinetics and bio-distribution. Nanocarriers like as liposomes and dendrimers enhance medication circulation time in the bloodstream, allowing for improved tumor accumulation via the EPR effect. This leads to improved treatment outcomes and less systemic toxicity (Torchilin, 2009).

2. The human microbiome and immuno-oncology

The microbiome represents the community of microorganisms along

with their genetic materials that show interaction with their environment (Jandhyala, 2015). In the human, the microbiome is hosted in different organs, and survives in diverse environmental niches, to perform their function. The microbiome in humans is essential to maintain and regulate human health (Aragón et al., 2018). Hitherto, it was assumed that microbes associated with the host are acquired from the environment. Human Microbiome Project (HMP) worldwide uncovered the potential impact of these symbiotic microorganisms in various processes such as nutrition, environment, and medicine (Proctor et al., 2019). Evidence from HMP stated bacterial diversity in the gut microbiome completely differs from free-living microbial communities. The gut microbiome had an extreme composition of microbes compared to those found in different environments such as acidic pH, high temperature, and concentration of minerals (Ursell et al., 2012). This suggests that coevolution between vertebrates and their microbes has led to a specialized community of microbes. The gut microbiome provides a warmer, nutrient-rich as well as stable environment for the microorganisms to thrive (Ley et al., 2008). Host-associated environments include the largest biomass made of bacteria. In addition, other complex multicellular organisms and viruses are also present in smaller amounts and deserve attention. The human microbiota comprises tens to hundreds trillion symbiotic microbial cells mainly revealing the bacteria found in the gut (Nishida et al., 2022). The entire human genome contains approximately 22,000 genes, the reports of the Meta-Human intestinal tract (HIT) showed 3.3 million unique genes from the gut microbiome of humans (Qin et al., 2010).

The microbiome of the gut is of intense interest because of its important role in maintaining health and acting as a protective shield against the disease (Jandhyala, 2015). They support digestion and absorption of nutrients, modulate immune responses, and protect from harmful pathogens. Epithelial cells inside the intestine are the major site for the interaction of microbes with the immune cells. Antigen-presenting cells (APCs) of immune cells and pattern recognition receptors (PRRs) of the bacterial components serve as the interaction site that activates both immune responses (innate and adaptive) (Belkaid and Hand, 2014). Disturbance in microbiota structure and metabolic function can lead to a condition known as 'dysbiosis'. These alterations result in increased susceptibility to different disease conditions such as inflammatory bowel disease, autoimmune disorders, chronic inflammation, and cancer (Yoo et al., 2020). Factors such as lifestyle, climate, food habits, and age also influence the role of gut microbiomes. However, the consumption of a healthy diet is considered the major influencer of gut microbiota (Simões et al., 2022). Recently, studies have reported that microbes from the gut microbiota can metabolize phytochemicals. Additionally, through anaerobic degradation and fermentation microbes dissolve the fibers and proteins as essential components (Yadav et al., 2018).

2.1. Microbiome-immune system interactions

The interaction of microbiota and the human system is highly complex and influences overall health by regulating metabolism and immunity. The interaction is mediated through dietary nutrients and metabolites. The regulatory elements of hosts such as defensins, IgA, and miRNAs control the growth of the microorganisms (Wiertsema et al., 2021). The colonization of microbes in the mucosal lining of the gut is initiated at the early stage after birth. The colonization mediates the interaction of the host with the microbes and assists in immune system maturation. Commensal microbes in the gut sense the environment and activate the metabolic pathway (Zheng et al., 2020). The secreted molecules support the beneficial process of the host to evade the microbes and assist the microbes survive against the innate immune defense of the host. Host recognizes the microbes through molecular patterns triggering innate and adaptive immune responses. Beneficial microbes present antigens and train the immune system to respond during pathogenic attacks. The immune system memorizes these

microbes and distinguishes them between commensal organisms and pathogens (Chaplin, 2010), enabling them to combat pathogenic organisms. The mutually beneficial adaption of host and commensal bacteria is ensured during homeostasis. Later, the relationship establishes the immune tolerance toward the commensal during the pathogenic attack. Microbiota-derived molecules such as TLR, NOD ligands, SCFAs, and AHR ligands act on intestinal cells and immune cells. These molecules act on gut cells and immune cells reaching other tissues through the bloodstream to influence immunity (Belkaid and Harrison, 2017).

Group 3 Innate Lymphoid Cells (ILC3s) found predominantly in mucosal tissues of the intestine are essential during innate immunity, to maintain the gut barrier integrity. The immune cells recognize the pattern recognition receptors (PRRs) and induce ILC3 and Th17 cells to release cytokines (IL-22 and IL-17). The release of cytokines is essential for epithelial repair and defense against infections (Valeri and Raffatellu, 2016). Additionally, the production of antimicrobial peptides (AMPs) such as defensins and RegIII γ enhances the protective barrier in the gut (Gubatan et al., 2021). Bacterial metabolites such as SCFs and IL-22 induce mucin production from goblet cells to enhance additional protection by preventing the colonization of pathogens. One of the downstream effects of IL-22 signaling is the induction of Serum Amyloid A1/2 (SAA1/2) proteins secreted by epithelial cells. The production of IL-22 and SAA1/2 proteins enhances mucosal immunity by recruiting neutrophils to the site of infection and maintains microbial homeostasis (Hinrichs et al., 2018). Additionally, these proteins are involved in the differentiation of Th17 cells to protect against extracellular pathogens. The ILC3–IL-22–SAA axis is critical for shaping sequential steps such as balanced microbiota, reinforcing epithelial defenses, and supporting immune responses, including Th17 cell activation. However, dysregulation of this axis and Th17 cells can lead to gut inflammation and the development of inflammatory conditions (Castleman et al., 2019). Infection due to pathogens results in inflammatory conditions such as inflammatory bowel disease (IBD). Th17 promotes the expression of MUC1, MUC3, MUC10, and MUC13 genes and damages the goblet cells, which are required for mucus production (Sugimoto et al., 2008). During IBD, the expression of mucin genes is dysregulated, thereby the pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β) induce the increased production of MUC2 for epithelial cell protection. Depletion of the mucus layer is observed during chronic inflammation in the gut. MUC2 protein in the mucus layer of the intestinal lining evades the microbes and blocks them from dendritic cells. The interaction of MUC2 and dendritic cells produces signals using anti-inflammatory cytokines (IL-23 and IL-1 β) that maintain a controlled immune response that activates T-cells to release IL-17 and IL-22 (Shan et al., 2013). Instead of triggering inflammation, the influence of the protein keeps them less reactive and more anti-inflammatory against the microbiota. Metabolites, such as indole from gut microbiota help to strengthen the tight junctions and their surrounding structures in the gut lining to prevent the passage of the microbes (Bansal et al., 2010).

Gut microbiota has a specific barrier function that supports the integrity of the intestine by preventing pathogens from entering the bloodstream and triggering an immune response (Belkaid and Naik, 2013). The interaction of microbiota with the barrier in the human gut plays a vital role in protecting from systemic inflammation and infections. The adaptive immune system is essential to establish long-term, specific immune responses to the microbiome while maintaining homeostasis. B-cells play a crucial role by secreting large amounts of secretory IgA (sIgA), which coats commensal microbes to prevent overgrowth and inflammation. Production of IgA occurs by T cell-dependent and independent pathways. Microbiota engaged by the T cell-dependent route are more effectively shaped against the immune responses.

Microbiota has an indispensable role in stimulating the regulatory T-cells (Tregs) and promoting immune tolerance and maintaining homeostasis. Foxp3+ Tregs maintain tolerance to commensals and

promote immune balance. Short-chain fatty acids (SCFAs) such as butyrate, acetate, and propionate influence the activity of immune cells by balancing inflammatory and anti-inflammatory responses. SCFAs further expand the effect of Treg by effectively suppressing the effector T-cells and APCs (Oparaugo et al., 2023). In contrast, conditions such as a mutation in the Forkhead box P3 (FOXP3) (Treg transcription factor) can lead to inappropriate reactions such as allergies, autoimmune disorders, and cancer (Fontenot et al., 2003). SCFs increase the IFN- γ levels and enhance the function of CD8+ T cells promoting the ability to fight pathogens (Luu et al., 2018). Similarly, the CD4+ T cell releases cytokine and activates other immune cells to regulate the immune responses. APC activates CD4+ T cells and boosts CD8+ T cell production by increasing the levels of CD40 and IL-2. CD4+ T cells such as T follicular helper cells (TFHs) and Th17 cells mainly involved in regulating the immune response (McHeyzer-Williams et al., 2009). TFHs switch the antibody types of B-cells and promote their growth and proper functioning. Th17 cells release cytokines such as IL-22 and induce gut inflammation. IgA antibodies and antimicrobial peptides maintain the barrier from neutralizing the harmful attack of the microbes. Subsequently, the antigens are presented to Peyer's patches and small lymphoid follicles in the intestine. Thus, Tregs and Th17 cells help to differentiate and induce the plasma-B cells to sIgA, balance, and maintain a healthy gut microbiome.

Based on microbial signals Th17 cells have a dual role in both protection and inflammation. Colonization of commensal such as segmented filamentous bacteria promotes Th17 cell differentiation, a non-inflammatory process. Citrobacter infection in the gut regulates Th17 cells and promotes the production of inflammatory cytokines. Differentiation of Th17 depends on the gut microbiota, in the oral barrier Th17 exhibits its role independently of microbial signals. Tfh cells induce B cells in antibody production and form a germinal center. In germ-free animals (mice) the microbial signal is absent, which disrupts the Tfh cell differentiation. However, the Toll-like receptor 2, agonist acts as microbial cues and restores Tfh cell differentiation. Thus, Tfh cell differentiation helps to re-establish microbiota homeostasis. This interaction underscores the importance of microbial signals in modeling adaptive immune responses and maintaining a balanced gut environment. Moreover, CD8+ T cells are involved in memory development and protection against intracellular pathogens. GF animals also lack microbiota-derived SCFAs that impair the formation of memory CD8+ T cells, underscoring their role in adaptive immune responses. During early microbial colonization, the production of sphingolipids controls the expansion of invariant natural killer T-cells (iNKTs). Maintenance of inflammatory immune cells limits the iNKTs production and thereby prevents disease-promoting inflammation in the human system. *Bacteroides fragilis*, a common gut microbe, produces polysaccharide A to maintain the balance of Th1 and Th2 cells. Polysaccharide A from *B. fragilis* is presented by dendritic cells to CD4+ T cells in the TLR2-mediated signaling process. In TLR2 signaling, the inducible Treg cells (iTregs) develop and IL-10 release maintains the immune balance. Expansion of Th17 is driven by IL-23 resulting in pro-inflammatory response. Together these responses regulate adaptive immune mechanisms and ensure the regulation of microbiota for long-term protection.

2.2. Evidence linking microbiome composition to ICI efficacy

Immunotherapy has created a revolution in cancer treatment by offering new avenues for precision medicine. The technique is an innovative and targeted approach that harnesses the patient immune system to combat cancer. One of the immunotherapeutic approaches is the immune checkpoint inhibitors (ICIs), which have gained wide attention. ICIs are a promising therapeutic approach due to their long-lasting effects, improved survival rate, and tolerance compared to other therapeutic approaches. ICIs are monoclonal antibodies that block the checkpoint receptors and the ligands on the immune cells. Blockage enhances the T-cell-mediated antitumor responses. The major targets of

ICI are PD-1, PD-L1, and Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). ICIs blocking the PD1 and PD-L1 reactivate the exhausted T-cells to recognize and inhibit the tumor cells. Inhibition of CTLA-4 enhances T-cell activation and proliferation.

Studies demonstrate microbes modulate systemic and local immune responses and influence the therapeutic outcomes of ICIs. To understand the mechanism the composition of the gut microbiome before and after the ICI treatment was evaluated (Li et al., 2022). The profiles of commensal correlated with improved immune response, and the unfavorable microbiota reduced the ICI efficacy (Iida et al., 2013). Several studies have revealed the role of microbiome composition and their impact on ICI efficacy. Enriched profiles of *Faecalibacterium* and Firmicutes in metastatic melanoma patients have experienced longer progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). However, Bacteroides enrichment was not observed with such PFS and OS (Chaput et al., 2017). Similarly, during profiling the abundance of *Ruminococcaceae* reported that patients have positively responded to PD-1 inhibitors. Responders to PD-1 therapy revealed enriched profiles of microbiota such as *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens*, and *Enterococcus faecium*. For patients of non-small cell lung cancer (NSCLC) and renal cell carcinoma (RCC), a positive correlation between *Akkermansia muciniphila* and response to PD-1 inhibitors was established [24]. Responders showed an enriched profile of *Ruminococcus* and other genera. Microorganism such as *B. adolescentis* and *Parabacteroides distasonis* were more abundant in non-responders. In metastatic melanoma patients, taking **probiotics** in combination with PD-1 or CTLA-4 inhibitors showed no significant improvement in survival rate. Hence, the probiotic group alone cannot alter the tumor immune microenvironment or enhance the ICIs suggesting immune response varies between cancer type and patient conditions. Patients with RCC receiving both PD-1 and CTLA-4 inhibitors combined with probiotics showed longer PFS compared to the other groups without receiving probiotics (Dizman et al., 2022). This approach indicates, that in RCC patients, the ICI therapy is complimented by probiotics, which enhance the immune responses, improve microbiome composition, and modules the systemic immune function. These studies emphasize the role of bacterial taxa that can be involved in the modulation of immune responses and influence ICI efficacy.

2.3. Microbiome-based interventions

Microbiome-based interventions have uncovered the link between microbiome and ICI efficacy. Fluctuations in microbial communities influence the anti-tumor immune responses. Thus, microbiome-targeted strategies are explored to enhance immunotherapy-based outcomes. Interventions modulate the gut microbiota of patients show promising responses to ICIs and reduce cancer adverse effects (Kang and Cai, 2021). Several interventions are followed to enhance the efficacy of ICIs, fecal microbiota transplantation (FMT), pre and probiotics, antibiotics stewardship, dietary modifications, engineered microbiota, and personalized microbiome therapy. FMT is an effective strategy to enhance response to ICI therapy. However, only a few clinical trials are explored to study the impact of FMT during PD-1 immunotherapy. Recently, the Phase I trial checked for the safety and feasibility of FMT combined with PD-1 re-induction blockade treatment were revealed among 10 melanoma patients, two showed partial response, and one with complete response (Baruch et al., 2021). During FMT treatment a significant immune modulation is established by linking between immune cell infiltration and gene expression in the lamina propria of the gut and tumor microenvironment (TME). The transplantation enables the regaining of the microbiota in the gut and suitably enhances the immune landscape in TME. This reshaping of gut microbiota enables the body to respond to immunotherapy and promote the recruitment of immune cells by modulating gene expression. FMT also gains sensitivity to ICIs and ensures effective anti-tumor responses. Reports of an ongoing phase II clinical trial (NCT03341143) with FMT

revealed the combination of pembrolizumab on melanoma patients shows resistance to anti-PD-1 therapy (Clinicaltrials.gov). Therefore, these findings highlight the potential of FMT to enhance ICIs as a novel approach to anticancer treatment and the significant potential to overcome resistance and improve outcomes in cancer immunotherapy.

Probiotics such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, alter the gut microbiota composition, potentially offering health benefits. Meanwhile, probiotics have been reported for several health benefits and are used to treat GI disease and IBD. Recent studies with ICIs and a combination of probiotics have gained importance in cancer treatment. Reports have also revealed that there was no significant change in 158 melanoma patients undergoing ICI therapy supplemented with probiotics (Spencer et al., 2021). However, patients with RCC received bifidogenic bacterial supplements and dual ICI such as nivolumab and ipilimumab exhibited longer PFS.

Unlike FMT, Genetically engineered microbes also offer greater specificity to ICI-mediated therapy. To date, various bacterial strains have been genetically modified (attenuated, nutrient-deficient, and inducible) for ICI therapy. Strains such as *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Listeria*, and *Salmonella* (Taniguchi et al., 2016) have demonstrated antitumor effects through intravenous, intratumoral, or oral administration in preclinical models. Genetically engineered strains of *Salmonella* and *Clostridium* have an effective role in targeting tumors. They are used as effective carriers for delivering immune stimulants that delay tumor progression and metastasis (Chen et al., 2021). SYN1891, an engineered strain expresses the STING agonist cyclic adenosine diphosphate ribose (CADPR). This agonist stimulates IFN production and promotes antitumor effects. SYN1891 combined with atezolizumab for treating patients with advanced solid tumors are now in clinical trials to test their safety and efficacy. The genetically engineered *E. coli* Nissle 1917 strain colonizes tumors and converts ammonia into L-arginine directly within the tumor bed. This metabolic modulation of TME improves T-cell survival and enhances antitumor immunity. Injection of Nissle 1917 into mice intratumorally has shown elevated levels of intracellular L-arginine. Additionally have promoted CD4⁺ and CD8⁺ infiltration and synergized with anti-PD-L1 therapy to inhibit tumor growth (Luke et al., 2023). These findings highlight the potential of genetically engineered microbial strains to modulate the metabolism and immune responses within the TME, thereby improving the efficacy of immunotherapies like ICIs.

3. Nanotechnology in immuno-oncology

Oncology especially, cancer immunotherapy has been revolutionized significantly by nanotechnology, which involves the manipulation of materials at the molecular levels (Grewal et al., 2018; Invernici et al., 2011). The uniqueness of nanomaterials, in terms of their high surface area-to-volume ratio, nano range size, and manageable physicochemical characteristics, have enhanced the efficacy of cancer immunotherapies by improving target specificity and minimizing side effects (He et al., 2023; Jiang et al., 2022).

3.1. Nanoparticles for targeted drug delivery

Improving the efficacy of cancer immunotherapy with enhanced target specificity is one of the major challenges in cancer immunotherapy. In this aspect, nanoparticles provide versatile solutions by carrying and delivering cytokines, cytotoxic drugs, and immunomodulators, straight to the tumour microenvironment. Additionally, nanoparticle-based delivery systems can enhance dendritic cells and cytotoxic T cells uptake and activation boosting anti-tumour responses (Jiang et al., 2022).

3.1.1. Nanoparticles for delivery of immune checkpoint inhibitors

Recent advancements in nanoparticle technology have improved the efficiency of ICIs in cancer therapy. Pancreatic ductal adenocarcinoma, a

fatal cancer has poor response towards PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) inhibitors. Therefore, multiple drugs loaded in Cu₂MoS₄ nanoparticles were developed (Yao et al., 2024). These nanoparticles encapsulated a PD-L1 inhibitor BMS-1 and CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) inhibitor Plerixafor and were shown to promote activation of T-cells and macrophages to suppress pancreatic cancer in mouse KPC cells. Similarly, PLGA nanoparticles from macrophage membrane loaded with acoustic sensitizer IR780 were synthesized to overcome current cancer treatment limitations like tumour hypoxia, poor drug accumulation, and immune toxicity (Chen et al., 2024). These nanoparticles not only reduced progression and blocked metastasis of mammary cancer in 4T1 mice but also prohibited tumour recurrence. In another study, maleimide modified resiquimod prodrug nanoparticles were designed whose efficiency was found to be enhanced against subcutaneous tumour model of mice when combined with radiotherapy treatment (Sun et al., 2024).

3.1.2. Nanoparticles with antibodies

Nanoparticles are also being functionalized with a several antibodies to improve drug delivery and enhance therapeutic efficacy. These include antibodies against PD-1, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) and CD20.

In an ovarian cancer mouse model, the peritoneal metastasis was found to be suppressed significantly by nanohydrogel made up of carboxymethyl chitosan and loaded with paclitaxel and anti-PD-1 antibodies (α PD-1). This nanohydrogel was revealed to release drugs in a sustained manner (Liang et al., 2024). Melanoma, a type of skin cancer has limited treatment in the advanced stages. In this connection a mesoporous silica nanoparticle capped with polyethyleneimine and loaded with JQ1, a potent bromodomain family inhibitor and a small interfering RNA has been shown to target TGF- β , a double-edged sword known to act as a tumour suppressor in early stages and promote tumour progression in later stages. This nanoparticle significantly down-regulated PD-L1 and silenced TGF- β (Lucena-Sa'nchez et al., 2024).

Several receptors such as folate receptor, TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) receptor, integrin $\alpha\beta$ 3, or PD-L1 have been found to be overexpressed on cancer cell surface. This property has been utilized for making ligand-based targeting of the cancer cells through increasing tumour specificity and therapeutic efficacy. In this context,

nanoparticles linked with folate receptor targeting ligands have been developed which demonstrated better tumour control by enhanced delivery of ICIs like anti-PD-1 and anti-CTLA-4 antibodies (Cho et al., 2008; Choi et al., 2010; Huynh et al., 2010; Wang and Thanou, 2010).

EGFR is found to be overexpressed in several cancers, like colorectal and NSCLC, which makes it a potent target for monoclonal antibodies and nanoparticle-based delivery systems. A study in this context iRGD (internalizing RGD-a specialized peptide designed to enhance the targeting and penetration of therapeutic agents into tumour tissues)—EGFR nanobody recombinant protein conjugated with paclitaxel loaded silk fibroin nanoparticles were used to target EGFR overexpressing cancer cells in HeLa xenograft mouse model (Liu et al., 2016). In this connection, a PLGA-PEG nanoparticle formulation was developed with anti-EGFR antibodies and 5-fluorouracil (5-FU) for colorectal cancer. The nanoparticles showed improved cytotoxicity in EGFR-positive cells via increased drug delivery and cellular uptake (Bhattacharya, 2021). Similarly, doxorubicin was successfully delivered to triple-negative breast cancer cells by solid lipid nanoparticles loaded with dual-targeted anti-EGFR/CD44 aptamers. This showed increased effectiveness in targeting cancer cells and cytotoxicity. Another study showed the apoptosis/necrosis induction efficacy of anti-EGFR antibody coated gold nanoparticles for carrying the drug 5-fluorouracil to the colorectal cancer cells HCT-116 and HT-29 (Darabi et al., 2022).

HER2, expressed at low levels in normal cells, plays a critical role in cell survival, growth, and differentiation but overexpressed in certain cancers, especially in breast cancer (Cheng, 2024). Anti-HER2

antibodies have been used in several studies to target cancer cells. For instance, anti-HER2 antibodies conjugated chitosan nanoparticles were found to increase the delivery of doxorubicin in breast cancer cells (Naruphontjirakul and Viravaidya-Pasuwat, 2019). Further, dimeric HER2-specific affibodies demonstrated higher tumour targeting and radiosensitization when coupled with polydopamine/MnO₂/polydopamine nanoparticles encapsulating cisplatin (Wang et al., 2021). Another research showed that salinomycin loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles with anti-HER2 antibodies enhanced efficacy of tumour growth inhibition in breast cancer xenografts of mice (Li et al., 2017). Similarly, anti-HER-2 antibodies linked to solid lipid nanoparticles and gold nanoparticles were found to perform enhanced cancer cell targeting and apoptosis in HER2-positive breast cancer cells and melanoma cell respectively (Jeon et al., 2019; Souto et al., 2019).

CD20 is a predominant B-cell surface marker which plays important role in B-cell development, differentiation, and activation. It is a key target for antibody-based therapies treating B-cell malignancies (Dabkowska et al., 2024). In this context, salinomycin-loaded anti-CD20 aptamers lipid-polymer nanoparticles were developed by, which showed significant CD20⁺ melanoma stem cells targeting efficacy in mouse models (Zeng et al., 2018). Additionally, nanoparticle encapsulated with mTOR inhibitor AZD-2014 and anti-CD20 (rituximab) displayed increased cytotoxicity on B-cell lymphoma cells (Tang et al., 2018). In another interesting study nanoparticle containing humanized bispecific CD20 antibodies and PEGylated liposomal doxorubicin showed strategic targeting and cytotoxicity in vitro (Tang et al., 2018).

VISTA or V-domain Ig suppressor of T cell activation, a protein expressed on T cells and myeloid cells, plays major part in suppressing immune responses within the tumour microenvironment (Tagliamento et al., 2019). In this context, Fe₃O₄@TiO₂ nanoparticles were developed loaded with VISTA monoclonal antibodies and tested it for combination of sonodynamic and checkpoint therapy in pancreatic cancer. This resulted in tumour immunogenic cell death and recruitment of T-cell infiltration within the tumour microenvironment (Hong et al., 2024).

3.2. Nanotechnology-based modulation of immune responses

Nanotechnology modulates immune responses by targeting key immune cells such as dendritic cells (DCs) and tumour-associated macrophages (TAMs). Several nanoparticles have been engineered to stimulate immune responses to improve cancer treatment efficacy and overcome tumour-induced immunosuppression.

3.2.1. Dendritic cell activation and enhanced antigen presentation

DCs play critical role in stimulating T-cell mediated immune responses via antigen presentation. Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles, have particularly displayed great potential to enhance DC activation and antigen presentation. DCs showed efficient internalization of PLGA nanoparticles thus improving their antigen presentation ability ending with robust immune activation (Silva et al., 2015). In this context, relationship between the surface properties of PLGA nanoparticles and DCs activation were investigated (Barillet et al., 2019). Interestingly, DCs when exposed to PLGA nanoparticles, showed cytokine secretion via activation of mitogen-activated protein kinases (MAPKs). In another study, DCs exposed to PLGA nanoparticles coated polyethylenimine and polysaccharides from *Angelica sinensis* showed activation via JAK2/STAT3 pathway (Gu et al., 2022). Further there are several studies exploring nanoparticle-based DCs activation for immune modulation in cancer. In this context, mannose-labeled PLGA nanoparticles were used for enhancing antigen delivery to DCs in EG7 lymphoma tumour bearing PLGA nanoparticles in combination with conventional cancer therapies has been shown to synergistically boost anti-tumour immunity (Wi et al., 2020). For example, PLGA nanoparticles encapsulating 2,3-cGAMP, a STING (Stimulator of Interferon Genes) agonist, molecules that activate the STING pathway, resulting in recruiting DCs, stimulating uptake, and delivery of 2,3-cGAMP and

tumour antigens to DCs against fibrosarcoma (Wi et al., 2020).

3.2.2. Reprogramming tumour associated macrophages

Tumour associated macrophages (TAMs), typical immune cells present in solid tumour microenvironment promote angiogenesis, metastasis, and immunosuppression thus supporting cancer progression. Most TAMs adopt a M2-like phenotype, which help tumour growth and escape immune responses. Recent cancer therapeutic strategies aim to reprogram these to a classically activated phenotype called M1 that are tumour-suppressing (Noy and Pollard, 2014).

Further, association of nanomaterials with the TAM reprogramming therapy has increased the efficiency of the strategy via proper pharmacokinetic distribution, targeted delivery, and controlled release (Wei et al., 2022). One of the studies states, successful reprogramming of TAMs to M1 phenotype by nanoparticle based reactive oxygen species (ROS) photogeneration which displayed greater antigen presentation and T-cell-priming followed by antitumor effect in breast cancer and melanoma cell lines and animal models (Shi et al., 2018). Similarly, nanoparticles with regorafenib were shown to generate ROS and reprogram M2 to M1 when subjected to photo stimulation. This caused induction of immunogenic cell death of the tumour cells. In addition, this can reprogram M2 phenotype to M1 phenotype, thereby reversing the immunosuppression in tumour microenvironment (Wan et al., 2023). Further, Au@Fe nanorods were evidenced to induce TAM reprogramming by photothermal induction which enhanced tumour targeting in mouse model of 4T1 tumour (Du et al., 2023). In the same way, nanoparticles with macrophage membrane coating SD-208 (a TGF- β R1 kinase inhibitor) were synthesized which (Kim et al., 2024) along with anti-PD-1 antibody increased recruitment of cytotoxic T lymphocytes and M1 population in breast cancer bearing mouse model. Additionally, stanene-based nanosheets encapsulated with a small molecule anticancer drug β -Elemene demonstrated reprogramming M2 to M1 phenotype and higher anti-tumour effect in B16F10 melanomas (Kim et al., 2024). Furthermore, an amphiphilic cationic β -Cyclodextrin

nanoparticle carrying M2 macrophage-targeting peptide and colony stimulating factor-1 receptor siRNA showed efficient TAM reprogramming and tumour reduction in a subcutaneous prostate cancer mouse model (Sun et al., 2023). Fig. 1 shows TAMs and their reprogramming mechanisms by nanoparticles.

Nano-vaccines use lipid-based or polymeric nanoparticles to deliver tumour antigens and adjuvants to immune cells (Sun et al., 2023). These vaccines have established considerable success in clinical trials. For instance, Lipovaxin-MM (a multi-component DC targeted liposomal vaccine) showed potent anti-tumour responses in Phase I trial for malignant melanoma (Sun et al., 2023).

4. Synergistic potential of microbiome modulation and nanotechnology

The interplay between microbiota and nanoparticles (NPs) is an emerging domain in cancer therapy, using their distinct properties to improve therapeutic efficacy. Nanoparticles facilitate targeted drug delivery, improve bioavailability, and enable controlled release, while the human microbiome, especially tumor-associated bacteria, plays a crucial role in cancer progression and treatment responses. Modulating the microbiota may enhance immune responses, alter the tumor microenvironment, and possibly augment the effectiveness of both conventional and nanoparticle-based cancer therapies. Recent studies indicate that nanoparticles may preferentially engage with microbial communities associated with malignancies, either via direct medication delivery or by altering microbial metabolites. This method provides opportunities for personalized cancer treatments, diminishing tumor resistance and improving anti-tumor immune responses. Emerging research highlights the synergistic potential of nanotechnology and microbiome modulation in cancer immunotherapy. Nanotechnology offers innovative strategies for manipulating the microbiome-cancer interface, potentially improving cancer treatment efficacy (Song et al., 2019). It enables targeted delivery of immunomodulatory agents,

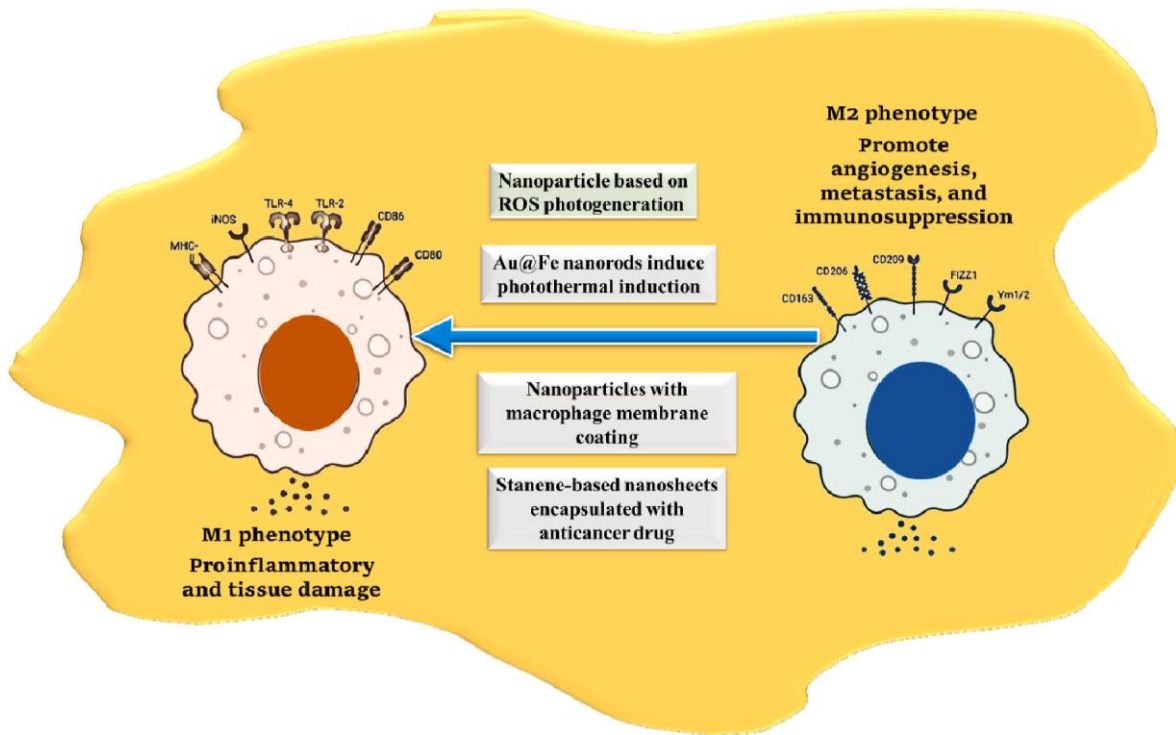


Fig. 1. Tumour-associated macrophages (TAMs) in the solid tumour microenvironment. TAMs, typically exhibiting an M2-like phenotype, promote tumour progression by supporting angiogenesis, metastasis, and immunosuppression. They secrete pro-angiogenic factors (e.g., VEGF), remodel the extracellular matrix (ECM), and suppress anti-tumour immune responses, facilitating cancer cell survival and immune evasion. Nanoparticles reprogram M2 to M1 phenotype and add-on the anticancer effect of drugs.

enhancing therapeutic benefits and overcoming challenges in conventional immunotherapy (Chauhan et al., 2021). Nanocarriers play multifaceted roles in combinatorial cancer immunotherapy, allowing for synergistic integration of multiple treatment strategies, including physical therapies, chemotherapy, and nucleic acid therapy (Pan et al., 2024). Furthermore, the combination of CRISPR technology and nanotechnology presents a promising approach for precision genome editing in cancer treatment. Nanoparticles can be engineered as vehicles for CRISPR tools, enabling targeted delivery to cancer cells while minimizing damage to healthy tissue. These advancements contribute significantly to the evolving landscape of cancer immunotherapy research.

4.1. Bacterial navigation and nanotechnology

The exceptional capabilities of individual bacteria to traverse intricate settings and surmount biological obstacles provide a substantial possibility in the advancing domain of immuno-oncology. Certain bacteria, unlike several manufactured nano- and microscale technologies, may actively move towards chemical gradients and inhabit hypoxic areas inside tumors, referred to as tumor-associated bacteria (TAB) (Cullin et al., 2021; Hatakeyama, 2004; Kunika et al., 2023). This occurrence has motivated researchers to create novel techniques for

improving nanoparticle delivery to tumors via bacterial attachment, enabling applications such as in vivo gene editing, oral cancer vaccines, and targeted medication administration. An innovative method utilizes the inherent physiology of *Bacillus coagulans*, a spore-forming probiotic bacteria, to facilitate in vivo nanoparticle synthesis for enhanced oral medication administration in colon cancer treatment (Song et al., 2019). The hydrophobic protein covering of the spores allows them to endure severe gastric conditions during germination in the intestines. Researchers enabled the self-assembly of nanoparticles by altering the spore surface to be hydrophilic before the removal of the covering. The conjugation of spores with deoxycholic or hyaluronic acid increased drug transport and mucoadhesion, leading to enhanced absorption and efficient tumor suppression in animal models relative to free medicines. The collective activity of microbial communities, including quorum sensing, may considerably improve nanoparticle dispersion, in addition to the activities of individual bacteria. This research emphasizes a technique derived from the collective behavior of magnetotactic bacteria (MTB) to produce convective flow, thus enhancing nanoparticle transport inside microchannels. The creation of a synthetic apparatus, the artificial bacterial flagellum (ABF), emulates this function, markedly improving nanoparticle mobility over diverse obstacles (Schuerle et al., 2019; Song et al., 2019; Wilhelm et al., 2016). The amalgamation of the human microbiota with nanotechnology in cancer treatments signifies a

Table 1
Nanoparticle-microbe synergies and their mechanisms in cancer therapy.

S. No	Nanoparticle/System	Microbe	Model System	Mechanism of Action	Reference
Metal-Based Nanoparticles					
1	Ag NPs	–	Mice, Sprague-Dawley rats	Exhibits bactericidal effects through ion leakage, generation of ROS, DNA damage, membrane perturbation, immune modulation, and disruption of gut microbiota	(Chen et al., 2017; Sohail et al., 2018; Williams et al., 2015)
2	TiO ₂ NPs	–	Sprague-Dawley rats, mice	Induces gut dysbiosis, disturbs metabolic profiles, disrupts mitochondrial function, increases serum lipopolysaccharides, affects gut-brain axis	(Chen et al., 2019; Zhang et al., 2020)
3	Fe@Fe ₃ O ₄ NPs conjugated with ginsenoside Rg3	–	Hepatocellular carcinoma	Alters gut microbiota composition to inhibit cancer development and metastasis	Ren et al. (2020)
Lipid and Advanced Delivery Systems					
4	Lipid-based NPs	–	Human, Mice	Modulation of gut microbiota, reduced Firmicutes/Bacteroidetes ratio, SCFA production	(Lee et al., 2020; Qi et al., 2017)
5	Quantum Dots (QDs)	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Solid tumors in living animals	Delivery system for imaging and therapy; selectively targets solid tumors in hypoxic regions	Liu et al. (2012)
6	Up-conversion nanorods	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>C. difficile</i>	Hypoxic tumors	Delivers imaging and photothermal ablation agents to tumor site	Luo et al. (2016)
Bacterial-Based Systems					
7	E. coli TOP10	<i>Escherichia coli</i>	CT26 tumor model	Promotes tumor elimination through targeted immune response via CD8 ⁺ T cells	Stern et al. (2015)
8	CD47-encoding E. coli	<i>Escherichia coli</i>	Syngeneic tumor model	Stimulates systemic tumor antigen-specific immune responses	Chowdhury et al. (2019)
9	Vibrio vulnificus flagellin B	<i>Salmonella typhimurium</i>	Mouse models	Suppresses tumor growth and metastasis via TLR4-mediated mechanisms	Zheng et al. (2017)
10	Clostridium novyi spores	–	Intratumoral injection in clinical trials	Utilizes spores to target tumors directly	Roberts et al. (2014)
Hybrid Drug-Delivery Systems					
11	Irinotecan-dextran hybrid	<i>F. nucleatum</i> , <i>C. butyricum</i>	Colorectal carcinoma	Targets <i>F. nucleatum</i> for lysis and delivers irinotecan to kill cancer cells	Zheng et al. (2019)
12	C3N ₄ -loaded bacteria	<i>Escherichia coli</i>	Tumor model	Generates cytotoxic NO from NO ₃ [–] under light irradiation	Zheng et al. (2018)
13	Xylan-Stearic Acid Conjugate	Probiotics	Colorectal Cancer Model	Delivers Capecitabine while modulating gut microbiota	Zheng et al. (2017)
Immunotherapy Approaches					
14	Vaccine strain (NY-ESO-1)	<i>Salmonella typhimurium</i>	Mouse models	Delivers NY-ESO-1 antigen via type III secretion	Nishikawa (2006)
15	Nanobodies targeting PD-L1/CTLA-4	Engineered probiotics	Syngeneic mouse models	Releases nanobodies targeting immune checkpoints	Gurbatri et al. (2020)
16	OMVs	Gram-negative bacteria	Established tumor models	Triggers antitumor cytokine production	Kim et al. (2017)
17	Bacterial membrane-coated nanoparticle	–	Melanoma/neuroblastoma models	Captures cancer neoantigens post-radiation therapy	Patel et al. (2019)
18	Functionalized OMVs	–	Mice bearing melanoma	Activates host immune response and delivers chemotherapeutic effects	Chen et al. (2020)

cutting-edge development in immuno-oncology, tackling the difficulties of delivering sufficient therapeutic dosages to tumor locations. Comprehending the intricate interactions among the microbiome, cancer, and nanotechnology may provide creative strategies that enhance the delivery of traditional nanoparticles, therefore refining cancer treatments for improved patient results. By using the potential of bacteria and their communities, researchers may develop advanced cancer medicines that use both the immune system and tailored delivery mechanisms.

4.2. Integrating nanotechnology and microbial insights

The integration of nanotechnology with microbial systems has led to diverse therapeutic approaches in cancer treatment, as summarized in Table 1, which presents various nanoparticle systems, their associated microbes, model systems, and specific mechanisms of action in cancer therapy. The use of nanoparticles (NPs) may synergistically influence the microbiota to improve cancer treatment through multiple pathways and mechanisms. Metal-based nanoparticles have shown significant therapeutic potential. Silver nanoparticles (Ag NPs), tested in mice and Sprague-Dawley rats, exhibit bactericidal effects through multiple mechanisms including ion leakage, ROS generation, DNA damage, membrane perturbation, immune modulation, and gut microbiota disruption (Chen et al., 2017; Sohail et al., 2018; Williams et al., 2015). TiO₂ NPs, also tested in Sprague-Dawley rats and mice, influence gut health by inducing dysbiosis, disturbing metabolic profiles, disrupting mitochondrial function, increasing serum lipopolysaccharides, and affecting the gut-brain axis (Chen et al., 2019; Zhang et al., 2020). CeO₂ NPs, recognized for their antioxidant qualities, alleviate mitochondrial stress and neutralize reactive oxygen species, thereby diminishing cancer risk by maintaining gut integrity and mitigating abnormalities in the gut-brain axis, however, they may also diminish beneficial short-chain fatty acids such as butyrate (Javed et al., 2020). In hepatocellular carcinoma models, Fe@Fe₃O₄ NPs conjugated with ginsenoside Rg3 have shown promise by altering gut microbiota composition, specifically boosting beneficial Bacteroidetes and Verrucomicrobia while reducing pathogenic Firmicutes (Ren et al., 2020).

Lipid-based nanoparticles, particularly those containing rosmarinic acids, influence the gut microbiota by altering the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, a modification linked to improved gut health and decreased cancer risk. These NPs facilitate the synthesis of short-chain fatty acids such as acetate, propionate, and butyrate, which have protective effects on the gastrointestinal tract and may mitigate tumor-promoting inflammation (Reis et al., 2016). These nanoparticles may indirectly influence cancer development and enhance the administration and effectiveness of anticancer medicines by modulating the gut microbiome. In advanced delivery approaches, Quantum Dots (QDs) combined with *Bifidobacterium bifidum* serve as effective delivery systems for imaging and therapy, specifically targeting solid tumors in hypoxic regions (Liu et al., 2012). Similarly, up-conversion nanorods working with *Bifidobacterium breve* and *C. difficile* effectively deliver imaging and photothermal ablation agents to hypoxic tumor sites (Luo et al., 2016). The bacterial-based systems show remarkable versatility, with *E. coli* TOP10 demonstrating the ability to promote tumor elimination in CT26 tumor models through targeted immune response via CD8⁺ T cells (Stern et al., 2015). CD47-encoding *E. coli* has shown promise in syngeneic tumor models by stimulating systemic tumor antigen-specific immune responses (Chowdhury et al., 2019). *Vibrio vulnificus* flagellin B, combined with *Salmonella typhimurium*, effectively suppresses tumor growth and metastasis in mouse models via TLR4-mediated mechanisms (Zheng et al., 2017). In clinical trials, *Clostridium novyi* spores have demonstrated direct tumor-targeting capabilities through intratumoral injection (Roberts et al., 2014).

The hybrid drug-delivery systems present innovative approaches, with the irinotecan-dextran hybrid working in conjunction with *F. nucleatum* and *C. butyricum* in colorectal carcinoma models to target *F.*

nucleatum for lysis while delivering irinotecan to cancer cells (Zheng et al., 2019). C3N4-loaded bacteria utilizing *E. coli* in tumor models generate cytotoxic NO under light irradiation (Zheng et al., 2018), while Xylan-Stearic Acid Conjugate working with probiotics effectively delivers Capecitabine while modulating gut microbiota in colorectal cancer models (Zheng et al., 2017).

In immunotherapy approaches, various systems demonstrate promising results. The vaccine strain utilizing *Salmonella typhimurium* delivers NY-ESO-1 antigen via type III secretion in mouse models (Nishikawa, 2006). Engineered probiotics releasing nanobodies targeting PD-L1/CTLA-4 show effectiveness in syngeneic mouse model (Gurbatri et al., 2020). Gram-negative bacteria-derived OMVs trigger antitumor cytokine production in established tumor models (Kim et al., 2017). Bacterial membrane-coated nanoparticles effectively capture cancer neoantigens post-radiation therapy in melanoma/neuroblastoma models (Patel et al., 2019), while functionalized OMVs activate host immune response and deliver chemotherapeutic effects in mice bearing melanoma (Chen et al., 2020). Advanced delivery systems have evolved to include innovative approaches using carbon nanotubes (CNTs). These materials provide novel methods for cancer treatment by physically engaging with bacterial cell walls and destroying biofilms, potentially enhancing cancer therapeutic efficiency and reducing inflammation (Amaral et al., 2022a, 2022b). In parallel developments, phase I/II trials with recombinant *Bifidobacterium longum* (APS001F) demonstrate another promising approach by boosting anticancer responses through immune system modulation. This synergistic combination of nanotechnology and microbiological agents offers several potential ways to improve cancer treatment effectiveness and specificity, warranting further clinical trials and investigation. Fig. 2 shows a comprehensive image of various mechanism of action of bacteria-mediated tumor targeting and nanomedicine delivery systems.

5. Challenges and future directions

The combination of microbiome modulation with nanotechnology introduces a new path towards cancer therapy through increased targeted drug delivery and immune modulation. Nevertheless, there are several issues that must be overcome before such a procedure is adopted in the clinic. Among those troubles are regulatory approval protocols, troubles associated with the complexity of scientific trial layout, biocompatibility evaluation, long-time period protection, scalability, and real-time tracking needs.

5.1. Issues with regulatory approval and clinical studies

Regulatory approvals via way of means of such our bodies because the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) want meticulous evaluation of protection, quality, and efficacy, especially in mixture healing procedures among microbiome modulation and nanotechnology. Because such therapies involve synthetic nanomaterial and complex ecosystems of biological interaction, the development of standardized protocols for preclinical and clinical studies poses a large hurdle. Moreover, clinical trial design for these treatments must accommodate inter-patient heterogeneity in the microbiome, which might modulate therapeutic effectiveness and hinder reproducibility among heterogeneous populations of patients. Lastly, few well-powered scientific researches systematically verify long-time period patient-particular consequences for most cancer types.

5.2. Issues with safety and biocompatibility

Despite encouraging anti-most cancers consequences in vitro and in vivo, the biocompatibility and long-time period protection of nanoparticle-primarily based totally microbiome remedies are in doubt. Nanoparticles can change microbial composition in a manner that may create off-target effects immunologic effects, affecting disease

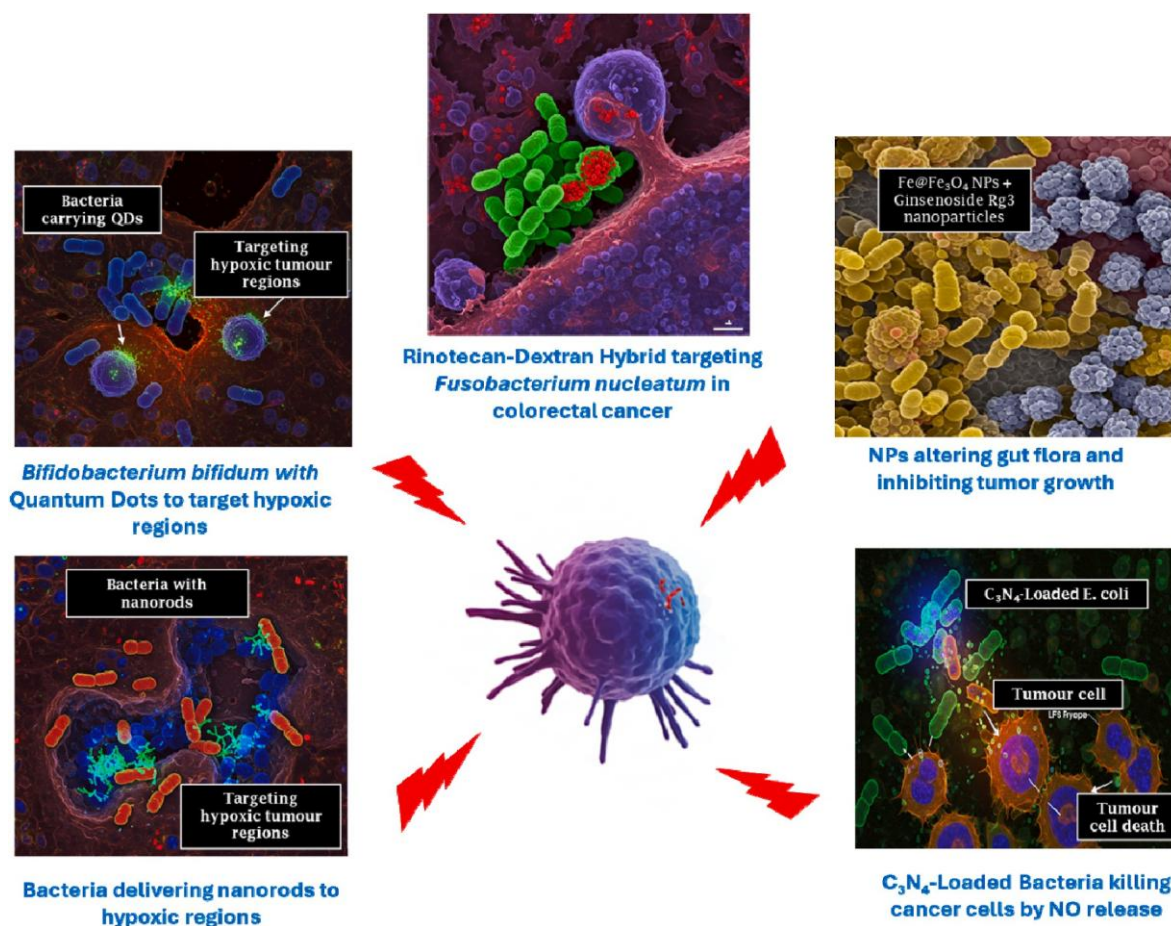


Fig. 2. Mechanism of action of bacteria-mediated tumour targeting and nanomedicine delivery systems.

progression. Furthermore, interaction between administered nanoparticles and the host microbiota is poorly understood, and incidental modulation of microbiome composition could interfere with therapeutic effects or trigger immunologic responses.

5.3. Issues with manufacturing and scalability

Translationally, the production of nanoparticles with reproducible shape, size, and surface properties at a mass level is a mammoth challenge. Such physical properties of the nanoparticles influence the reproducibility of the nano-bio interactions significantly, and even slight changes influence the treatment effectiveness and safety. Moreover, the price and intricacy of the manufacturing might also additionally restrict accessibility, and consequently the layout of latest manufacturing techniques to make sure scalability with keeping huge requirements is essential.

5.4. Optimization of drug delivery and monitoring in real time

Determination of the perfect dosage, drug management route, and nanoparticle biodistribution in microbiome-manipulated most cancers remedies is some other essential challenge. The intricacy of such treatments demands the availability of advanced methodologies for real-time monitoring of therapeutic responses. New technologies like nano-sensors and artificial intelligence (AI) predictive models may potentially enable patient-specific treatment optimization through real-time monitoring of drug interactions and alterations in the microbiome during the treatment. More research, however, needs to be performed to implement these methodologies in the clinical setting.

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 2024/2025

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 : Christelle MOUCHOUX

Un article en anglais vous a été envoyé.

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 : **Module Thérapeutiques Alternatives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE

DFASP1

UELC ACTUALITES DE LA PHARMACIE D'OFFICINE - 2

Année 2024/ 2025

Semestre printemps

Session initiale

**FASCICULE n° 1 – THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES
PHYTOTHERAPIE**

DUREE DE L'EPREUVE : 30 minutes comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 4 QROCs

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule n°1 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*

**Module Thérapeutiques Alternatives - Phytothérapie
S. Michalet**

Question 1

En phytothérapie on dit que l'activité du *totum* est supérieure à celle des fractions ou des composés isolés. Quels sont les éléments qui pourraient permettre d'expliquer cela ?

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Question 2

Citer 5 exemples de disciplines pouvant être rattachées aux études ethnopharmacologiques

[illegible]

Question 3

Qu'est-ce qu'un Médicament Traditionnel Amélioré (MTA) ?

[illegible]

Question 4

Citer 5 éléments obligatoires et spécifiques aux produits à base de plantes à mentionner dans un essai clinique randomisé selon la grille CONSORT

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 are no margins, text, or other markings on the paper.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Module Thérapeutiques Alternatives**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE

DFASP1

UELC ACTUALITES DE LA PHARMACIE D'OFFICINE - 2

Année 2024/ 2025

Semestre printemps

Session initiale

**FASCICULE n°2 - THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES
AROMATHERAPIE**

DUREE DE L'EPREUVE : 30 minutes comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

➤ 4 QROC

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule n°2 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*

**Module Thérapeutiques Alternatives - Aromathérapie
P. Evano**

Question n°1

Une étude clinique en double aveugle versus placebo chez 170 patients adultes a démontré les effets bénéfiques d'une huile essentielle (plus précisément un extrait standardisé breveté) sur la qualité du sommeil et la réduction de l'anxiété. Quelle est cette huile essentielle ? Donner son nom français et son nom latin, la partie distillée et les deux principales molécules présentes

Question n°2

Citez 2 huiles essentielles aux propriétés antivirales

Question n°3

Définir le terme "Biofilm" et citer une conséquence sur l'utilisation des antibiotiques. Préciser l'intérêt des huiles essentielles dans ce contexte.

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and extend across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Question n°4 :

Citez une huile essentielle ayant un intérêt dans les symptômes douloureux

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Cycle de Conférence**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE UELC Cycle de Conférence

Année 2023/ 2024

Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 30 minutes, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule comprend :

- 7 questions rédactionnelles

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 1 fascicule numéroté(s) de 1 à 5

UELC Cycle de conférence

Nom(s) du(des) responsable(s) : Christine Vinciguerra ; Anne Doléans-Jordheim

Question 1 : Q1 : Les poisons à travers les âges.

Q1-1 Citez les différentes origines des poisons, avec un exemple par origine

Q1-2 Retracer 3 événements historiques en lien avec les poisons à 3 périodes différentes de l'histoire : Antiquité / Moyen âge et Renaissance / Ere moderne.

Q2 : La distribution corporelle de l'eau : préciser les différences liées à l'âge et celles existants entre les hommes et les femmes. Comment s'expliquent-elles ?

Q3 : Une dépression périnatale se traduit par des signes chez la mère mais aussi chez l'enfant. Quels sont, chez ce dernier, les troubles qui peuvent être observés ?

Q4 : Quels sont les 2 mécanismes responsables d'interactions médicamenteuses ?

Q5 : Quel est l'intérêt d'associer le Ritonavir à d'autres principes actifs ? Quels sont les inconvénients ?

Q6 : Quelles sont les informations / éléments qui vous ont le plus marqué lors de la conférence sur le paludisme ?

NOM et Prénoms :

Epreuve de : **UELC « Economie de la Santé »**

Réservé au
Secrétariat

Epreuve de « UELC Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2024/2025

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend une question pour la partie « Systèmes de Santé »

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Partie « Systèmes de Santé » : une question (5 points)

Question 1 (5 points)

Un pharmacien se demande s'il va proposer à ses patients des entretiens dans le cadre du nouveau dispositif « Mon Bilan Prévention ». Avant de se décider, il se tourne vers vous, car il sait que vous connaissez bien les acteurs institutionnels du secteur santé. En effet, il souhaite savoir sur quels sites internet proposés par ces acteurs institutionnels, il pourra trouver des informations concernant la prévention et la promotion de la santé.

Indiquez-lui deux acteurs institutionnels qui proposent sur leurs sites des informations relatives à la prévention et à la promotion de la santé et expliquez-lui quels types d'informations il pourra trouver sur chacun de ces deux sites internet.

NOM et Prénoms :

Epreuve de : **UELC « Economie de la Santé »**

Réservé au
Secrétariat

Epreuve de « UELC Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2024/2025

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend une question pour la partie « Dépenses de santé »

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Partie « Dépenses de santé » : une question (5 points)

Quels sont les 4 principaux facteurs explicatifs de l'augmentation de la demande en santé en France ? (2 points) Pour chacun d'entre eux, précisez en 5 lignes, les conséquences en tant que futur pharmacien (3 points) en n'oubliant pas de faire le lien avec les cours dispensés par tous les enseignants de l'UELC.

NOM et Prénoms :

Epreuve de : **UELC « Economie de la Santé »**

Réservé au
Secrétariat

Epreuve de « UELC Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2024/2025

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend une question pour la partie « Offre de soins »

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Partie « Offre de soins » : une question (4 points)

Question 1 : Concernant l'offre de soins en France, quel est, selon vous, l'intérêt d'une offre coordonnée et quels sont les outils organisationnels disponibles permettant cette coordination ? Citez quelques exemples d'outils. (4 points)

NOM et Prénoms :

Epreuve de : **UELC « Economie de la Santé »**

Réservé au
Secrétariat

Epreuve de « UELC Economie de la Santé »

DFGSP 2 et 3 et DFASP 1

Année 2024/2025

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend deux questions pour la partie « Evaluations économiques »

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4

Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé

Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth

Partie « Evaluation économique » : deux questions (6 points)

Question 1 : Quels sont les différents types d'évaluation médico-économique ? Précisez leurs critères d'efficacité (2 points)

Question 2 : Une étude médico-économique comparant un traitement innovant à un traitement standard sur un horizon temporel de trois ans a permis d'obtenir les résultats suivants :

	T. standard			T. innovant		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Coût moyen (€)	5000	5000	5000	7000	5000	6000
Score d'utilité moyen	0.8	0.7	0.9	0.8	0.9	0.9

a-Tracez le diagramme des QALYs (0.5 point)

b-Déterminer le nombre de QALYs générés par chacune des stratégies de prise en charge. (1 point)

c-Calculer le ratio coût-efficacité incrémental (ICER) de la stratégie innovante par rapport à la stratégie Standard. Interprétez-le. (1.5 point)

d-Compte-tenu du ratio obtenu, adopteriez-vous la stratégie innovante ? Argumentez. (1 point)

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Physiologie

Note

Calculatrice autorisée

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

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés 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 d'électrocardiogramme (ECG) enregistré sur la dérivation II :



Question 1 : Le sujet est-il en rythme cardiaque sinusal ? Pourquoi ?

Question 2 : Quelle est la fréquence cardiaque avec un intervalle R-R de 820 ms (0,82 s) chez ce sujet ?

Question 3 : Décrivez les intérêts cliniques de la mesure ECG.

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 2024/ 2025

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 comporte 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Lars Jordheim

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Une séparation chromatographique est réalisée en chromatographie liquide à l'aide d'une colonne présentant les caractéristiques suivantes : longueur = 10 cm, diamètre interne = 2,1mm, granulométrie = 1,7 μ m, porosité = 75 %. La phase mobile est un mélange d'eau et d'acétonitrile dans les proportions 30/70, v/v. Le débit de phase mobile est de 0,4 mL/min.

QUESTION 1

Calculer le volume mort théorique de la colonne.

QUESTION 2

Calculer le temps mort dans ces conditions d'analyse.

Deux composés, M et P, présents dans un même échantillon sont séparés dans les conditions décrites ci-dessus. Les informations issues du chromatogramme pour les composés M et P sont données dans le tableau ci-dessous.

	Temps de rétention (min)	Largeur à mi-hauteur du pic chromatographique (min)
Composé M	2,10	0,16
Composé P	3,20	0,18

QUESTION 3

Calculer les facteurs de rétention pour les composés M et P.

QUESTION 4

Calculer l'efficacité de la colonne à partir des données du composé M.

QUESTION 5

Calculer la résolution entre les pics M et P, puis interprétez la valeur obtenue.

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

Note

Calculatrice autorisée

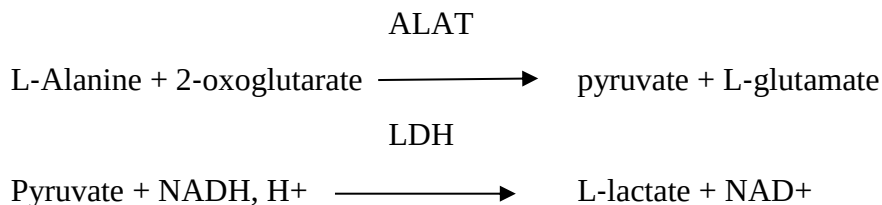
J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 8 pages numérotées de 1 à 8

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Karim Chikh

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

L'ALAT (alanine aminotransférase) catalyse la réaction entre la L-alanine et le 2-oxoglutarate. Le pyruvate formé est réduit par le NADH, H⁺, dans une réaction catalysée par la lactate-déshydrogénase (LDH), pour former du L-lactate et du NAD⁺. Le pyridoxal phosphate agit comme une coenzyme dans la transamination. Présent dans les réactifs, il garantit une activation enzymatique complète.



La vitesse initiale de formation du NAD⁺ est directement proportionnelle à l'activité catalytique de l'ALAT.

Mode opératoire :

Température : 37°C.

Introduire dans une cuve en quartz (trajet optique de 1 cm) :

Réactif A..... 1 mL

Sérum..... 0,05 mL

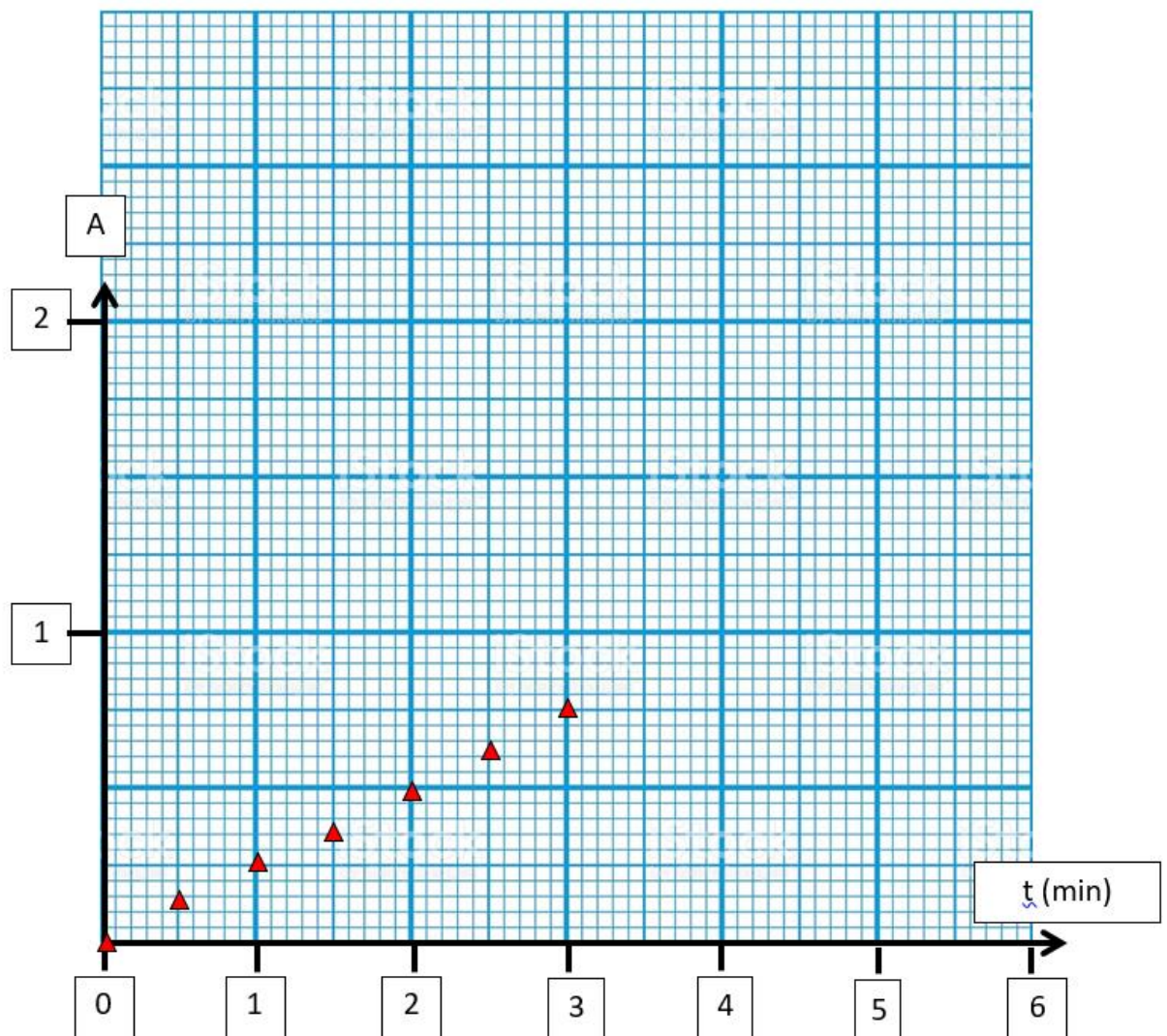
Après homogénéisation, le mélange est préincubé 3 min, puis la réaction est déclenchée par :

Réactif B.....0,45 mL

La mesure est obtenue par une lecture spectrophotométrique à 340 nm en cinétique avec des mesures toutes les 30 s pendant 3 minutes. Cette technique permet d'effectuer des mesures sur plasma pur de 0 à 700 UI/L (domaine de mesure).

Coefficient d'extinction molaire du NADH,H⁺ à 340 nm : 6300 M⁻¹.cm⁻¹, trajet optique = 1 cm

Pour le patient X, la mesure de la concentration d'activité ALAT effectuée sur du sérum pur (sans pré-dilution) donne les résultats ci-dessous :



Question 1

- Quels sont les composés présents dans le mélange des réactifs A et B ?
- Quelles sont les conditions liées à leur concentration ou concentration d'activité ?

Question 2 : D'après le graphique présentant les résultats, est-ce que la mesure de la concentration catalytique est valable selon ces conditions ?

Question 3 : Calculer la vitesse initiale en mol/L/min dans la cuve réactionnelle.

Question 4 : En déduire la concentration catalytique (en U/L et en nKat/L) de l'ALAT dans le sérum.

Question 5

La méthode est adaptée sur un automate équipé de cuves réactionnelles dont le trajet optique est de 0.5 cm et sur un temps de mesure de 30 secondes. Calculer le facteur F de multiplication de la variation d'absorbance par 30 s ($\Delta A/30$ s), permettant d'obtenir directement la concentration catalytique d'un sérum en U/L (sachant que le facteur de dilution du sérum dans le milieu réactionnel demeure inchangé).

Quelle est la valeur du facteur F' permettant d'obtenir les résultats en nkat/L ?

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session initiale

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée

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

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Magali Larger

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

D'après le RCP du médicament M, l'aire sous la courbe (concentration en fonction du temps) retrouvée après administration intraveineuse bolus d'une dose de 75 mg, est de 114,6 mg.h.L⁻¹.

Ce médicament M est administré chez un patient de 75 kg à la dose de 100 mg. L'équation des concentrations (mg/L) en fonction du temps (h) est :

$$C = 10e^{-0.18 \times t} - 14e^{-8.5 \times t}$$

Question 1 : Identifier la voie d'administration et le nombre de compartiments correspondant à cette cinétique chez ce patient.

Question 2 : Calculer l'aire sous la courbe obtenue après l'administration chez ce patient.

Question 3 : Calculer la clairance du médicament M chez ce patient.

Question 4 : Calculer la demi-vie d'élimination du médicament M chez ce patient.

Question 5 : Une deuxième administration de 100 mg est réalisée 12 heures après la 1^{ère} dose. En utilisant le principe de superposition, calculer la concentration obtenue 6 heures après l'administration de la 2^{ème} dose.

Question 6 : Suite à l'aggravation de l'état du patient, le médicament M doit être administré par perfusion intraveineuse. Calculer la vitesse de perfusion pour obtenir une concentration à l'équilibre de 10 mg/L.

Question 7 : Combien de temps devra-t-on perfuser le médicament pour obtenir une concentration supérieure ou égale à 5 mg/L ?

Question 8 : Calculer la concentration retrouvée 2 heures après la mise en place de la perfusion.

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 2024/ 2025

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 comporte 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Yohann Jourdy

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Une femme de 25 ans consulte son médecin traitant pour cause d'asthénie importante depuis plusieurs semaines. La patiente indique qu'elle se sent essoufflée. L'examen clinique retrouve une pâleur cutanéomuqueuse intense, une dyspnée et une tachycardie.

Un hémogramme lui est prescrit.

Sg Erythrocytes : 4,03 T/L

Sg Hémoglobine : 72 g/L

Sg Hématocrite : 25 %

Sg Leucocytes : 5,9 G/L

Sg Thrombocytes : 357 G/L

Formule leucocytaire (valeurs relatives) :

Polynucléaires neutrophiles : 0,71

Polynucléaires éosinophiles : 0,01

Polynucléaires basophiles : 0,00

Lymphocytes : 0,23

Monocytes : 0,05

Question 1 : Calculer les indices érythrocytaires et interpréter les résultats de l'hémogramme en précisant les valeurs usuelles.

Question 2 : A l'aide du contexte clinique et des résultats biologiques, vers quelle étiologie devrait s'orienter le médecin en première intention ?

Question 3 : Quel examen complémentaire doit être réalisé en priorité chez cette patiente pour orienter sur l'origine des anomalies observées ? Quel en serait le résultat attendu ?

Question 4 : Indiquer les modalités de prise en charge de cette pathologie ?

Afin d'anticiper un éventuel besoin transfusionnel, un groupage ABO-Rhésus est réalisé chez cette patiente. Les résultats suivants sont obtenus :

Réactif	Epreuve globulaire			Epreuve plasmatique		Anti-D
	Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Hématies A1	Hématies B	
Résultat	-	-	-	+	+	+

Question 5 : Donner le principe des épreuves globulaire et plasmatique. Interpréter le résultat de ce groupage. Donner les groupes sanguins des Concentrés de Globules rouges qui pourraient être transfusés à cette patiente.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Internat 4

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 1 (de 1 à 5)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice

Note

Calculatrice : autorisée

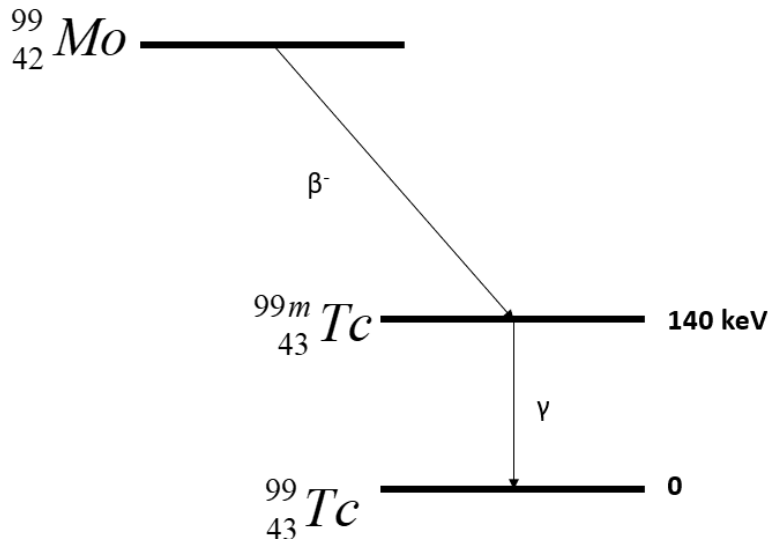
J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5 + tables statistiques.

Correcteur : E. Levigoureux

ENONCE

Le schéma de désintégration simplifié du $^{99}_{42}\text{Mo}$ en $^{99}_{43}\text{Tc}$ est le suivant :



On donne les valeurs suivantes :

masse des atomes $m_{^{99}_{42}\text{Mo}} = 98,9077119 \text{ u}$ et $m_{^{99}_{43}\text{Tc}} = 98,9062547 \text{ u}$

$1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$

constante d'Avogadro $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$.

QUESTION 1

Ecrire l'équation de désintégration de $^{99}_{42}\text{Mo}$ en $^{99}_{43}\text{Tc}$ (niveau fondamental) en précisant les particules et les rayonnements émis

QUESTION 2

Calculer l'énergie maximale emportée par la particule β^- .

QUESTION 3

Le générateur de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ est utilisé au quotidien en médecine nucléaire. A réception, il contient 4 GBq de ^{99}Mo dont la période vaut 66 h.

- Quelle est la masse de ^{99}Mo contenue dans le générateur à réception ?
- Quelle sera la masse de ^{99}Mo contenue dans le générateur 3 jours après la réception ?

QUESTION 4

Le ^{99m}Tc est un émetteur gamma dont l'énergie des photons émis vaut 140 keV.

- Quel(s) est (sont) les processus d'interactions de ces photons avec la matière ?
- Sachant que les tabliers plombés d'épaisseur 0,25 mm utilisés dans les services de médecine nucléaire atténuent de 40% les rayonnements γ émis par une source de ^{99m}Tc , calculer en cm^{-1} le coefficient linéaire d'atténuation du matériau utilisé pour confectionner ces tabliers.
- Quelle serait l'épaisseur, en mm, du même matériau nécessaire pour atténuer de 90% le rayonnement γ émis par une même source de ^{99m}Tc ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Internat 4*

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 5)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice

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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5 + tables statistiques.

Correcteur : MP. Gustin

ENONCE

Les 2 parties sont indépendantes.

PARTIE A

Dans le cadre d'un essai clinique bien mené, l'efficacité de deux traitements antihypertenseurs (T1 et T2) est comparée. Les différences de pression artérielle (PA) après – avant traitement (exprimées en mmHg) sont calculées pour les patients des deux groupes. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

	n	$\sum d$	$\sum d^2$
Traitement T1	50	-790,0	14130,4
Traitement T2	50	-955,0	21145,7

QUESTION

Peut-on dire que le traitement T1 a une efficacité **moins variable** que le traitement T2 ? Pour conclure, vous prendrez un risque d'erreur de 5% ?

PARTIE B

Un groupe de 30 sujets souffrant de dépression a suivi une thérapie comportementale d'acceptation et d'engagement (ACT). Au bout de 6 mois de traitement, on observe, chez certains sujets, une diminution de l'état dépressif. Les résultats sont décrits ci-dessous :

Sujet	Diminution	Sujet	Diminution	Sujet	Diminution
1	oui	11	oui	21	oui
2	non	12	oui	22	oui
3	oui	13	oui	23	non
4	oui	14	oui	24	non
5	non	15	oui	25	oui
6	non	16	oui	26	oui
7	oui	17	non	27	oui
8	non	18	oui	28	oui
9	oui	19	oui	29	oui
10	non	20	oui	30	non

QUESTION 1

Estimez ponctuellement et par intervalle de confiance à 95% la probabilité pour un sujet (issu de la population dont ce groupe de patients est représentatif) de présenter une diminution de l'état dépressif après les 6 mois de traitement par ACT.

QUESTION 2

Pour répondre à la question suivante : "**La proportion de sujets avec diminution de l'état dépressif à 6 mois est-elle significativement différente de la proportion que l'on aurait pu observer par hasard ? Vous conclurez en prenant un risque de 5%**", ne faites pas le test statistique mais donnez juste :

- la formule et les valeurs numériques qui permettent de calculer la valeur observée prise par la statistique du test qui permet de répondre à la question
- la valeur seuil lue dans la table

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Internat 4*

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 3 (de 1 à 5)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice

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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5 + tables statistiques.

Correcteur : M. Bolon Larger

ENONCE

Un antibiotique est administré à la dose de 1000 mg par voie orale. Les concentrations plasmatiques en fonction du temps sont données dans le tableau ci-dessous. La cinétique suit un modèle à un compartiment.

Temps (h)	Concentration (mg/L)
1	3,4
4	8,8
10	9,3
24	3,3

QUESTION 1

Déterminer l'équation de la courbe concentration en fonction du temps.

QUESTION 2

Déterminer le temps de retard (lag time).

QUESTION 3

Calculer T_{max}

QUESTION 4

Déterminer la biodisponibilité absolue de l'antibiotique, sachant qu'après administration par IV bolus du même antibiotique à la dose de 500 mg, les concentrations plasmatiques retrouvées 6 heures et 12 heures après l'injection sont de 38,4 et 21,1 mg/L, respectivement.

QUESTION 5

Calculer la clairance totale après administration orale.

QUESTION 6

Calculer le volume de distribution après administration orale.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC Internat 4

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 4 (de 1 à 5)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice

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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5 + tables statistiques.

Correcteur : A. Janin

ENONCE

Madame G, 32 ans, vient aux urgences de l'hôpital un dimanche soir pour des diarrhées aiguës. Cette patiente rentre de son voyage de noces pendant lequel elle a passé 3 semaines en Inde.

L'examen clinique rapporte un signe du pli cutané très positif et une hyperventilation. Le médecin urgentiste demande un ionogramme urinaire et sanguin ainsi que l'analyse des gaz du sang.

Le médecin prescrit alors un bilan biologique sanguin et urinaire.

Bilan sanguin

Aspect Clair, Limpide	
PI Sodium	142 mmol/L
PI Potassium	2,4 mmol/L
PI Chlore	113 mmol/L
PI Bicarbonates	17 mmol/L
PI Calcium	2,70 mmol/L
Se Protéines	84 g/L
Se Albumine	52 g/L
PI Urée	17,1 mmol/L
PI Créatinine	120 µmol/L

Clairance rénale de la créatinine : 50 mL/min/1,73m²

Gaz du sang

SgA pH	7,20
SgA pCO ₂	28 mmHg
SgA pO ₂	104 mmHg

Bilan urinaire

Diurèse	500 mL
Sodium	7 mmol/24h
Potassium	9 mmol/24h

QUESTION 1

Existe-t-il un trouble de l'hydratation et si oui lequel ? Argumentez avec les signes cliniques et biologiques.

QUESTION 2

Existe-t-il un désordre acido-basique ? Si oui, le(s)quel(s) ? Justifiez avec les signes cliniques et biologiques.

QUESTION 3

Interprétez les valeurs de la kaliémie et de la kaliurie. Quelle est la physiopathologie des anomalies observées ?

QUESTION 4

Interprétez les résultats du bilan rénal.

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE UELC INTERNAT 4

4^{ème} année
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

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

JEU DE QUESTIONS A

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule comprend :

➤ 9 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 5 pages numérotées de 1 à 5.

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules + tables statistiques

UELC Internat 4

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 : Quelle(s) anomalie(s) cytologique(s) peut-on observer lors d'un syndrome myélodysplasique ?

- A. Présence de polynucléaires hyposegmentés
- B. Présence de schizocytes
- C. Présence de sidéroblastes
- D. Présence de corps de Jolly
- E. Anomalies de segmentation du noyau des mégacaryocytes

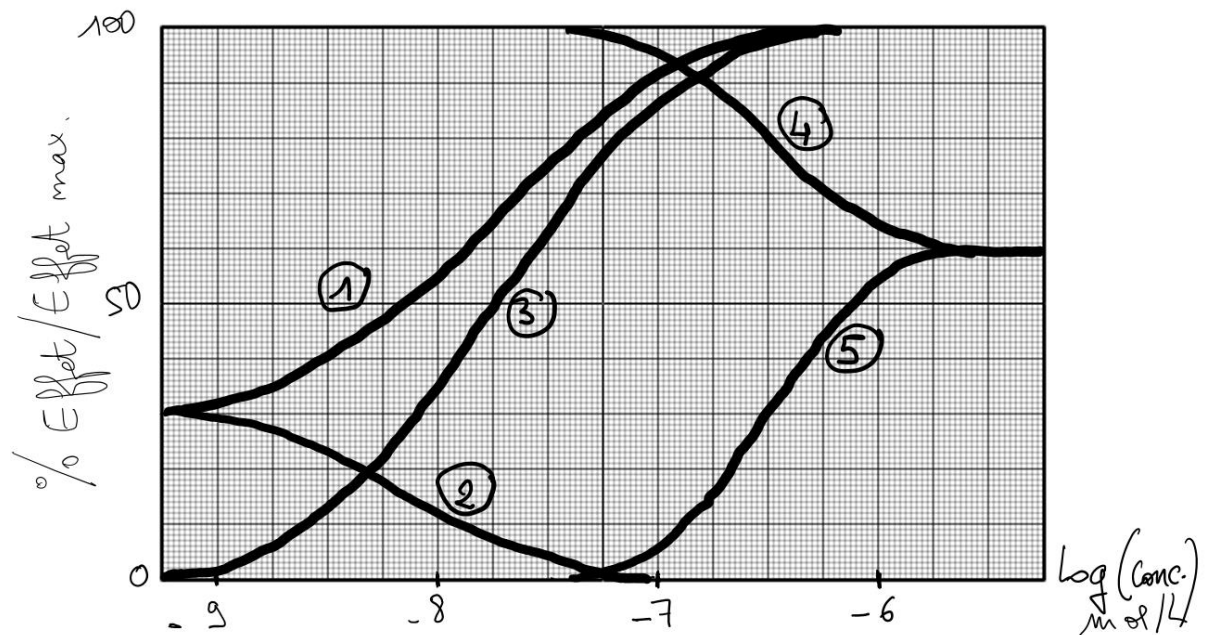
QCM 3 : Concernant l'extraction liquide-liquide, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. La distribution quantitative (la quantité dans chaque solvant) de l'analyte entre les deux phases dépend des volumes des deux solvants
- B. Le solvant dans lequel l'analyte d'intérêt a la meilleure solubilité constitue la phase inférieure
- C. L'analyte d'intérêt est toujours plus soluble dans le solvant d'extraction
- D. Le rendement d'une extraction à plusieurs étages peut être supérieur à 100%
- E. Le solvant d'extraction est toujours un solvant organique

QCM 4 : A propos de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), quelle(s) est(sont) la(es) réponse(s) exacte(s) ?

- A. C'est un syndrome lymphoprolifératif sans blocage de maturation
- B. Les lymphocytes pathologiques expriment très fortement une protéine anti-apoptotique
- C. Les lymphocytes de la LLC sont des cellules de grande taille, à chromatine fine et au cytoplasme basophile
- D. Le score de Matutes est indispensable pour établir le pronostic de la maladie
- E. L'allogreffe de moelle osseuse est une option thérapeutique proposée aux patients de moins de 65 ans

QCM 5 :



La figure présente 5 courbes effets-dose obtenues en faisant varier la concentration de 5 molécules appelées 1 à 5.

Indiquez la ou les réponse(s) exacte(s)

- A. La courbe 5 est obtenue avec des concentrations croissantes d'un agoniste partiel.
- B. La courbe 4 peut être obtenue avec 1 $\mu\text{mol/L}$ de la molécule produisant la courbe 3 puis en ajoutant la molécule de la courbe 5 en concentration croissante
- C. La courbe 2 peut être obtenue avec 0,32 $\mu\text{mol/L}$ de la molécule produisant la courbe 5 puis en ajoutant des concentrations croissantes d'un antagoniste compétitif
- D. La courbe 2 peut être obtenue avec la CE50 de la molécule produisant la courbe 5 puis en ajoutant des concentrations croissantes d'un antagoniste non compétitif
- E. La courbe 1 peut être obtenue avec 0,32 $\mu\text{mol/L}$ de la molécule produisant la courbe 5 puis en ajoutant des concentrations croissantes de la molécule produisant la courbe 3

QCM 6 : Un substrat S et son enzyme E présentent les caractéristiques suivantes : $K_m = 2 \text{ mmol/L}$ et $V_{\text{max}} = 100 \text{ } \mu\text{mol/L/min}$. En présence d'un inhibiteur I, les caractéristiques du couple enzyme-substrat deviennent les suivantes : $K_m \text{ apparent} = 4 \text{ mmol/L}$ et $V_{\text{max}} \text{ apparent} = 100 \text{ } \mu\text{mol/L/min}$.

Indiquez la ou les réponse(s) exacte(s)

- A. L'inhibiteur I est compétitif.
- B. L'inhibiteur est non compétitif
- C. L'inhibiteur est incompétitif
- D. Le pourcentage d'inhibition diminuera si on augmente la concentration en substrat
- E. Le pourcentage d'inhibition restera identique si on augmente la concentration en substrat

QCM 7 : M G. 69 ans, ayant des antécédents d'alcoolisme est amené aux urgences par sa femme. Il présente en effet une très forte fièvre (39,5°C), d'apparition assez brutale et semble confus. A l'auscultation, les bruits du cœur apparaissent réguliers mais le médecin met en évidence une raideur de nuque. Une ponction lombaire est réalisée. Les premiers résultats sont les suivants :

- Liquide trouble
- 3300 éléments/ μ L dont 96% de PNN
- Protéïnorachie = 2,1 g/L et glycorachie = 0,1 mmol/L

A l'examen direct, des coques à Gram positif (diplocoques) sont mis en évidence

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- A. Cette méningite sera à déclarer à l'ARS
- B. Un traitement par cefotaxime ou ceftriaxone doit être initié
- C. Compte tenu de la forte réaction immunologique, un traitement par corticothérapie IV est strictement contre-indiqué
- D. Un prélèvement urinaire permettra de mettre en évidence la porte d'entrée
- E. Après culture sur gélose au sang, la bactérie responsable de cette pathologie pourra présenter une hémolyse alpha

QCM 8 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. un acide est une espèce chimique capable de libérer un proton
- B. Si on mélange de l'acide citrique et de l'hydroxyde de potassium dans de l'eau déionisée, il se produit une réaction acide-base
- C. La formule pour calculer le pH d'une base à comportement faible seule en solution est : $\text{pH} = 7 + 0,5(\text{pK}_a + \log C)$
- D. La formule pour déterminer le comportement d'un acide seul en solution aqueuse est : $\text{pK}_a + \log C$
- E. Si on mélange de l'acide lactique et de l'acide chlorhydrique dans de l'eau déionisée, il se produit une réaction acide/base.

QCM 9 : M. Z, 24 ans est hospitalisé pour une méningite à méningocoque. Au cours de son examen clinique, le médecin observe un purpura cutané. Un bilan de coagulation réalisé en urgence montre les résultats suivants /

- Pl Temps de céphaline avec activateur : 48 sec (témoin à 30 sec)
- Pl Activité du complexe prothrombinique : 97 %
- Pl Fibrinogène : 0,7 g/L

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- A. Ce bilan est compatible avec un diagnostic de CIVD
- B. Ce bilan est compatible avec un diagnostic d'insuffisance hépatique
- C. Parmi les examens complémentaires à demander, le dosage de FVIII doit se faire en urgence
- D. Parmi les examens complémentaires à demander, la numération plaquettaire doit se faire en urgence
- E. Parmi les examens complémentaires à demander, le dosage de D-dimères ou PDF doit se faire en urgence

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE UELC INTERNAT 4

4^{ème} année
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

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

JEU DE QUESTIONS B

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule comprend :

➤ 9 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 5 pages numérotées de 1 à 5

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules + tables statistiques

UELC Internat 4

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 l'extraction liquide-liquide, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. La distribution quantitative (la quantité dans chaque solvant) de l'analyte entre les deux phases dépend des volumes des deux solvants
- B. Le solvant dans lequel l'analyte d'intérêt a la meilleure solubilité constitue la phase inférieure
- C. L'analyte d'intérêt est toujours plus soluble dans le solvant d'extraction
- D. Le rendement d'une extraction à plusieurs étages peut être supérieur à 100%
- E. Le solvant d'extraction est toujours un solvant organique

QCM 3 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. un acide est une espèce chimique capable de libérer un proton
- B. Si on mélange de l'acide citrique et de l'hydroxyde de potassium dans de l'eau déionisée, il se produit une réaction acide-base
- C. La formule pour calculer le pH d'une base à comportement faible seule en solution est : $\text{pH} = 7 + 0,5(\text{pK}_a + \log C)$
- D. La formule pour déterminer le comportement d'un acide seul en solution aqueuse est : $\text{pK}_a + \log C$
- E. Si on mélange de l'acide lactique et de l'acide chlorhydrique dans de l'eau déionisée, il se produit une réaction acide/base.

QCM 4 : Quelle(s) anomalie(s) cytologique(s) peut-on observer lors d'un syndrome myélodysplasique ?

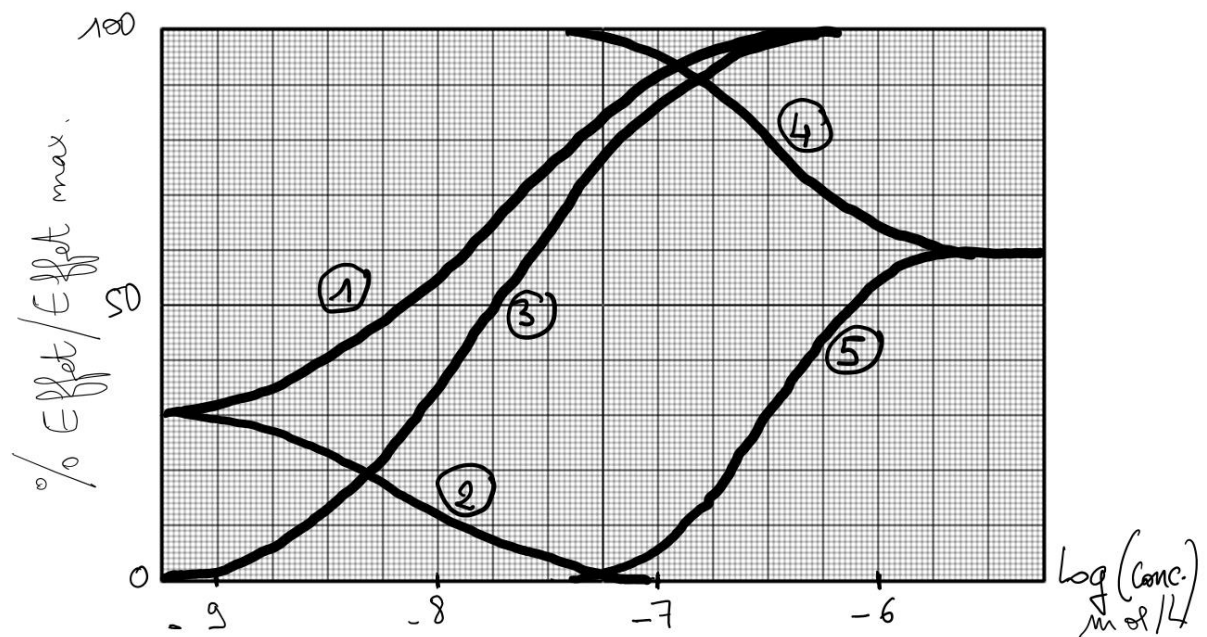
- A. Présence de polynucléaires hyposegmentés
- B. Présence de schizocytes
- C. Présence de sidéroblastes
- D. Présence de corps de Jolly
- E. Anomalies de segmentation du noyau des mégacaryocytes

QCM 5 : Un substrat S et son enzyme E présentent les caractéristiques suivantes : $K_m = 2 \text{ mmol/L}$ et $V_{max} = 100 \text{ } \mu\text{mol/L/min}$. En présence d'un inhibiteur I, les caractéristiques du couple enzyme-substrat deviennent les suivantes : $K_m \text{ apparent} = 4 \text{ mmol/L}$ et $V_{max} \text{ apparent} = 100 \text{ } \mu\text{mol/L/min}$.

Indiquez la ou les réponse(s) exacte(s)

- A. L'inhibiteur I est compétitif.
- B. L'inhibiteur est non compétitif
- C. L'inhibiteur est incompétitif
- D. Le pourcentage d'inhibition diminuera si on augmente la concentration en substrat
- E. Le pourcentage d'inhibition restera identique si on augmente la concentration en substrat

QCM 6 :



La figure présente 5 courbes effets-dose obtenues en faisant varier la concentration de 5 molécules appelées 1 à 5.

Indiquez la ou les réponse(s) exacte(s)

- A. La courbe 5 est obtenue avec des concentrations croissantes d'un agoniste partiel.
- B. La courbe 4 peut être obtenue avec $1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ de la molécule produisant la courbe 3 puis en ajoutant la molécule de la courbe 5 en concentration croissante
- C. La courbe 2 peut être obtenue avec $0,32 \text{ } \mu\text{mol/L}$ de la molécule produisant la courbe 5 puis en ajoutant des concentrations croissantes d'un antagoniste compétitif
- D. La courbe 2 peut être obtenue avec la CE_{50} de la molécule produisant la courbe 5 puis en ajoutant des concentrations croissantes d'un antagoniste non compétitif
- E. La courbe 1 peut être obtenue avec $0,32 \text{ } \mu\text{mol/L}$ de la molécule produisant la courbe 5 puis en ajoutant des concentrations croissantes de la molécule produisant la courbe 3

QCM 7 : A propos de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), quelle(s) est(sont) la(es) réponse(s) exacte(s) ?

- A. C'est un syndrome lymphoprolifératif sans blocage de maturation
- B. Les lymphocytes pathologiques expriment très fortement une protéine anti-apoptotique
- C. Les lymphocytes de la LLC sont des cellules de grande taille, à chromatine fine et au cytoplasme basophile
- D. Le score de Matutes est indispensable pour établir le pronostic de la maladie
- E. L'allogreffe de moelle osseuse est une option thérapeutique proposée aux patients de moins de 65 ans

QCM 8 : M. Z, 24 ans est hospitalisé pour une méningite à méningocoque. Au cours de son examen clinique, le médecin observe un purpura cutané. Un bilan de coagulation réalisé en urgence montre les résultats suivants /

- Pl Temps de céphaline avec activateur : 48 sec (témoin à 30 sec)
- Pl Activité du complexe prothrombinique : 97 %
- Pl Fibrinogène : 0,7 g/L

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- A. Ce bilan est compatible avec un diagnostic de CIVD
- B. Ce bilan est compatible avec un diagnostic d'insuffisance hépatique
- C. Parmi les examens complémentaires à demander, le dosage de FVIII doit se faire en urgence
- D. Parmi les examens complémentaires à demander, la numération plaquettaire doit se faire en urgence
- E. Parmi les examens complémentaires à demander, le dosage de D-dimères ou PDF doit se faire en urgence

QCM 9 : M G. 69 ans, ayant des antécédents d'alcoolisme est amené aux urgences par sa femme. Il présente en effet une très forte fièvre (39,5°C), d'apparition assez brutale et semble confus. A l'auscultation, les bruits du cœur apparaissent réguliers mais le médecin met en évidence une raideur de nuque. Une ponction lombaire est réalisée. Les premiers résultats sont les suivants :

- Liquide trouble
- 3300 éléments/ μ L dont 96% de PNN
- Protéinorachie = 2,1 g/L et glycorachie = 0,1 mmol/L

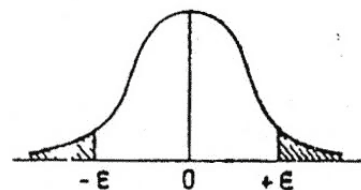
A l'examen direct, des coques à Gram positif (diplocoques) sont mis en évidence

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

- A. Cette méningite sera à déclarer à l'ARS
- B. Un traitement par cefotaxime ou ceftriaxone doit être initié
- C. Compte tenu de la forte réaction immunologique, un traitement par corticothérapie IV est strictement contre-indiqué
- D. Un prélèvement urinaire permettra de mettre en évidence la porte d'entrée
- E. Après culture sur gélose au sang, la bactérie responsable de cette pathologie pourra présenter une hémolyse alpha

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 $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$.

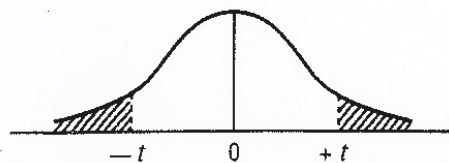
Table pour les petites valeurs de la probabilité.

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.).



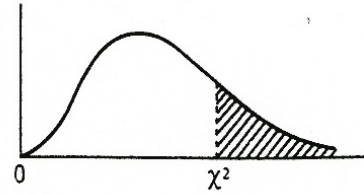
d.d.l. \ α	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	0,727	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.).



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

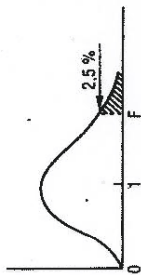
Exemple : avec d.d.l. = 3, pour $\chi^2 = 0,584$ la probabilité est $\alpha = 0,90$.

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 .



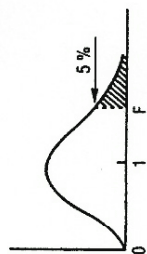
$l_A \backslash l_B$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647.8	799.5	864.2	899.6	921.8	937.1	948.2	956.7	963.3
2	38.51	39.00	39.17	39.25	39.30	39.33	39.36	39.37	39.39
3	17.44	16.04	15.44	15.10	14.88	14.73	14.62	14.54	14.47
4	12.22	10.65	9.98	9.60	9.36	9.20	9.07	8.98	8.90
5	10.01	8.43	7.76	7.39	7.15	6.98	6.85	6.76	6.68
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.

$l_A \backslash l_B$	1	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	1018
2	39.40	39.41	39.43	39.45	39.46	39.46	39.47	39.48	39.49	39.50	39.50
3	14.42	14.34	14.25	14.17	14.12	14.08	14.04	13.99	13.95	13.90	13.90
4	8.84	8.75	8.66	8.56	8.51	8.46	8.41	8.36	8.31	8.26	8.26
5	6.62	6.52	6.43	6.33	6.28	6.23	6.18	6.12	6.07	6.02	6.02
6	5.46	5.37	5.27	5.17	5.12	5.07	5.01	4.96	4.90	4.85	4.85
7	4.76	4.67	4.57	4.47	4.42	4.36	4.31	4.25	4.20	4.14	4.14
8	4.30	4.20	4.10	4.00	3.95	3.89	3.84	3.78	3.73	3.67	3.67
9	3.96	3.87	3.77	3.67	3.61	3.56	3.51	3.45	3.39	3.33	3.33
10	3.72	3.62	3.52	3.42	3.37	3.31	3.26	3.20	3.14	3.08	3.08
11	3.53	3.43	3.33	3.23	3.17	3.12	3.06	3.00	2.94	2.88	2.88
12	3.37	3.28	3.18	3.07	3.02	2.96	2.91	2.85	2.79	2.72	2.72
13	3.25	3.15	3.05	2.95	2.89	2.84	2.78	2.72	2.66	2.60	2.60
14	3.15	3.05	2.95	2.84	2.79	2.73	2.67	2.61	2.55	2.49	2.49
15	3.06	2.96	2.86	2.76	2.70	2.64	2.59	2.52	2.46	2.40	2.40
16	2.99	2.89	2.79	2.68	2.63	2.57	2.51	2.45	2.38	2.32	2.32
17	2.92	2.82	2.72	2.62	2.56	2.50	2.44	2.38	2.32	2.25	2.25
18	2.87	2.77	2.67	2.56	2.50	2.44	2.38	2.32	2.26	2.19	2.19
19	2.82	2.72	2.62	2.51	2.45	2.39	2.33	2.27	2.20	2.13	2.13
20	2.77	2.68	2.57	2.46	2.41	2.35	2.29	2.22	2.16	2.09	2.09
21	2.73	2.64	2.53	2.42	2.37	2.31	2.25	2.18	2.11	2.04	2.04
22	2.70	2.60	2.50	2.39	2.33	2.27	2.21	2.14	2.08	2.00	2.00
23	2.67	2.57	2.47	2.36	2.30	2.24	2.18	2.11	2.04	1.97	1.97
24	2.64	2.54	2.44	2.33	2.27	2.21	2.15	2.08	2.01	1.94	1.94
25	2.61	2.51	2.41	2.30	2.24	2.18	2.12	2.05	1.98	1.91	1.91
26	2.59	2.49	2.39	2.28	2.22	2.16	2.09	2.03	1.95	1.88	1.88
27	2.57	2.47	2.36	2.25	2.19	2.13	2.07	2.00	1.93	1.85	1.85
28	2.55	2.45	2.34	2.23	2.17	2.11	2.05	1.98	1.91	1.83	1.83
29	2.53	2.43	2.32	2.21	2.15	2.09	2.03	1.96	1.89	1.81	1.81
30	2.51	2.41	2.31	2.20	2.14	2.07	2.01	1.94	1.87	1.79	1.79
40	2.39	2.29	2.18	2.07	2.01	1.94	1.88	1.81	1.74	1.64	1.64
60	2.27	2.17	2.06	1.94	1.88	1.82	1.74	1.67	1.58	1.48	1.48
120	2.16	2.05	1.94	1.82	1.76	1.69	1.61	1.53	1.43	1.31	1.31
∞	2.05	1.94	1.83	1.71	1.64	1.57	1.48	1.39	1.27	1.00	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

La valeur cherchée F'_{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 $F'_{10} = 3,22$.

(*) 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	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

NOM et Prénoms :
(En caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC Passerelle** :

N° de **PLACE** :

EPREUVE DE UELC Passerelle

DFASP2
Année 2024 / 2025

Semestre de printemps
Session initiale

UN SEUL FASCICULE

DUREE DE L'EPREUVE : **1h30**

Ce fascicule comprend :
8 QROC de la partie Thérapeutique (coef 0,6)
1 question de la partie Législation pharmaceutique (coef 0,2)
1 question de la partie Aromathérapie / Phytothérapie (coef 0,1)
1 question de la partie Nutrition (coef 0,1)

Note

Calculatrice : **non autorisée**
Aucun document autorisé

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait **12 pages** numérotées de 1 à 12*

UELC Passerelle
Nom du responsable enseignant : Céline Prunet-Spano

Correcteurs de la partie Thérapeutique : Pauline Loubert Bajas et Vincent Lescure
Correctrice de la partie Législation pharmaceutique : Valérie Siranyan
Correctrice de la partie Nutrition : Emilie Blond
Correcteur de la partie Phytothérapie / Aromathérapie : Serge Michalet

Partie Thérapeutique :

Cas 1: Monsieur G., vient chercher son traitement avec l'ordonnance ci-dessous.

Vous consultez votre logiciel :

Mr G, 77 ans ; Poids : 74,7kg ; Taille 171 cm ; IMC 25,5kg/m²

Créatinine = 183 µmol/L ; DFG_{Ge} = 30 mL/min/1,73m²

Historique (identique depuis plusieurs mois) : irbesartan 300 mg, amlodipine 10 mg, sotalol 160 mg, hydrochlorothiazide 25 mg, simvastatine 10 mg, dabigatran 150 mg

Dr F

Gériatre

LYON

Mr G, 77 ans

Irbesartan 300 mg = 1 matin

Amlodipine 10 mg = 1 matin

Sotalol 160 mg = 1 matin et soir

Hydrochlorothiazide 25 mg = 1 matin

Simvastatine 10 mg = 1 soir

Dabigatran 150 mg = 1 matin et soir

Prevenar 20 (vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué, 20 valences)

Pour 1 mois

Signature du médecin

Question 1 : Indiquer les classes pharmacologiques de chaque molécule.

Question 2 : Préciser la stratégie thérapeutique et les objectifs de l'ordonnance ? Justifier votre réponse.

Question 3 : Quels sont les effets indésirables les plus importants de chaque molécule ? Quelle est la conduite à tenir le cas échéant ?

Question 4 : Quels conseils liés aux médicaments donneriez-vous à ce patient ?

Question 5 : Quels conseils liés à sa/ses pathologie(s) donneriez-vous à ce patient ?

Question 6 : Quels suivis biologique et médical devrait avoir ce patient ?

Cas 2: Questions diverses

Question 1 : Quels sont les signes cliniques d'une crise (accès aigu) d'hyperuricémie ?

[illegible]

Question 2 : Quelles sont les grandes classes thérapeutiques de médicaments indiquées dans la prise en charge de la mucoviscidose ?

[illegible]

FIN THERAPEUTIQUE

(En caractère d'imprimerie)

N° de PLACE :

--

Partie Législation Pharmaceutique :

Quelles peuvent être les conséquences d'une erreur de délivrance ou de dispensation en officine ?

Comment peut-on mettre en place des procédures pour éviter les erreurs ou les fautes pharmaceutiques ?

Note

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.

NOM et Prénoms :
(En caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC Passerelle** :

N° de PLACE :

Partie Phytothérapie :

Compléter le tableau suivant.

Les propriétés sont à choisir parmi les suivantes : veinotonique, neurosédatif, laxatif, eupeptique/antispasmodique, cholagogue/cholérétique, tonique, adaptogène, anti-inflammatoire

Note

Nom français	Nom latin	Famille	Partie utilisée	Propriété principale
Ginseng				
Guarana				
Aubépine				
Ispaghul				
Artichaut				
Menthe poivrée				
Reine des Prés				
Mélilot				

Partie Aromathérapie :

Citez 3 contre-indications concernant l'emploi des huiles essentielles (HE).

Précisez quel(s) type(s) d'HE sont concernées et les raisons.

[illegible]**FIN PHYTO / AROMA**

.....

N° de PLACE :

--

[illegible]

b. Quelles **pathologies à étiologie nutritionnelle** cherche-t-on à prévenir en modulant ces apports par rapport à un individu adulte de plus de 18 ans et de moins de 60 ans ? **Être exhaustif.**

FIN du FASCICULE

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pathologies Tropicales**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Pathologies Tropicales*

Année 2024 / 2025

Session initiale

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 6 questions rédactionnelles (divisées en sous-questions)

Note

Calculatrice : non autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 5 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule numéroté(s) de 1 à 6

UELC Pathologies Tropicales
Nom(s) du(des) responsables : Anne Doléans-Jordheim

Question n°1 : La peste

Q1-1 : Décrire bactériologiquement l'agent pathogène responsable de la peste et les analyses biologiques permettant son identification.

Q1-2 : La peste est classée dans les anthroppo-zoonoses. Pourquoi ?

Q1-3 : Citez des modes de prévention de la peste.

Question n°2 : Quelles sont les 3 mycobactéries vu au cours de cet enseignement ? Quelles sont les pathologies associées ?

Question n°3 : Quels sont le traitement et les modes de prévention de la lèpre ?

Question n°4 : Quels sont les symptômes du typhus épidémique ?

Mycologie

Question n°5 : Le mycétome

Q5-1 : Qu'est-ce que le mycétome ?

Q5-2 : Quelles sont les zones du corps les plus touchées par le mycétome ?

Q5-3 : Quels sont les facteurs de risque associés au mycétome ?

Q5-4 : Quelles sont les différences cliniques (aspect des grains) et thérapeutiques entre l'eumycétome et l'actinomycétome ?

Question n°6 : L'histoplasmosse

Q6-1 : Quel est l'agent étiologique de l'histoplasmosse américaine et dans quel environnement est-il habituellement présent ?

Q6-2 : Comment l'histoplasmosse se transmet-elle aux humains ?

Q6-3 : Citez les tests utilisés pour le diagnostic mycologique.

Q6-4 : Qui sont les personnes les plus à risque de développer une forme grave d'histoplasmosse ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **EPREUVE DE UELC** *préparation aux écoles de commerce*

N° de

PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE

EPREUVE DE UELC *préparation aux écoles de commerce*

3eme Année -DFGSP3

Année 2024/ 2025

Semestre de printemps

Session initiale

FASCICULE n° 1

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

Ce fascicule n°1 comprend :

- Description du contenu du fascicule (dossier, QROC)

Calculatrice : autorisée

Documents non autorisés

Stabilos autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 11 pages numérotées de 1 à 11

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

UEL *préparation aux écoles de commerce*

Nom du responsable-enseignant de l'UEL Anne DENUZIERE

Note

Partie 1 – l'IA et l'éducation

Voir les textes 1 et 2 proposés en fin de sujet

Questions sur les textes 1 et 2

1/ Résumer ou donner les grandes idées du texte 1

2 / Résumer ou donner les grandes idées du texte 2

3/Citez trois adaptations concrètes de l’enseignement rendues nécessaires par l’apparition de l’IA selon les textes.

4/ Quels nouveaux savoirs ou compétences devraient, selon vous, être enseignés aux élèves pour bien utiliser l’IA ?

5/ Si vous étiez enseignant(e) (en collège, en université) comment modifieriez-vous votre approche pédagogique à l'ère de l'IA ?

Partie 2 – les big five

Les 5 qualités vues en cours : Agréabilité, Ouverture d'esprit, Conscience professionnelle, Extraversion, Névrosisme

Partie 2- Question A

Parmi les cinq traits de personnalité étudiés en cours choisissez-en au moins trois qui vous représentent le mieux et décrivez-les à travers des exemples concrets tirés de votre propre expérience

1/

2/

3/

Partie 2- Question B : Votre Projet Professionnel

**Décrivez votre projet professionnel, et expliquez comment vous comptez le mener à bien.
Quelles sont les qualités qui vous aideront à le réaliser et quelles compétences devez-vous encore acquérir pour y parvenir ?**

Repenser l'école à l'heure de l'IA

J'évoquais il y a peu ici même l'échec de « Lucie », cette IA soutenue par l'Éducation nationale qu'on a dû retirer d'urgence tellement elle était nulle. L'idée de départ, pourtant, était bonne, car il va bien falloir un jour s'emparer sérieusement du sujet. Avec l'IA, certains s'imaginent qu'on pourra enfin donner chair à l'idéal porté dans l'après-68 d'un monde scolaire où tout deviendrait ludique, un monde où on supprimerait enfin toute forme d'ennui à l'école, fût-ce au prix d'un anéantissement de la notion même de perfectibilité par le travail. Avec l'IA tout deviendrait facile, il suffirait de questionner un LLM enfin débarrassé des « hallucinations » qui caractérisaient ses premiers pas pour avoir réponse à toutes les questions ou peu s'en faut, qu'il s'agisse de faire un devoir d'histoire, de science, de littérature ou de philosophie. Plus de travail à faire à la maison, plus d'ennui à l'école ! Victoire du « gaming » universel vers lequel l'IA pourra emmener tous ceux qui veulent « jouer sans entraves » !

En travaillant à notre place, l'IA pourra nous débarrasser de toute forme de pénibilité. Le problème, c'est qu'on peut bien faire travailler quelqu'un (en l'occurrence quelque chose, une machine) à sa place, mais on ne peut pas penser à notre place. Si l'IA devait non seulement supprimer une quantité faramineuse d'emplois salariés, mais en outre ôter à nos enfants le soin de penser par eux-mêmes, d'acquérir des connaissances et plus encore d'en comprendre le sens, les IA génératives faisant quasiment tout le travail scolaire pour eux, nous risquerions tout simplement de voir en quelques générations l'humanité sombrer dans la bêtise et l'obscurantisme. Il est crucial ici de bien comprendre la différence entre « sens » et « connaissance ».

L'IA est des millions de fois plus savante que moi grâce aux connaissances qu'on lui a fait ingurgiter, mais comme elle ne possède par elle-même ni valeurs ni émotions, pour elle tout se vaut ! Car ce sont nos valeurs qui donnent du sens aux connaissances. Quand on écoute la radio le matin, on s'indigne, on s'attriste, on rit, bref, on donne du sens à ce qu'on entend à partir de ses valeurs. Pour l'IA, tout est équivalent, ses codes éthiques, esthétiques et politiques n'étant pas vécus par elle mais imposés par un programmeur. D'où le caractère irremplaçable du travail personnel, comme le notait déjà Kant dans ses *Réflexions sur l'éducation* : il est, écrivait-il, « de la plus haute importance que les enfants apprennent à travailler... C'est une idée fautive de s'imaginer que si Adam et Eve étaient demeurés au Paradis, ils n'auraient rien fait d'autre que d'être assis ensemble, chanter des chants d'Arcadie et contempler la beauté de la nature. L'ennui les eût bien vite torturés... »

« Je suis convaincu qu'interdire tout usage de l'IA dans le cadre scolaire serait aussi vain qu'au final nuisible. Il me semble plus intelligent d'adapter la pédagogie à cette nouvelle donne en demandant par exemple aux étudiants de poser leurs questions à l'IA multimodale, de citer ses réponses, puis de les résumer avant d'en faire la critique, de les discuter et de les compléter, un exercice qui pourrait être tout à fait pertinent sur un plan pédagogique »

On peut engager une personne pour faire le ménage ou pour entretenir son jardin, on ne peut pas engager quelqu'un pour penser et construire sa vie à sa place. Pas davantage une IA... La valorisation républicaine du travail marque ainsi comme par avance une rupture radicale avec l'idéal de ces patrons de l'IA qui plaident pour un revenu universel de base. Pour autant, je suis convaincu qu'interdire tout usage de l'IA dans le cadre scolaire serait aussi vain qu'au final nuisible. Il me semble plus intelligent d'adapter la pédagogie à cette nouvelle donne en demandant par exemple aux étudiants de poser leurs questions à l'IA multimodale, de citer ses réponses, puis de les résumer avant d'en faire la critique, de les discuter et de les compléter, un exercice qui pourrait être tout à fait pertinent sur un plan pédagogique.

Pour en donner une autre illustration à l'école primaire, on montre aux enfants une carte de Noël et on leur demande de la décrire à l'IA pour qu'elle génère une image identique. On compare ensuite le résultat avec l'original et en général, les différences proviennent du fait que les enfants n'ont pas utilisé les mots exacts et les phrases correctes pour décrire ce qu'ils voyaient. On les invite alors à recommencer en employant les mots justes jusqu'à ce que la ressemblance soit convaincante – un exercice qui les obligera à soigner leur expression. On pourrait bien sûr donner bien d'autres exemples dans le domaine de la biologie, de la géographie, de la physique ou de la chimie, où les jumeaux numériques permettent de visualiser et même de pratiquer des expériences de manière extraordinaire, mais ce qui est certain, c'est qu'il y a urgence à organiser la complémentarité entre l'IA et l'élève, car, en toute hypothèse, on n'arrêtera pas le tsunami... ■

Note : LLM = Large Language Model = Grands modèles de langage



CARTE BLANCHE

Mettre l'IA au service de l'éducation

Par JEAN PONCE et ISABELLE RYL

Plus d'un mois après la rentrée scolaire, responsables politiques, journalistes et grand public s'interrogent sur l'impact de l'intelligence artificielle (IA) générative sur l'éducation. L'école française, du primaire à l'université, saura-t-elle profiter des apports de la recherche en IA (générative ou pas), et faire face aux défis correspondants ? Et trouver, si elle le décide, les moyens nécessaires au déploiement à grande échelle de cette technologie, notamment pour la formation du personnel ?

Ces enjeux sont évoqués dans un rapport du ministère de l'éducation nationale et de la jeunesse de janvier. L'attention qu'il suscite n'est pas sans rappeler le battage médiatique qui a salué, en 2012, l'arrivée des MOOC (pour *Massive Open Online Course*). Ces cours en ligne devaient bouleverser l'enseignement supérieur en permettant à chacun de suivre à distance, et parfois gratuitement, les cours des meilleurs professeurs – souvent américains. Malgré une embellie pendant la pandémie de Covid-19, l'impact des MOOC s'est avéré relativement modeste, et ils sont aujourd'hui un outil pédagogique parmi d'autres, par exemple pour la formation des professionnels.

L'IA générative s'est, elle, diffusée très rapidement à une beaucoup plus grande échelle : une étude citée par le site officiel de l'Académie de Paris, menée en 2023 auprès de 5 600 enseignants et étudiants du supérieur en France, montre que 35 % des enseignants et 55 % des étudiants l'utilisaient. Ces derniers s'en servaient comme aide à la rédaction plutôt que comme source documentaire. C'est sans doute mieux ainsi, puisque l'IA générative reste aujourd'hui susceptible d'halluciner, fournissant aux étudiants des références plausibles, mais pas toujours correctes.

Équité dans l'accès aux meilleurs outils

Laissons de côté les fantasmes et à l'IA sa place d'outil technologique, aussi puissant soit-il. Apprendre ne se limite pas à accumuler des connaissances. Même si, comme l'a annoncé en mars 2023 Greg Brockman, co-fondateur d'Open AI, GPT-4 (le « moteur » de ChatGPT) qui a brillamment passé l'examen du barreau de New York, réputé très difficile, l'éducation ne se résume pas au bachotage. Les travaux de notre collègue Justine Cassell, chercheuse spécialiste des agents conversationnels et du rôle de l'IA dans l'éducation, ont démontré l'importance cruciale des interactions entre les étudiants dans ce processus.

Au-delà d'un rôle d'assistant à la rédaction de sujets et de correction de devoirs, l'IA pourrait d'ailleurs être une solution pour offrir une aide personnalisée à chaque élève. Dans ce contexte, une vraie question émerge : celle de l'équité de l'accès aux meilleurs outils, souvent payants.

Notre système éducatif peut-il s'adapter à cette nouvelle demande ? La maîtrise de ces outils et un enseignement minimal de l'IA à tous les niveaux scolaires sont des enjeux tout aussi essentiels. L'Etat l'a compris puisqu'il a consacré, dès 2022, des crédits importants à la recherche et à la massification de la formation en IA, initiative à laquelle nous participons d'ailleurs comme nombre de nos collègues.

Alors, oui, les « devoirs à la maison » ne peuvent plus être donnés sans considérer l'usage potentiel de l'IA, mais est-ce vraiment un mal ? Si un élève utilise une IA générative pour produire un brouillon de dissertation mais le remet ensuite en question, le peaufine, y imprime sa marque, pourquoi pas ? Et, soyons fous, la disponibilité d'outils d'IA générative dans la panoplie des professeurs sera, peut-être, l'occasion de revenir à une vision plus socratique de l'enseignement, avec une place retrouvée pour le sens critique, la curiosité et l'art de l'argumentation. ■

Jean Ponce et Isabelle Ryl

Professeur d'informatique à l'Ecole normale supérieure-PSL et professeure d'informatique, en détachement à l'université PSL

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI CC**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE CONTROLE CONTINU
UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie

DFGSP3
Année 2024/2025

Semestre printemps
CONTROLE TERMINAL

FASCICULE n° 1 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 60 minutes, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- Exercice 1 : cas clinique avec QROC

Note

Calculatrice : autorisée
Tous documents papiers autorisés
Tous les documents et appareils électroniques sont interdits (téléphone, ordinateur, tablettes...)

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 1 fascicule N°1

UELC STI
Pr Sylvain Goutelle

Exercice 1 : cas clinique

Maylis, 3 ans, est emmenée chez son pédiatre pour une forte fièvre avec catarrhe oculo-nasale, une fièvre à 40°C mal tolérée, une forte toux et une éruption morbilliforme ayant débuté la veille. Le médecin pense immédiatement à la rougeole au regard de la clinique, de l'interrogatoire et de l'épidémiologie actuelle.

1. Rappeler la nature des complications cliniques que risque cette enfant ainsi que leur fréquence.

2. Comment cette maladie aurait dû être prévenue ? En préciser les obligations légales.

3. Quelle va être la démarche réglementaire du médecin ?

4. Maylis a un petit frère de 11 mois et est scolarisée en petite section de maternelle. Quelle va être la prise en charge du petit frère ? Que va-t-il être entrepris au niveau de l'école ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI CC**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE CONTROLE CONTINU
UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie

DFGSP3
Année 2024/2025

Semestre printemps
CONTROLE TERMINAL

FASCICULE n° 2 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 60 minutes, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- Exercice 1 : cas clinique avec QROC

Note

Calculatrice : autorisée
Tous documents papiers autorisés
Tous les documents et appareils électroniques sont interdits (téléphone, ordinateur, tablettes...)

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 N°2

UELC STI
Pr Sylvain Goutelle

Exercice 1 : cas clinique

Monsieur MEDINA est un homme de 71 ans qui est un patient qui vient souvent dans votre officine. Il vous explique qu'on va lui poser une prothèse totale de hanche dans quelques jours et il est un peu inquiet car il n'a pas tout compris ce que lui a expliqué le chirurgien.

Q1 : Expliquer à Mr MEDINA en quelques lignes i) en quoi cela consiste éventuellement avec un petit dessin si vous le souhaitez, ii) les suites opératoires.

Mr MEDINA revient vous voir la semaine suivante. L'opération s'est très bien passée. Il va bien. Mais une semaine plus tard il vous explique que depuis quelques jours quand il se promène, il a mal au niveau de sa prothèse. Il pense que c'est normal et que c'est de l'arthrose due à son âge.

Q2. Que lui conseillez-vous de faire et pourquoi ? sinon quel risque encourt-il ?

Il suit vos conseils et il revient vous voir en vous expliquant que le chirurgien a décidé de le réopérer. Il n'a pas bien compris pourquoi et ce qu'il va faire.

Q3. Expliquez de façon simple et didactique ce qu'il va probablement être réalisé par le chirurgien, comme si vous vous adressiez au patient

Quand il revient vous voir Mr MEDINA vous explique qu'on lui a diagnostiqué une infection au niveau de sa hanche.

Q4. Quelle espèce bactérienne est le plus souvent rencontrée dans ce contexte (indiquer le nom de genre + espèce)

Q5. Quel traitement est recommandé par voie orale si cette bactérie a été retrouvée dans les prélèvements réalisés pendant la seconde intervention chez Mr MEDINA, en l'absence de résistance?

Indiquer la DCI du ou des antibiotique(s) utilisé(s), les effets indésirables les plus courants et les conseils à prodiguer au patient.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI CC**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE CONTROLE CONTINU
UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie

DFGSP3
Année 2024/2025

Semestre printemps
CONTROLE TERMINAL

FASCICULE n° 3 (de 1 à 3)

DUREE DE L'EPREUVE : 60 minutes, comprenant 3 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- Exercice 1 : cas clinique avec QROC
- 3 QCM

Note

Calculatrice : autorisée
Tous documents papiers autorisés
Tous les documents et appareils électroniques sont interdits (téléphone, ordinateur, tablettes...)

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 N°3

UELC STI
Pr Sylvain Goutelle

Exercice 1 : cas clinique

Mme C. 29 ans, infirmière au bloc opératoire se présente à la médecine du travail suite à un accident d'exposition au sang lors d'une opération.

Lors de la consultation le médecin du travail note que Mme C. est actuellement suivie pour des troubles anxieux qui sont stabilisés avec une prise de Bromazépam 3mg à prendre au coucher. A la suite de la consultation la patiente est adressée au CeGIDD (Centre Gratuits d'information, de Dépistage et de Diagnostic) de l'hôpital pour la prise en charge de possible complications infectieuses.

Lors de la consultation avec l'infectiologue, celui-ci décide de mettre en place le traitement suivant pendant 1 mois :

- *Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (Truvada®) 200/245 mg, 1 comprimé une fois par jour*
- *Doravirine (Pifeltro®) 100 mg, 1 comprimé une fois par jour*

1 – Pour quelle pathologie ce traitement est-il prescrit ? Comment s'appelle ce type de traitement après une exposition de ce genre ?

2 – Donner la classe pharmaco-thérapeutique des traitements prescrits.

3 – Pour quelle raison pharmacologique l'infectiologue n'aurait pas pu prescrire d'inhibiteur de protéase boosté au ritonavir au lieu de la doravirine ?

4 – Est-ce que l'association Emtricitabine/Ténofovir peut être la cible d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques ? Le cas échéant que pouvez-vous conseiller à la patiente ?

Une semaine après la mise sous traitement l'infectiologue reçoit les tests de dépistage du patient opéré qui s'avère positifs. Par ailleurs, la patiente présente un rash cutané attribué à la doravirine. L'infectiologue décide de remplacer la doravirine par de l'Éfavirenz 600mg, une fois par jour pendant 3 semaines.

A la fin du traitement la patiente revient en consultation et l'infectiologue décide d'arrêter le traitement prophylactique devant des résultats confirmant l'absence de contamination de Mme C. 15 jours plus tard, Mme C découvre être enceinte malgré la prise sans interruption de sa pilule oestro-progestative depuis plusieurs mois.

5 - Comment pouvez-vous expliquer la grossesse inattendue chez Mme C ?

QCM

1/ Quels sont les antibiotiques recommandés dans le traitement probabiliste des infections invasives abdominales :

- A) Métronidazole
- B) voriconazole
- C) Cefotaxime
- D) Amoxicilline
- E) Ciprofloxacine

Réponse:

2/ Quels traitement peut être envisagé dans le cadre de diarrhées infectieuses communautaires ?

- A) Ciprofloxacine
- B) Ceftriaxone
- C) Azithromycine
- D) Hydratation
- E) Vancomycine

Réponse:

3/ Concernant la prise en charge des endophtalmies, indiquer la (les) proposition(s) correcte(s)

- A) Il n'est pas nécessaire d'utiliser d'antibiotique
- B) La prise en charge reposer sur l'association de plusieurs antibiotiques tel que la ceftazidime et la vancomycine
- C) Il est nécessaire d'associer les injections intravitréennes avec un traitement local à base de collyre fortifié
- D) L'utilisation de collyre n'est pas nécessaire à cause de la faible diffusion cornéenne des antibiotiques
- E) Il est possible d'utiliser une antibiothérapie IV dans les formes graves

Réponse:

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 2024 / 2025

Semestre printemps
Session initiale

1 FASCICULE

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 1 fascicule + annexes IR et RMN

Ce fascicule comprend **6** exercices sous forme de QROC:

Calculatrice : autorisée

J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait _____ pages numérotées de 1 à 9

UELC « Synthèse, réactivité et caractérisation de composés aromatiques »
Responsable de l'UE : S. Radix

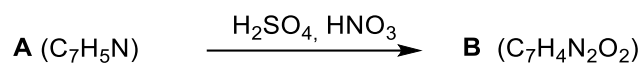
Enseignants de l'UE : A. Garrido, C. Marminon, S. Radix, L. Rocheblave

NOTATION : Exercice 1 + Exercice 2 = 12 points

NB : Calcul du nombre d'insaturations pour $C_aH_bN_cO_d$ $NI = (2a+2-b+c) / 2$

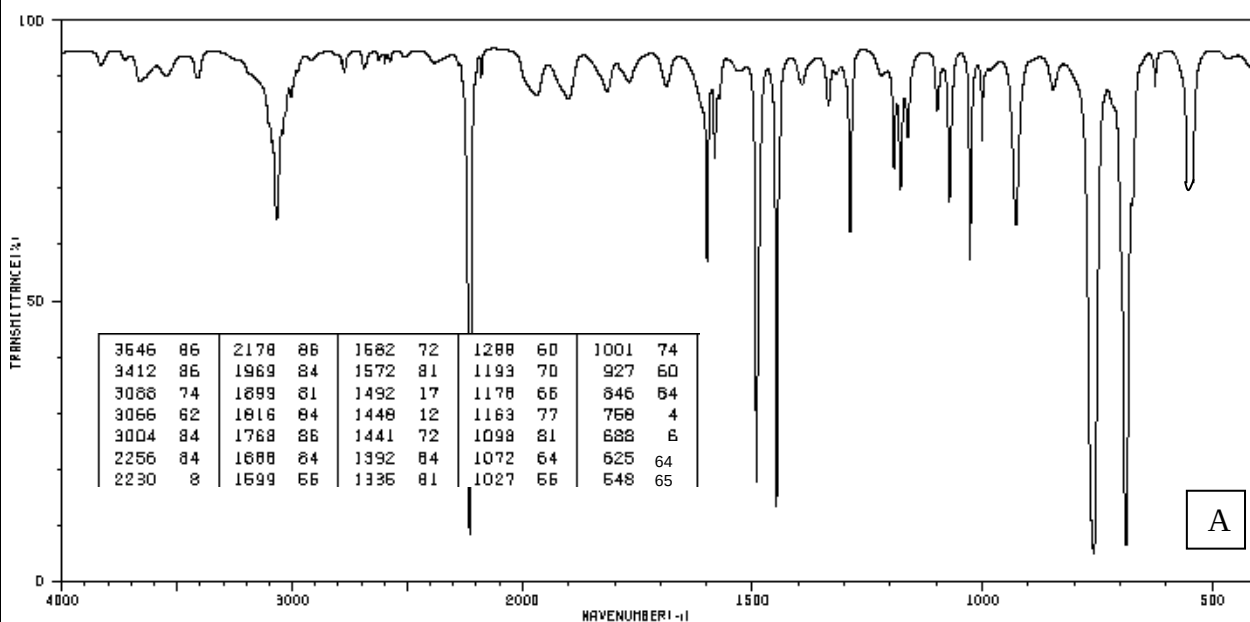
Exercice n°1

Soit la réaction suivante :

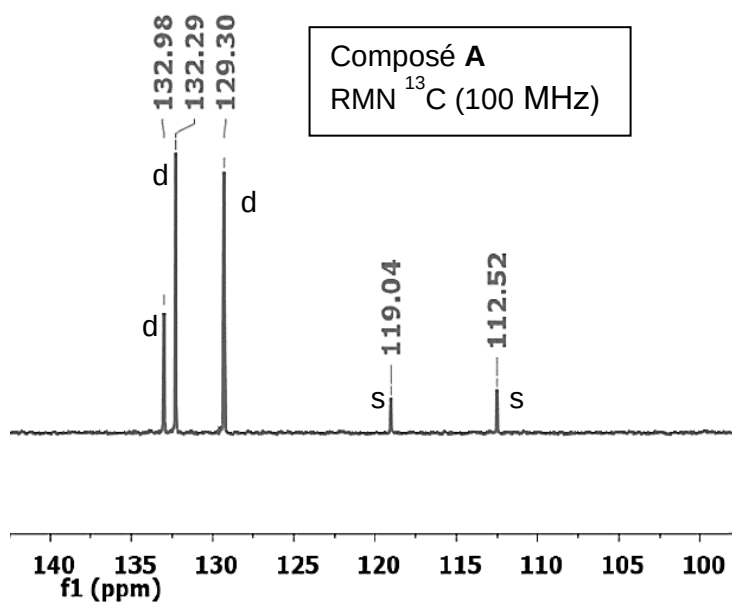


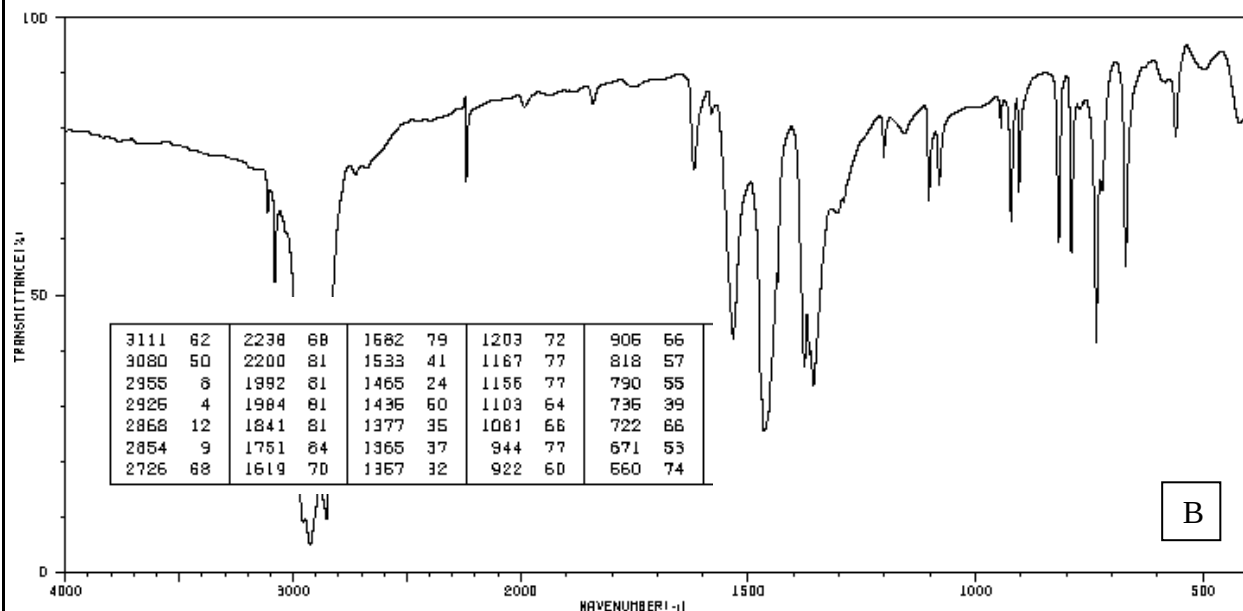
Donner les structures des composés **A** et **B** en vous aidant des spectres IR et RMN ^{13}C ci-dessous.

- a) Annoter directement les spectres IR pour justifier votre réponse.
- b) Indiquer, directement sur les 2 spectres RMN ^{13}C ci-dessus enregistrés pour les composés **A** et **B**, la **multiplicité** (CH₃, CH₂, CH, Cquat) des carbones pour chacun des signaux ainsi que le **nombre de carbones** correspondant à chaque signal.



Le spectre RMN ^{13}C broad band ci-dessous a été enregistré pour le composé **A** :



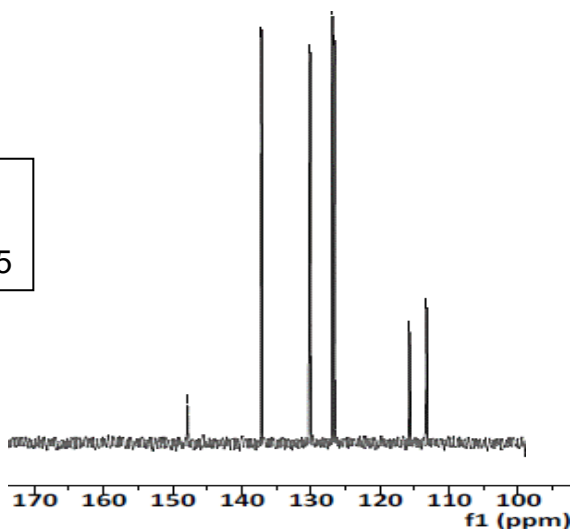


Les spectres RMN ^{13}C broad band (BB) et DEPT 135 (listing de pics) ci-dessous ont été enregistrés pour **B** :

Composé **B**
RMN ^{13}C BB (100 MHz)

148.22
137.65
130.71
127.55
127.23
116.55
114.11

DEPT 135 pour le composé **B**
Signaux positifs (ppm) :
127,23 ; 127,55 ; 130,71 ; 137,65



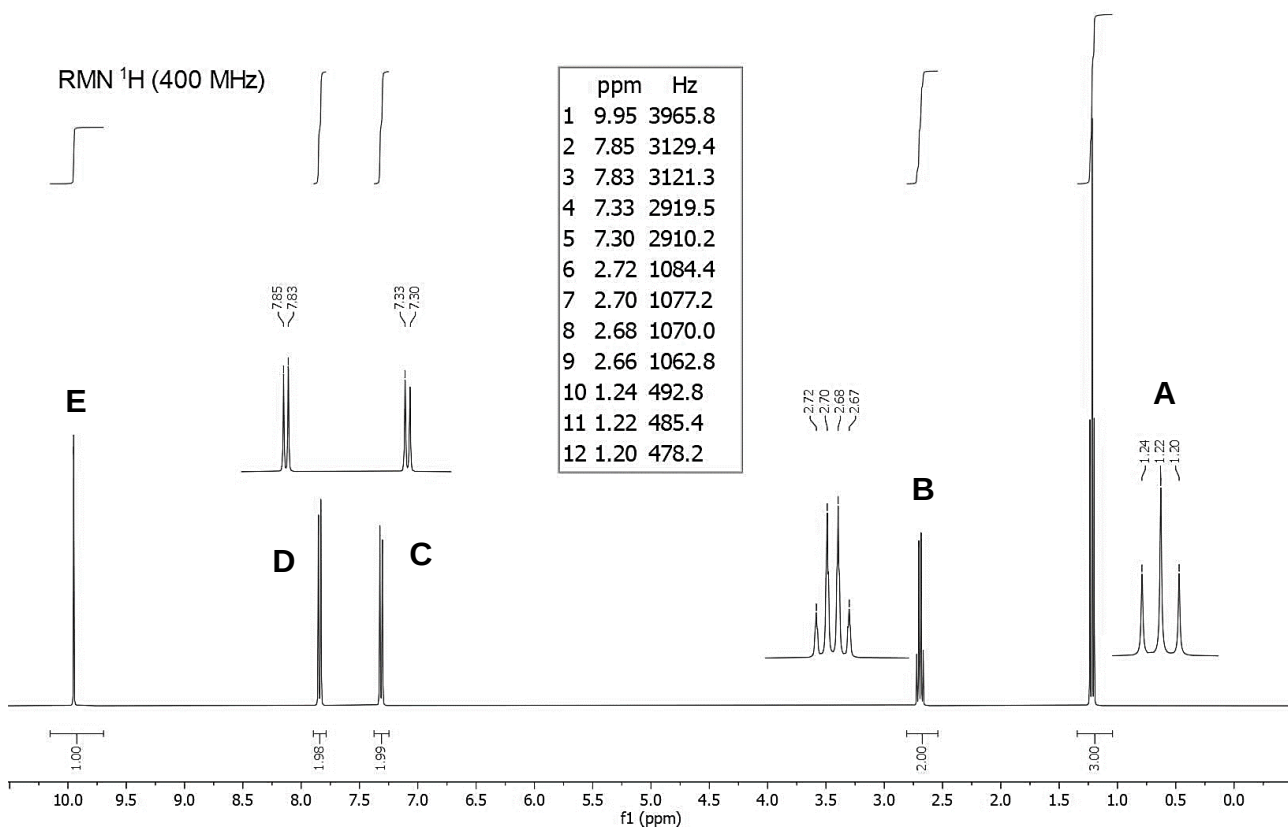
c) A quelle fonction chimique carbonée peuvent correspondre les signaux à 119,04 ppm (composé **A**) et 116,55 ppm (composé **B**) ?

- d) Proposer une structure pour les composés **A** et **B** en accord avec leurs spectres IR et RMN ^{13}C :

Composé A	Composé B

Exercice n°2

Soit le spectre de RMN du proton d'un composé organique **P**, de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$, enregistré sur un spectromètre RMN 400 MHz. On sait, par ailleurs, que l'addition de D_2O dans le tube RMN ne fait disparaître aucun signal en RMN ^1H .



- a) Concernant la table de listing des pics ci-dessus : connaissant les déplacements chimiques (en ppm), comment peut-on calculer les fréquences (en Hz) ?

- b) En analysant les données du spectre de RMN, identifier les signaux correspondants aux différents protons ou groupes de protons chimiquement différents constituant le composé **P**.

Identifiant du proton ou groupe de protons	δ (ppm)	nombre de proton(s)	multiplicité	J (Hz) (le cas échéant)
A				
B				
C				
D				
E				

- c) Pourquoi enregistrer un 2^{ème} spectre RMN ^1H après addition de D_2O dans le tube ?

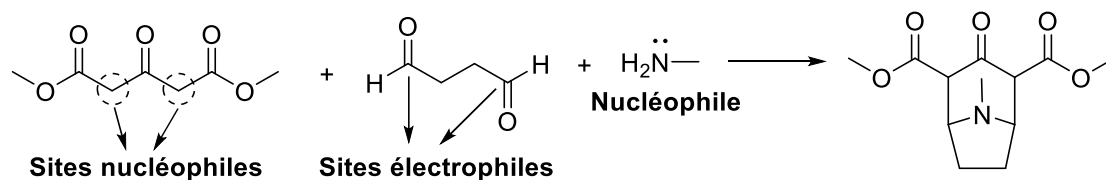
- d) A quoi correspond le signal à 9,95 ppm dans le composé **P** ?

- e) Proposez ci-dessous une structure pour le composé **P**, en y mentionnant l'identifiant du tableau ci-dessus pour chaque proton ou groupe de protons :

NOTATION : Exercice 3 + Exercice 4 + Exercice 5 + Exercice 6 = 8 points

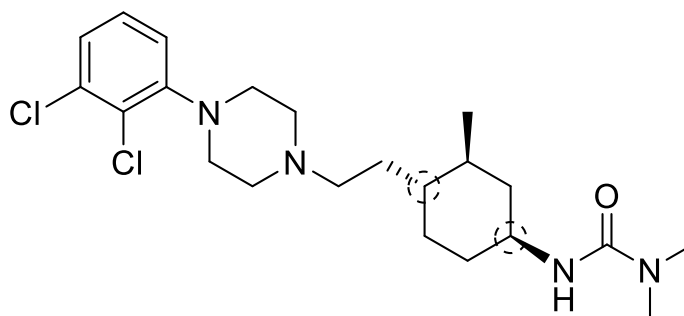
Exercice n°3

A partir de l'équation bilan de la double réaction de Mannich ci-dessous, proposer un mécanisme réactionnel conduisant à la formation du produit final (qui est un intermédiaire de la voie de synthèse de la cocaïne).



Exercice n°4

Soit la structure du composé ci-dessous :



a) Déterminer, **directement sur la structure ci-dessus**, en indiquant les ordres de priorité, les configurations absolues des deux carbones asymétriques **entourés**.

b) Entourer les mots-clés pertinents en lien avec la structure :

Molécule aromatique

Carbone spiro

Cétone

Pyridine

Pipérazine

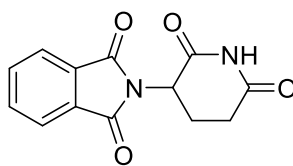
Peptidomimétique

Exercice n°5

Donner une définition du chiral switch.

Exercice n°6

Expliquer, en s'appuyant sur des notions de chimie organique, pourquoi le scandale du thalidomide n'aurait pas pu être évité.



Thalidomide

UELC « Synthèse, réactivité et caractérisation de composés aromatiques »
Semestre de printemps 2024-2025

<i>ANNEXES IR</i>	<i>p 2-3</i>
<i>ANNEXES RMN ¹H</i>	<i>p 4-7</i>
<i>ANNEXES RMN ¹³C</i>	<i>p 8-10</i>

C. Marminon, S. Radix

linear alkanes

stretch		bend	
Vibration	wavenb	Vibration	wavenb
CH ₃ (asym)	2962±10	CH ₃	1460±10
(sym)	2872±10	CH₃ (umbrella)	1375±10
CH ₂ (asym)	2926±10	CH ₂	1455±10
(sym)	2855±10	CH ₂	720±10

Alkynes (C≡C) and nitriles (C≡N)

	Mono subst.	Disubst.
stretch C≡C	2140-2100	2260-2190
Stretch CH	3350-3250	-
Bend CH	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
CN	1250-1020	1350-1250
NH ₂	850-750	850-750

amine I

Vibr.	Sat.	Arom.
NH	3320-3280	3400
CN	1180-1130	1350-1250
NH	750-700	750-700

amine II

Vibr.	Sat.	Arom.
CN	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
<i>umbrella</i>	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	730-680 (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
C-C-O	1100-1030

Sat.

Vibration	wavenb
C=O	1730-1715
C-C-O	1310-1250
C-C-O	1130-1000

Arom.

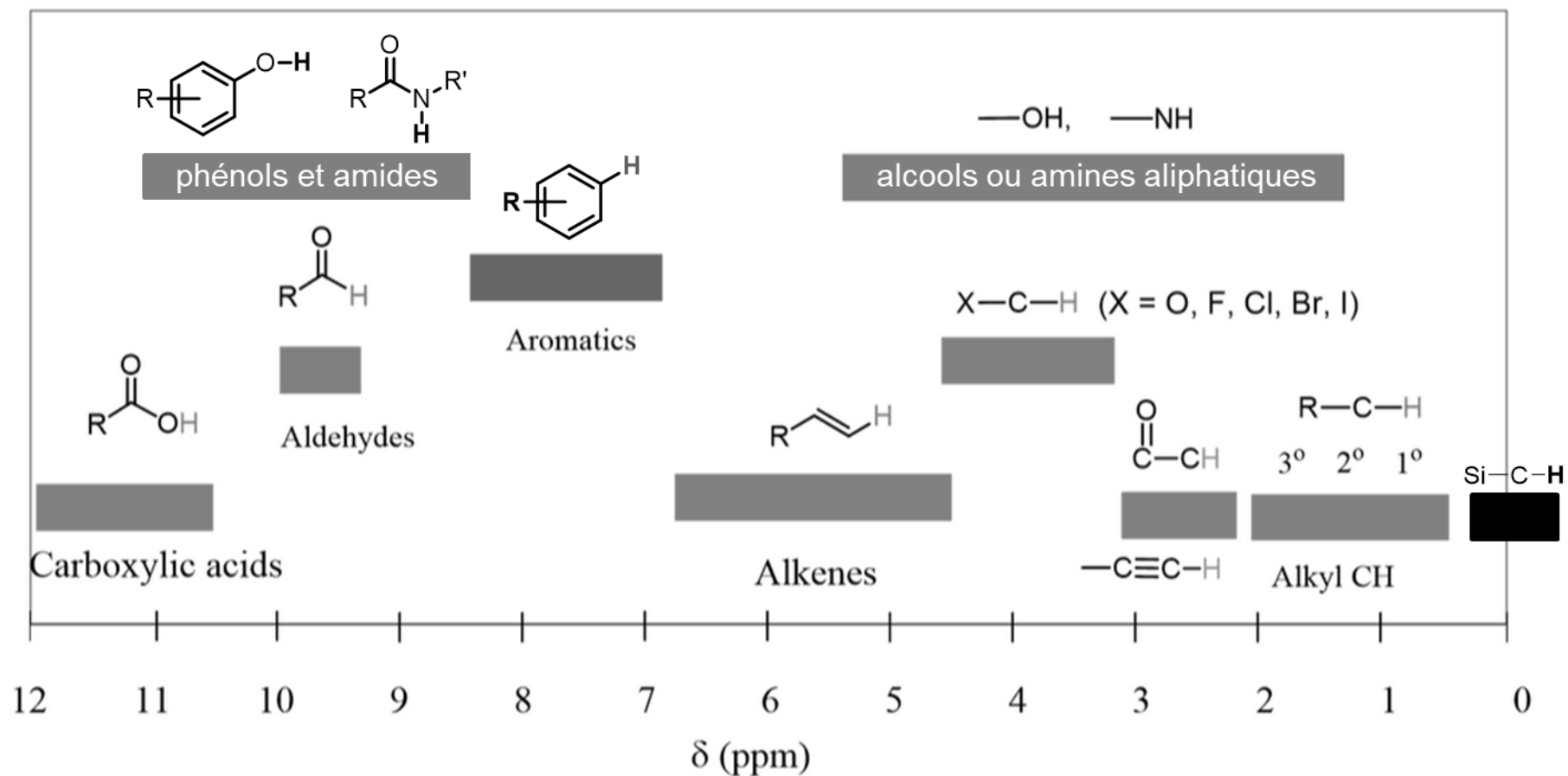
Amide (C-CO-NR₂)

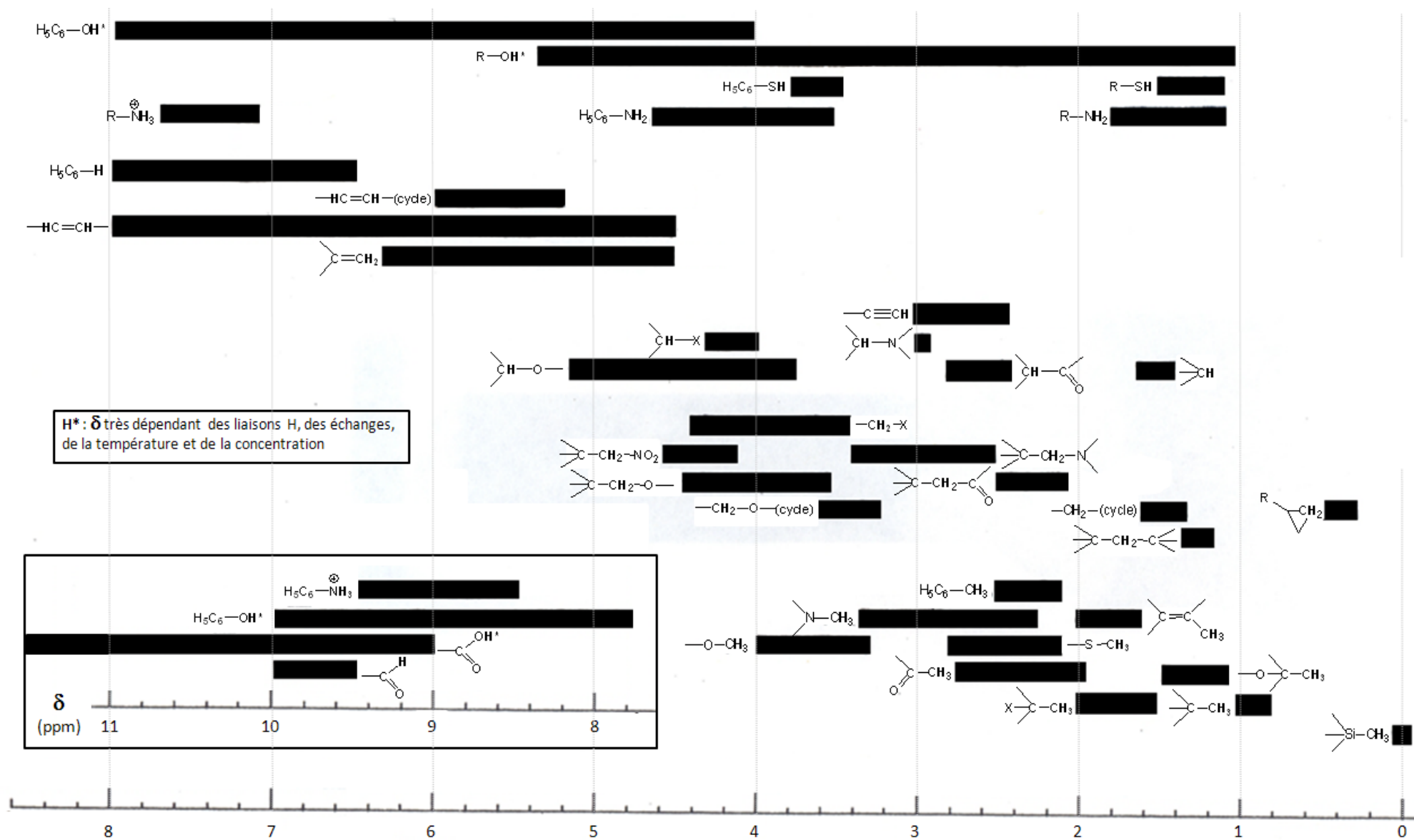
Vibration	wavenb
C=O sat.	1680 -1630
C-N	1500-1230
N-H (I)	3370-3170 2 bands 1650-1620 750-600 (large)
N-H (II)	3370-3170 1 band 1570-1515 (strong) 750-680 (broad)

Imide (CO-N-CO)

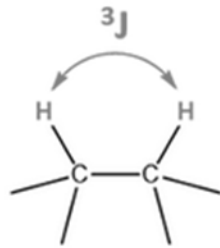
Vibration	wavenb Straight chain	wavenb Cyclic
N-H	3200 ± 50	3200 ± 50
C=O	1740-1670	1790-1735 1750-1680
N-H	1505	-
C-N	1235-1165	-

Tables des déplacements chimiques moyens en RMN ^1H

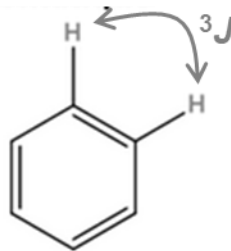
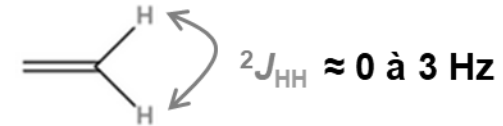
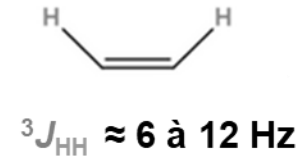
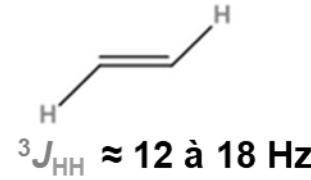




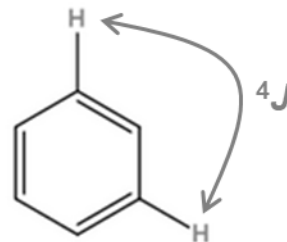
Ordre de grandeur de constantes de couplages en RMN ^1H



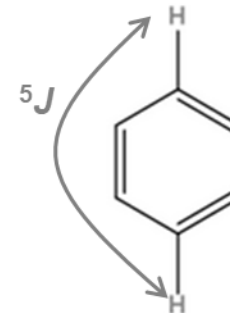
$$^3J_{\text{HH}} \approx 6 \text{ à } 18 \text{ Hz}$$



$$^3J_{\text{HH}} \approx 6 \text{ à } 9 \text{ Hz}$$

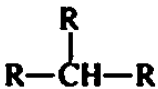
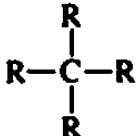
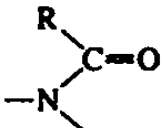
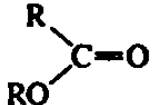
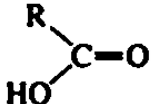
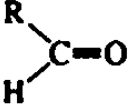
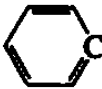
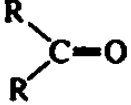


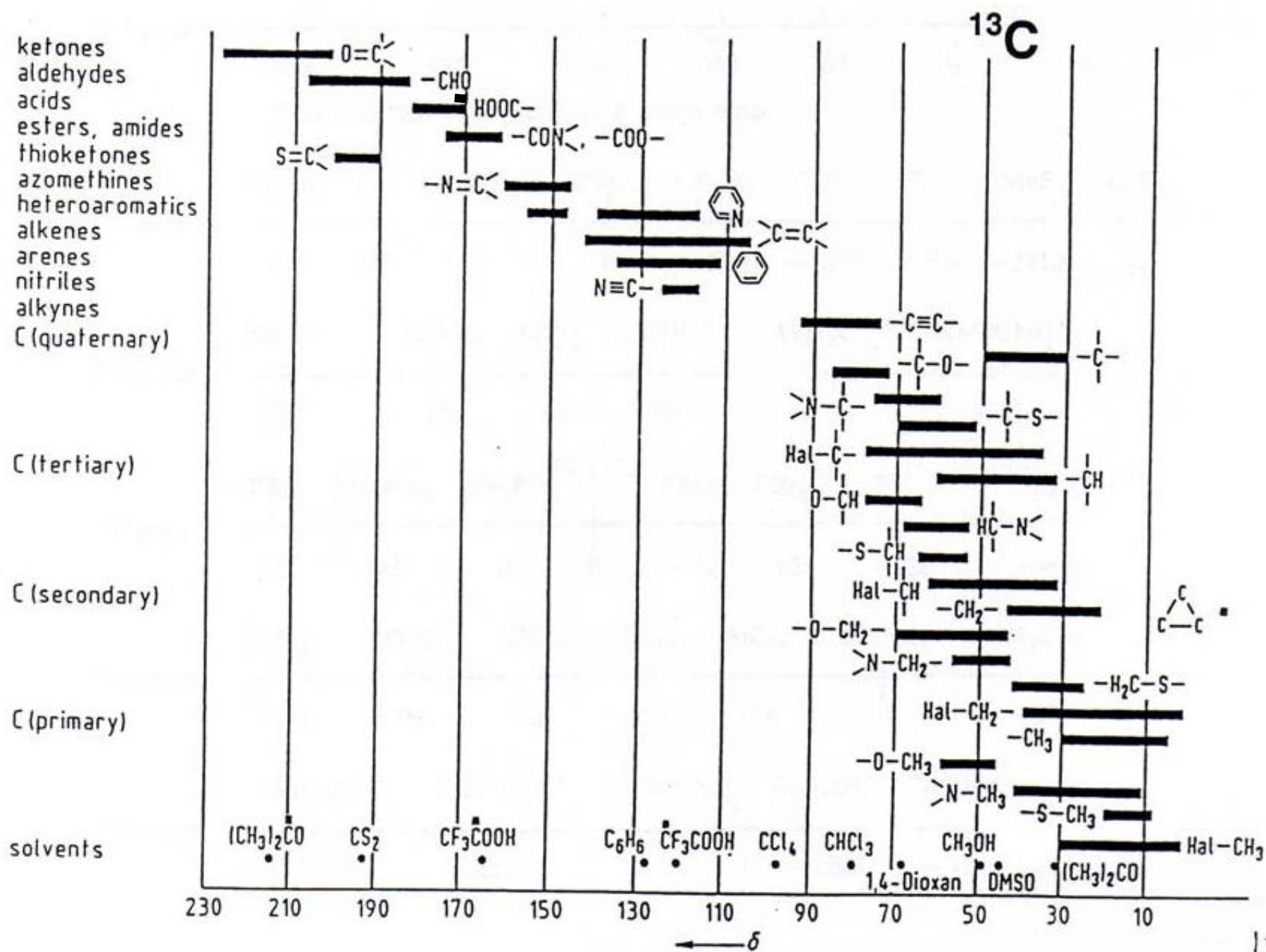
$$^4J_{\text{HH}} \approx 1 \text{ à } 4 \text{ Hz}$$

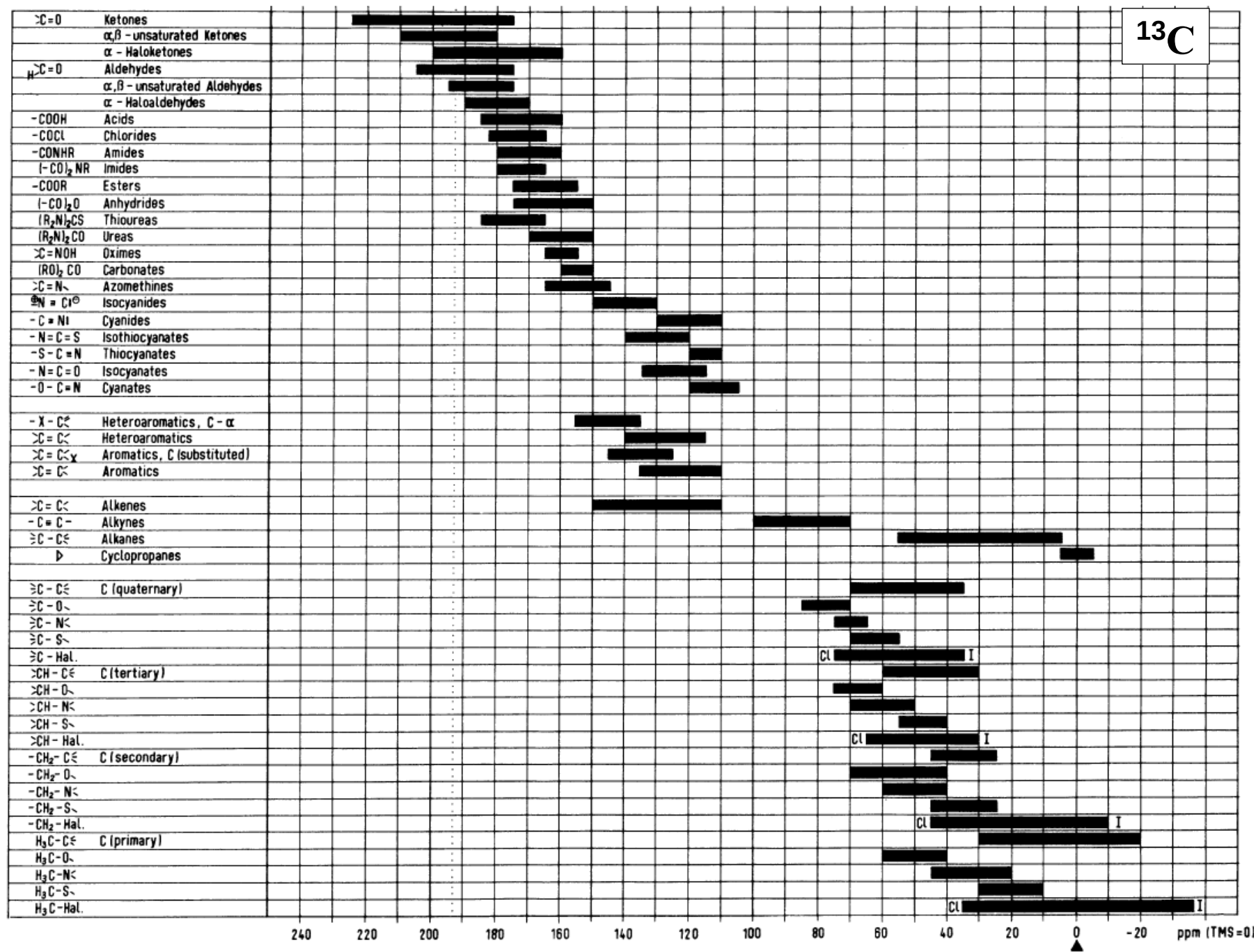


$$^5J_{\text{HH}} \approx 0 \text{ à } 2 \text{ Hz}$$

Tables des déplacements chimiques moyens en RMN ¹³C

Type of carbon	Approximate chemical shift (ppm)	Type of carbon	Approximate chemical shift (ppm)
(CH ₃) ₄ Si	0	C—I	0–40
R—CH ₃	8–35	C—Br	25–65
R—CH ₂ —R	15–50	C—Cl	35–80
	20–60	C—N	40–60
	30–40	C—O	50–80
=C	65–85		165–175
C≡N	115–125		165–175
=C	100–150		165–185
=C-X (X=O ou N)	≈150–155		190–200
	110–170		205–220





UELC APS 2 - MEDECINE ODONTO - 15/05/2025

Question 1

Question à réponses multiples

Quel(s) est(sont) le(s) bénéfice(s) d'une activité physique pendant et après les traitements d'un cancer

A - ☐ amélioration de la tolérance des traitements et de leurs effets à moyen et long terme

B - ☐ réduction du risque de récidence

C - ☐ prévention ou correction d'un déconditionnement physique

D - ☐ augmentation de la composition corporelle

E - ☐ réduction de la fatigue liée aux cancers

Question 2

Question à réponses multiples

Concernant l'utilisation respective des glucides et des lipides en fonction de l'intensité de l'exercice selon la théorie du croisement métabolique (crossover point), quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ plus l'intensité de l'exercice est élevée, plus la part de glucides est importante

B - ☐ l'activité du système nerveux sympathique (SNS) favorise l'utilisation des lipides

C - ☐ aucune réponse correcte

D - ☐ l'entraînement aérobie améliore le métabolisme lipidique

E - ☐ le point de croisement se situe à 65-70% de la VO₂ max pour une consommation de 30% de lipides et de 70% de glucides

Question 3

Question à réponse unique

Parmi les étiologies pouvant engendrer des traumatismes dentaires, on compte les maltraitances. Classez les différents types de maltraitance par ordre de fréquence

A - ☐ violences physiques > Violences psychologiques > Violences sexuelles > Négligences lourdes

B - ☐ violences physiques > Violences sexuelles > Négligences lourdes > Violences psychologiques

C - ☐ violences sexuelles > Négligences lourdes > Violences physiques > Violences psychologiques

D - ☐ violences sexuelles > Violences physiques > Négligences lourdes > Violences psychologiques

E - ☐ violences physiques > Violences sexuelles > Violences psychologiques > Négligences lourdes

Quel(s) type(s) de trauma dentaire est(sont) représenté(s) sur l'image suivante



A - ☐ une fracture radiculaire

B - ☐ un trauma des tissus durs

C - ☐ un trauma des tissus mous

D - ☐ une fracture alvéolaire

E - ☐ une luxation latérale

Concernant la traumatologie dentaire, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ chez l'adulte, la sphère orale couvre 1% de la surface du corps et concentre 15% des traumatismes

B - ☐ au moins 1 milliard d'individus entre 1 et 65 ans auraient eu au moins un trauma dentaire

C - ☐ les filles sont en moyenne 2 fois plus atteintes que les garçons

D - ☐ dans le cadre d'une pratique sportive, les traumatismes dentaires et trauma crânio-faciaux sont associés dans 15 à 50% des cas

E - ☐ 8% des traumatismes dentaires interviennent dans le cadre d'une pratique sportive

Quelle(s) est(sont) actuellement la(les) recommandation(s) d'activité physique pour les adultes

A - ☐ limiter le temps passé assis

B - ☐ 30 minutes par jour 5 fois par semaine d'activité physique d'intensité modérée

C - ☐ 1 heure par jour tous les jours d'activité physique d'intensité élevée

D - ☐ 1 heure par jour tous les jours d'activité physique d'intensité modérée

E - ☐ 30 minutes par jour 5 fois par semaine d'activité physique d'intensité élevée

Quelle(s) est(sont) l'(les)hormone(s) intervenant dans le métabolisme énergétique à l'exercice

- A - ☐ glucagon
- B - ☐ hormones thyroïdiennes
- C - ☐ hormone antidiurétique (ADH)
- D - ☐ minéralocorticoïdes
- E - ☐ glucocorticoïdes

Concernant les voies métaboliques activées ou réprimées lors de la pratique d’activité physique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ La lipolyse peut être freinée par la mise en place de la céto-genèse lors de marathon de plus de 24 heures.
- B - ☐ La réserve protéique est un bon indicateur des ressources énergétiques mobilisables au décours de l’activité d’endurance.
- C - ☐ Au décours d’une activité d’endurance, il faut pouvoir utiliser une source durable d’énergie comme la voie de la glycolyse anaérobie musculaire.
- D - ☐ Lors de la pratique d’une activité physique de quelques minutes à quelques heures, les voies métaboliques principalement activées sont des voies comme la glycogénolyse et la lipolyse.
- E - ☐ Le lactate est une des sources d’énergie en cas de métabolisme glucidique anaérobie.

Concernant le tissu adipeux et l'obésité, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le stockage des lipides dans le tissu adipeux sous-cutané est principalement assuré par l’hyperplasie (adipogenèse) des adipocytes
- B - ☐ l’obésité est la conséquence d’une augmentation de la masse graisseuse
- C - ☐ le tissu adipeux sécrète des adipokines essentielles au maintien de l’homéostasie de l’organisme
- D - ☐ dans des conditions physiologiques, le tissu adipeux sécrète davantage d’adipokines anti-inflammatoires que d’adipokines pro-inflammatoires
- E - ☐ le stockage des lipides dans le tissu adipeux viscéral favorise la sécrétion des adipokines anti-inflammatoires

Concernant les voies métaboliques activées ou réprimées lors de la pratique d'activité physique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Lors de la pratique d'une activité physique, la synthèse d'hormones catabolisantes telles que l'adrénaline a pour but de déstocker les réserves en glycogène.
- B - ☐ Le passage d'un métabolisme anaérobie à aérobie est d'autant plus rapide que la VO₂max du sportif est basse.
- C - ☐ Le délai de flexibilité métabolique entre l'oxydation glucidique et l'oxydation lipidique justifie la nécessité de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique pour switcher de type de métabolisme.
- D - ☐ La glycolyse anaérobie lactique est moins énergétique que la glycolyse anaérobie alactique.
- E - ☐ La supplémentation en créatine peut prétendre améliorer la capacité physique au cours de séries successives d'exercices très intenses de courte durée en lien avec l'activation de la voie de la créatine phosphate.

Concernant les boissons énergétiques et les boissons énergisantes, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ les boissons énergisantes grâce à leurs propriétés stimulantes répondent aux besoins spécifiques des sportifs fournissant un effort
- B - ☐ les boissons énergétiques de l'effort contiennent une quantité importante de sucre, leur consommation est donc à limiter notamment chez les enfants
- C - ☐ consommées pendant l'activité physique, les boissons énergisantes favorisent l'acidose musculaire, la déshydratation et les troubles digestifs
- D - ☐ les boissons énergétiques répondent aux besoins spécifiques du sportif qui fournit un effort musculaire intense ou en période de récupération
- E - ☐ les boissons énergisantes consommées avant, pendant ou après une activité physique ou associées à de l'alcool peuvent générer des accidents cardiaques

Concernant les substances interdites par la réglementation antidopage, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ il est conseillé aux sportifs d'éviter l'automédication, car certains médicaments (vendus avec ou sans prescription médicale) contiennent des substances interdites
- B - ☐ les glucocorticoïdes administrés par voie injectable (intraveineuse, intramusculaire, intra articulaire...), orale ou rectale sont interdits en compétition
- C - ☐ les diurétiques sont interdits en permanence car ils sont susceptibles de masquer l'usage d'autres substances interdites
- D - ☐ les stéroïdes anabolisants androgènes ont de multiples effets secondaires notamment endocriniens, cardiaques, hépatiques et psychologiques, ils sont interdits en permanence
- E - ☐ THC (tétrahydrocannabinol), cocaïne, morphine, tramadol sont des exemples de substances interdites en compétition

Concernant les apports nutritionnels pendant une activité d’endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ L’apport d’aliments riches en glucides simples à index glycémique faible comme le fructose avant l’effort peut induire des effets négatifs du point de vue digestif chez les sujets sensibles.
- B - ☐ Les boissons énergisantes riches en substances stimulantes sont déconseillées au décours de l’activité physique d’endurance pour éviter les blessures de fatigue.
- C - ☐ La consommation d’aliments complets type sandwich au décours de l’activité physique d’endurance permet de freiner la protéolyse et de maintenir la réserve de glycogène.
- D - ☐ La consommation préférentielle d’eau au détriment de boissons sucrées enrichies en micronutriments permet de mieux freiner la protéolyse et de favoriser l’hydratation durant des exercices de plusieurs heures.
- E - ☐ Pour réduire le risque de yo-yo glycémique et les fringales, il est conseillé de consommer des glucides complexes riches en fibres fermentescibles 2 à 3 heures avant l’exercice physique.

Concernant les sportifs malades ayant besoin d'un traitement avec une substance faisant partie de la liste des interdictions, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le fait d’avoir une ordonnance suffit pour participer à des compétitions de niveau national ou international
- B - ☐ ils doivent avoir un certificat médical signé par un médecin du sport autorisant la prise de la substance interdite avant de participer à des compétitions
- C - ☐ ils doivent suspendre leurs traitements 48 heures avant le début des compétitions de niveau national ou international
- D - ☐ ils doivent avoir une Autorisation d’Usage à des fins Thérapeutiques (AUT) avant de participer à des compétitions de niveau national ou international
- E - ☐ un sportif possédant une AUT n'est pas soumis aux contrôles antidopage

Concernant les recommandations d’activité physique, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le concept de MET/min permet de calculer l’intensité et la durée nécessaire pour atteindre le niveau d’activité physique recommandé
- B - ☐ la variable de base, le MET, dépend du poids de chaque individu
- C - ☐ elles reposent à la fois sur la durée et l’intensité de la pratique
- D - ☐ elles ne concernent que la durée de l’activité physique
- E - ☐ il existe un effet-dose de l’activité physique: plus l’exposition est importante plus les bénéfices perçus ou ressentis sont importants

Concernant la traumatologie dentaire, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ les incisives centrales sont plus touchées que les incisives latérales
- B - ☐ les dents les plus touchées lors des traumas dentaires sont les incisives maxillaires
- C - ☐ les traumas dentaires engendrent dans 79% des cas une exposition pulpaire
- D - ☐ les dents les plus touchées lors des traumas dentaires sont les incisives mandibulaires
- E - ☐ le nombre de visites annuelles pour les traumas dentaires est plus important que celui des autres blessures corporelles

Concernant les apports nutritionnels avant une activité d’endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Une modulation des apports en glucides de l’ordre de 60 à 70% des apports énergétiques totaux est recommandée pour favoriser la synthèse de glycogène chez le sportif pratiquant moins de 3 heures d’activité physique par semaine.
- B - ☐ L’apport protéique doit être de l’ordre de 2.5g/kg/j chez le sportif pratiquant plus de 3 heures d’activité physique sportive par semaine pour compenser la protéolyse, favoriser la protéosynthèse et la synthèse de glycogène.
- C - ☐ Une alimentation hyperprotéinée hypoglucidique puis très hyperglucidique et hypoprotéique est recommandée respectivement de J-6 à J-4 jours puis de J-3 jours à J0 avant la compétition.
- D - ☐ Pour prévenir les hypoglycémies réactionnelles chez le sportif, la prise de fructose, non métabolisé par l’insuline, peut être une alternative à la prise d’aliments à index glycémique élevée.
- E - ☐ Les aliments riches en lipides ne doivent pas être consommés avant l’exercice pour ne pas allonger la vidange gastrique et induire un retard à la digestion, vecteur de risque d’inconfort digestif et de contre-performance.

Concernant la réponse des principales hormones à l’exercice

- A - ☐ augmentation de la sécrétion de l’hormone antidiurétique (ADH)
- B - ☐ diminution de la sécrétion de l’aldostérone
- C - ☐ augmentation de la sécrétion des catécholamines (adrénaline et noradrénaline)
- D - ☐ diminution de la sécrétion du glucagon
- E - ☐ augmentation de la sécrétion du cortisol

Chez une personne obèse souhaitant perdre du poids, il est conseillé de pratiquer régulièrement

- A - ☐ une activité physique d'intensité modérée et prolongée
- B - ☐ une activité physique de faible intensité favorise l'utilisation du glucose
- C - ☐ une activité physique de haute intensité
- D - ☐ une activité physique de haute intensité consomme plus de matières grasses
- E - ☐ une activité physique régulière améliore l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides

Concernant l'activité physique,quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le label *sport-santé* est décerné par l'ARS aux fédérations qui collaborent avec les structures de rééducation à l'effort
- B - ☐ elle peut prendre la forme d'une activité sportive ou d'un déplacement actif tant qu'on observe une augmentation de la dépense énergétique
- C - ☐ elle est dite adaptée (APA) lorsque sa pratique est modulée selon l'âge ou le niveau du sujet
- D - ☐ elle peut être quantifiée par mesure de la VO₂ ou d'une échelle de METs (Metabolic Equivalet of Task)
- E - ☐ l'APA peut être prescrite par tout médecin consulté par un patient

Concernant le dopage, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le médecin d'équipe a le droit d'administrer à un sportif une substance interdite, sans justification
- B - ☐ seuls les sportifs et leurs entraineurs doivent respecter les règles antidopage
- C - ☐ toutes personnes (dont les sportifs) doivent respecter les règles antidopage, mais certaines violations des règles antidopage ne concernent que les sportifs
- D - ☐ le dopage se définit comme une violation des règles antidopage
- E - ☐ les substances interdites sont listées dans la liste des interdictions, cette liste est différente selon le pays où s'entraine le sportif

Question 22

Question à réponses multiples

Concernant les compléments alimentaires destinés aux sportifs, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ ils sont interdits par la réglementation antidopage

B - ☐ ils ne sont pas interdits par la réglementation antidopage mais ils peuvent contenir des substances interdites par la réglementation antidopage

C - ☐ il est conseillé de les acheter sur internet où ils sont mieux contrôlés

D - ☐ seuls les compléments alimentaires certifiés par l'Agence Mondiale Antidopage sont autorisés

E - ☐ si un sportif souhaite consommer un complément alimentaire, il est recommandé d'acheter un complément alimentaire conforme à la norme AFNOR NF EN 17444, qui vise à garantir l'absence de substances interdites dans les compléments alimentaires

Question 23

Question à réponses multiples

La prescription de programmes d'activité physique est recommandée en complément à un autre traitement pour les patients atteints de :

A - ☐ asthme

B - ☐ obésité

C - ☐ pathologies ostéoarticulaires

D - ☐ bronchopneumopathie chronique obstructive

E - ☐ schizophrénie

Question 24

Question à réponse unique

Quel que soit le moment de la prise en charge du cancer, la pratique d'une activité physique permet une :

A - ☐ réduction d' environ 10% du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) à un stade métastatique

B - ☐ réduction d' environ 30% du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) quel que soit le stade (localisé ou métastatique)

C - ☐ réduction d'environ 10 % du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) quel que soit le stade (localisé ou métastatique)

D - ☐ pas de réduction du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) quel que soit le stade (localisé ou métastatique)

E - ☐ réduction d' environ 20% du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) à un stade localisé

L'activité physique volontaire et spontanée régulière, pratiquée pendant et après le traitement du cancer, serait statistiquement associée à une réduction du risque relatif de récurrence, et à un bénéfice relatif en survie (du cancer et toutes causes confondues) principalement pour le :

- A - ☐ cancer de la prostate
- B - ☐ cancer de la thyroïde
- C - ☐ cancer du pancréas
- D - ☐ cancer colorectal
- E - ☐ cancer du sein

Concernant les contrôles antidopage, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ les contrôles antidopage ont lieu uniquement en compétition
- B - ☐ les contrôles antidopage sont des contrôles urinaires dans la majorité des cas
- C - ☐ les contrôles antidopage sont des contrôles sanguins dans la majorité des cas
- D - ☐ un sportif peut refuser un contrôle antidopage par principe de liberté individuelle
- E - ☐ un sportif peut refuser un contrôle antidopage par principe de responsabilité objective

Parmi les facteurs suivants, lesquels sont des facteurs de gravité nécessitant une consultation préalable aux urgences médicales ?

- A - ☐ des vomissements
- B - ☐ une limitation d'ouverture buccale
- C - ☐ un choc violent à la tête
- D - ☐ la perte de plusieurs dents
- E - ☐ une perte de connaissance

La prescription de programmes d'activité physique est recommandée en première intention à visée thérapeutique pour les patients atteints de :

- A - ☐ artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- B - ☐ pathologies coronaires, insuffisance cardiaque chronique, accident vasculaire cérébral
- C - ☐ diabète de type 2
- D - ☐ dépression
- E - ☐ cancers

Concernant les apports nutritionnels après une activité d'endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ La quantité d'eau perdue doit être compensée par un apport équivalent à au moins trois fois la quantité perdue.
- B - ☐ Les boissons énergisantes riches en micronutriments permettent de compenser les pertes hydro-électrolytiques si les apports sont suffisants.
- C - ☐ Un apport de protéines en phase de récupération permet la reconstruction des fibres musculaires dont la dégradation a été augmentée et la synthèse inhibée lors de l'exercice physique.
- D - ☐ Plus la consommation de glucides intervient rapidement après l'exercice physique, plus la quantité de protéines re-synthétisée est importante.
- E - ☐ Apporter des protéines et des glucides après l'activité physique permet de reconstituer les stocks de glycogènes et réduire la protéolyse induite par l'exercice.

Dans le cadre d'une pratique sportive et des outils de prévention des traumatismes dentaires, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ les gouttières sont obligatoires à la boxe ou au hockey sur glace
- B - ☐ les gouttières permettent de concentrer l'énergie en un point
- C - ☐ les gouttières « du commerce » sont à éviter
- D - ☐ les gouttières répartissent les forces sur toutes les structures couvertes par ce dispositif
- E - ☐ les mesure d'hygiène bucco-dentaire permettent d'éviter les fractures dentaires

Concernant les principales erreurs nutritionnelles du sportif, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Penser que sauter des repas pour diminuer l'excès de masse adipeuse peut améliorer la performance en renforçant la masse musculaire est une erreur nutritionnelle pratiquée chez le sportif.
- B - ☐ L'hydratation est souvent trop anticipée chez le sportif alors qu'elle doit s'adapter et se faire lorsque la sensation de soif se fait ressentir pour prévenir les désagréments digestifs.
- C - ☐ Une des principales erreurs nutritionnelles du sportif est de réduire trop drastiquement la consommation de matières grasses et ne plus apporter suffisamment de diversité dans les lipides consommées.
- D - ☐ Ne pas consommer de fibres alimentaires sous forme de produits complets, fruits, légumes ou légumineuses pour réduire l'inconfort digestif est une erreur fréquemment commise par les sportifs ne permettant pas l'adéquation entre apport et besoin.
- E - ☐ Une des principales erreurs nutritionnelles du sportif est de réaliser un apport hypocalorique hyperprotidique dans le but de maximiser le gain protéique et la perte de masse maigre.

Quelle(s) est(sont) la(les) complication(s) possible(s) de l'obésité

- A - ☐ apnées du sommeil
- B - ☐ asthme
- C - ☐ hypertension artérielle
- D - ☐ pathologies articulaires
- E - ☐ diabète non insulino-dépendant

Concernant l'inactivité physique, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ la sédentarité correspond à une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (Metabolic equivalent of task)
- B - ☐ elle est directement corrélée avec un risque augmenté de décès prématuré
- C - ☐ elle ne concerne que le temps passé allongé
- D - ☐ elle favorise le Syndrome métabolique et donc l'apparition de pathologies comme le diabète de type II ou l'athérosclérose
- E - ☐ elle favorise l'hypotension, l'hypoglycémie et la hausse de l'adrénaline sanguin

Concernant les besoins hydriques pendant et après une activité d’endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Plus l’activité physique nécessitera un apport énergétique important, plus il sera nécessaire d’apporter des glucides et de concentrer la boisson énergisante.
- B - ☐ Plus l’effort sera réalisé dans des conditions de chaleur extrême, plus il faudra diluer la concentration en glucides dans les boissons de l’effort.
- C - ☐ L’acidose métabolique induite par une activité d’endurance peut être réduite en apportant des minéraux comme le potassium dans l’eau de boisson.
- D - ☐ La méthode de la double pesée permet d’estimer la perte en eau au décours d’une activité physique et de permettre un apport équivalent à la perte encourue.
- E - ☐ La sensation de soif est un très bon indicateur au cours de l’exercice physique pour savoir quand se réhydrater et éviter les surcharges hydriques délétères pour le fonctionnement cardiovasculaire.

Concernant les compléments alimentaires à destination du sportif, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

- A - ☐ La prise de compléments alimentaires chez le sportif est recommandée pour augmenter les performances sportives tout en prévenant et réduisant les effets indésirables.
- B - ☐ Les allégations santé fonctionnelles permettent, pour un complément alimentaire donné, de justifier que ce complément alimentaire est « riche » ou « source » en un ou plusieurs nutriments donnés
- C - ☐ Le dispositif de nutri-vigilance a pour but de recenser les effets indésirables des compléments alimentaires en vraie vie.
- D - ☐ La qualité nutritionnelle des compléments alimentaires à destination des sportifs peut être garantie par la présence de la norme européenne NF EN 17444.
- E - ☐ Dans le cadre spécifique du gain en masse musculaire, la prise de compléments alimentaires multiples, de manière continue, est recommandée tout en respectant un apport de 2/3 de l’apport protéique sous forme d’aliments protéiques et d’1/3 sous forme de compléments alimentaires protéinés

UELC APS 2 - PHARMA - 15/05/2025

Question 1

Question à réponses multiples

Concernant les substances interdites par la réglementation antidopage, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ THC (tétrahydrocannabinol), cocaïne, morphine, tramadol sont des exemples de substances interdites en compétition

B - ☐ les glucocorticoïdes administrés par voie injectable (intraveineuse, intramusculaire, intra articulaire...), orale ou rectale sont interdits en compétition

C - ☐ les stéroïdes anabolisants androgènes ont de multiples effets secondaires notamment endocriniens, cardiaques, hépatiques et psychologiques, ils sont interdits en permanence

D - ☐ les diurétiques sont interdits en permanence car ils sont susceptibles de masquer l'usage d'autres substances interdites

E - ☐ il est conseillé aux sportifs d'éviter l'automédication, car certains médicaments (vendus avec ou sans prescription médicale) contiennent des substances interdites

Question 2

Question à réponses multiples

Chez une personne obèse souhaitant perdre du poids, il est conseillé de pratiquer régulièrement

A - ☐ une activité physique d'intensité modérée et prolongée

B - ☐ une activité physique de haute intensité

C - ☐ une activité physique régulière améliore l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides

D - ☐ une activité physique de haute intensité consomme plus de matières grasses

E - ☐ une activité physique de faible intensité favorise l'utilisation du glucose

Question 3

Question à Réponse Ouverte et Longue

Expliquer le principe du passeport biologique. Quel est le principe du module stéroïdien ?

Réponse :

Concernant la réponse des principales hormones à l'exercice

- A - ☐ augmentation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH)
- B - ☐ augmentation de la sécrétion des catécholamines (adrénaline et noradrénaline)
- C - ☐ diminution de la sécrétion du glucagon
- D - ☐ diminution de la sécrétion de l'aldostérone
- E - ☐ augmentation de la sécrétion du cortisol

Concernant les sportifs malades ayant besoin d'un traitement avec une substance faisant partie de la liste des interdictions, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ ils doivent avoir une Autorisation d'Usage à des fins Thérapeutiques (AUT) avant de participer à des compétitions de niveau national ou international
- B - ☐ le fait d'avoir une ordonnance suffit pour participer à des compétitions de niveau national ou international
- C - ☐ ils doivent avoir un certificat médical signé par un médecin du sport autorisant la prise de la substance interdite avant de participer à des compétitions
- D - ☐ ils doivent suspendre leurs traitements 48 heures avant le début des compétitions de niveau national ou international
- E - ☐ un sportif possédant une AUT n'est pas soumis aux contrôles antidopage

Quelles sont les caractéristiques d'une fibre musculaire squelettique de type IIb (fibre rapide) ?

- A - ☐ forte puissance
- B - ☐ forte densité capillaire
- C - ☐ petit diamètre
- D - ☐ grande fatigabilité
- E - ☐ métabolisme anaérobie dominant

Concernant les boissons énergétiques et les boissons énergisantes, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ les boissons énergétiques de l'effort contiennent une quantité importante de sucre, leur consommation est donc à limiter notamment chez les enfants
- B - ☐ les boissons énergisantes consommées avant, pendant ou après une activité physique ou associées à de l'alcool peuvent générer des accidents cardiaques
- C - ☐ consommées pendant l'activité physique, les boissons énergisantes favorisent l'acidose musculaire, la déshydratation et les troubles digestifs
- D - ☐ les boissons énergisantes grâce à leurs propriétés stimulantes répondent aux besoins spécifiques des sportifs fournissant un effort
- E - ☐ les boissons énergétiques répondent aux besoins spécifiques du sportif qui fournit un effort musculaire intense ou en période de récupération

Concernant les besoins hydriques pendant et après une activité d'endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ L'acidose métabolique induite par une activité d'endurance peut être réduite en apportant des minéraux comme le potassium dans l'eau de boisson.
- B - ☐ Plus l'effort sera réalisé dans des conditions de chaleur extrême, plus il faudra diluer la concentration en glucides dans les boissons de l'effort.
- C - ☐ La méthode de la double pesée permet d'estimer la perte en eau au décours d'une activité physique et de permettre un apport équivalent à la perte encourue.
- D - ☐ Plus l'activité physique nécessitera un apport énergétique important, plus il sera nécessaire d'apporter des glucides et de concentrer la boisson énergisante.
- E - ☐ La sensation de soif est un très bon indicateur au cours de l'exercice physique pour savoir quand se réhydrater et éviter les surcharges hydriques délétères pour le fonctionnement cardiovasculaire.

Concernant les apports nutritionnels pendant une activité d'endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ La consommation préférentielle d'eau au détriment de boissons sucrées enrichies en micronutriments permet de mieux freiner la protéolyse et de favoriser l'hydratation durant des exercices de plusieurs heures.
- B - ☐ Les boissons énergisantes riches en substances stimulantes sont déconseillées au décours de l'activité physique d'endurance pour éviter les blessures de fatigue.
- C - ☐ L'apport d'aliments riches en glucides simples à index glycémique faible comme le fructose avant l'effort peut induire des effets négatifs du point de vue digestif chez les sujets sensibles.
- D - ☐ La consommation d'aliments complets type sandwich au décours de l'activité physique d'endurance permet de freiner la protéolyse et de maintenir la réserve de glycogène.
- E - ☐ Pour réduire le risque de yo-yo glycémique et les fringales, il est conseillé de consommer des glucides complexes riches en fibres fermentescibles 2 à 3 heures avant l'exercice physique.

Question 10

Question à réponses multiples

La prescription de programmes d'activité physique est recommandée en complément à un autre traitement pour les patients atteints de :

A - ☐ obésité

B - ☐ schizophrénie

C - ☐ asthme

D - ☐ pathologies ostéoarticulaires

E - ☐ bronchopneumopathie chronique obstructive

Question 11

Question à réponses multiples

Concernant la traumatologie dentaire, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ dans le cadre d'une pratique sportive, les traumatismes dentaires et trauma crânio-faciaux sont associés dans 15 à 50% des cas

B - ☐ les filles sont en moyenne 2 fois plus atteintes que les garçons

C - ☐ 8% des traumatismes dentaires interviennent dans le cadre d'une pratique sportive

D - ☐ chez l'adulte, la sphère orale couvre 1% de la surface du corps et concentre 15% des traumatismes

E - ☐ au moins 1 milliard d'individus entre 1 et 65 ans auraient eu au moins un trauma dentaire

Question 12

Question à réponses multiples

Concernant la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

A - ☐ l'entraînement améliore la VO₂ max

B - ☐ la VO₂ max diminue de 1% par an après 25 ans

C - ☐ la VO₂ max est similaire chez les femmes et chez les hommes

D - ☐ la VO₂ max correspond au stade où la consommation d'oxygène atteint un plateau et n'augmente plus lorsqu'on augmente encore l'activité physique

E - ☐ la VO₂ max reflète le niveau maximal d'adaptation atteint du système de transport de l'oxygène

Quel que soit le moment de la prise en charge du cancer, la pratique d'une activité physique permet une :

- A - ☐ réduction d' environ 30% du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) quel que soit le stade (localisé ou métastatique)
- B - ☐ réduction d' environ 20% du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) à un stade localisé
- C - ☐ réduction d'environ 10 % du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) quel que soit le stade (localisé ou métastatique)
- D - ☐ réduction d' environ 10% du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) à un stade métastatique
- E - ☐ pas de réduction du niveau de fatigue (comparativement à la pratique insuffisante d'activité physique) quel que soit le stade (localisé ou métastatique)

Quelle(s) est(sont) actuellement la(les) recommandation(s) d'activité physique pour les adultes

- A - ☐ 1 heure par jour tous les jours d'activité physique d'intensité élevée
- B - ☐ limiter le temps passé assis
- C - ☐ 30 minutes par jour 5 fois par semaine d'activité physique d'intensité modérée
- D - ☐ 1 heure par jour tous les jours d'activité physique d'intensité modérée
- E - ☐ 30 minutes par jour 5 fois par semaine d'activité physique d'intensité élevée

Parmi les facteurs suivants, lesquels sont des facteurs de gravité nécessitant une consultation préalable aux urgences médicales ?

- A - ☐ la perte de plusieurs dents
- B - ☐ un choc violent à la tête
- C - ☐ une perte de connaissance
- D - ☐ une limitation d'ouverture buccale
- E - ☐ des vomissements

Concernant la réponse cardiaque à l'exercice physique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

- A - ☐ la fréquence cardiaque maximale (FC max) est la valeur la plus élevée pouvant être atteinte lors d'un exercice maximal
- B - ☐ le débit cardiaque augmente avec l'intensité de l'exercice
- C - ☐ le débit cardiaque dépend, à proportions égales, de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique quelle que soit l'intensité de l'exercice développée
- D - ☐ la FC max peut être calculée à l'aide de la formule suivante : $FC\ max = 320 - \text{âge}$
- E - ☐ le pourcentage de FC max permet d'évaluer l'intensité de l'exercice en fonction de la réserve cardiaque

Concernant les contrôles antidopage, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ les contrôles antidopage sont des contrôles urinaires dans la majorité des cas
- B - ☐ les contrôles antidopage ont lieu uniquement en compétition
- C - ☐ les contrôles antidopage sont des contrôles sanguins dans la majorité des cas
- D - ☐ un sportif peut refuser un contrôle antidopage par principe de responsabilité objective
- E - ☐ un sportif peut refuser un contrôle antidopage par principe de liberté individuelle

La prescription de programmes d'activité physique est recommandée en première intention à visée thérapeutique pour les patients atteints de :

- A - ☐ pathologies coronaires, insuffisance cardiaque chronique, accident vasculaire cérébral
- B - ☐ dépression
- C - ☐ artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- D - ☐ diabète de type 2
- E - ☐ cancers

L'activité physique volontaire et spontanée régulière, pratiquée pendant et après le traitement du cancer, serait statistiquement associée à une réduction du risque relatif de récidence, et à un bénéfice relatif en survie (du cancer et toutes causes confondues) principalement pour le :

A - ☐ cancer du pancréas

B - ☐ cancer colorectal

C - ☐ cancer de la thyroïde

D - ☐ cancer du sein

E - ☐ cancer de la prostate

Concernant le dopage, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ le médecin d'équipe a le droit d'administrer à un sportif une substance interdite, sans justification

B - ☐ seuls les sportifs et leurs entraîneurs doivent respecter les règles antidopage

C - ☐ toutes personnes (dont les sportifs) doivent respecter les règles antidopage, mais certaines violations des règles antidopage ne concernent que les sportifs

D - ☐ les substances interdites sont listées dans la liste des interdictions, cette liste est différente selon le pays où s'entraîne le sportif

E - ☐ le dopage se définit comme une violation des règles antidopage

Concernant les voies métaboliques activées ou réprimées lors de la pratique d'activité physique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

A - ☐ La glycolyse anaérobie lactique est moins énergétique que la glycolyse anaérobie alactique.

B - ☐ Le passage d'un métabolisme anaérobie à aérobie est d'autant plus rapide que la VO₂max du sportif est basse.

C - ☐ Le délai de flexibilité métabolique entre l'oxydation glucidique et l'oxydation lipidique justifie la nécessité de pratiquer au moins 30 minutes d'activité physique pour switcher de type de métabolisme.

D - ☐ Lors de la pratique d'une activité physique, la synthèse d'hormones catabolisantes telles que l'adrénaline a pour but de déstocker les réserves en glycogène.

E - ☐ La supplémentation en créatine peut prétendre améliorer la capacité physique au cours de séries successives d'exercices très intenses de courte durée en lien avec l'activation de la voie de la créatine phosphate.

Question 22

Question à réponses multiples

Quelle(s) est(sont) l'(les)hormone(s) intervenant dans le métabolisme énergétique à l'exercice

A - ☐ glucagon

B - ☐ hormone antidiurétique (ADH)

C - ☐ glucocorticoïdes

D - ☐ hormones thyroïdiennes

E - ☐ minéralocorticoïdes

Question 23

Question à réponses multiples

Dans le cadre d'une pratique sportive et des outils de prévention des traumatismes dentaires, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ les gouttières « du commerce » sont à éviter

B - ☐ les gouttières permettent de concentrer l'énergie en un point

C - ☐ les gouttières sont obligatoires à la boxe ou au hockey sur glace

D - ☐ les mesure d'hygiène bucco-dentaire permettent d'éviter les fractures dentaires

E - ☐ les gouttières répartissent les forces sur toutes les structures couvertes par ce dispositif

Question 24

Question à réponses multiples

Quelle(s) est(sont) la(les) complication(s) possible(s) de l'obésité

A - ☐ pathologies articulaires

B - ☐ apnées du sommeil

C - ☐ diabète non insulino-dépendant

D - ☐ asthme

E - ☐ hypertension artérielle

Concernant la source d'énergie anaérobie lactique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

- A - ☐ elle induit une accumulation importante de lactate dans l'organisme
- B - ☐ elle possède la plus grande capacité des trois sources d'énergie
- C - ☐ elle est une voie commune du glucose, des lipides et des protéines pour la production d'énergie
- D - ☐ elle est composée d'une étape de consommation d'ATP et d'une étape de production d'ATP
- E - ☐ elle est le support métabolique des sports d'endurance

Concernant l'adaptation du système respiratoire à l'exercice, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

- A - ☐ dans des conditions normales, la ventilation pulmonaire n'est pas un facteur limitant pour la VO_2 max
- B - ☐ le débit ventilatoire dépend du volume courant (VC) et de la fréquence respiratoire (FR)
- C - ☐ lors d'un exercice d'intensité modérée, le sujet augmente sa FR plus que son VC
- D - ☐ pour obtenir une meilleure ventilation alvéolaire, il est préférable de respirer plus profondément que plus rapidement
- E - ☐ le débit ventilatoire augmente proportionnellement à l'effort physique

Quel(s) type(s) de trauma dentaire est(sont) représenté(s) sur l'image suivante



- A - ☐ une luxation latérale
- B - ☐ un trauma des tissus durs
- C - ☐ une fracture alvéolaire
- D - ☐ une fracture radiculaire
- E - ☐ un trauma des tissus mous

Concernant les recommandations d'activité physique, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ il existe un effet-dose de l'activité physique: plus l'exposition est importante plus les bénéfices perçus ou ressentis sont importants
- B - ☐ elles reposent à la fois sur la durée et l'intensité de la pratique
- C - ☐ la variable de base, le MET, dépend du poids de chaque individu
- D - ☐ elles ne concernent que la durée de l'activité physique
- E - ☐ le concept de MET/min permet de calculer l'intensité et la durée nécessaire pour atteindre le niveau d'activité physique recommandé

Concernant l'activité physique,quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le label *sport-santé* est décerné par l'ARS aux fédérations qui collaborent avec les structures de rééducation à l'effort
- B - ☐ l'APA peut être prescrite par tout médecin consulté par un patient
- C - ☐ elle peut être quantifiée par mesure de la VO₂ ou d'une échelle de METs (Metabolic Equivalet of Task)
- D - ☐ elle peut prendre la forme d'une activité sportive ou d'un déplacement actif tant qu'on observe une augmentation de la dépense énergétique
- E - ☐ elle est dite adaptée (APA) lorsque sa pratique est modulée selon l'âge ou le niveau du sujet

Concernant les principales erreurs nutritionnelles du sportif, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Ne pas consommer de fibres alimentaires sous forme de produits complets, fruits, légumes ou légumineuses pour réduire l'inconfort digestif est une erreur fréquemment commise par les sportifs ne permettant pas l'adéquation entre apport et besoin.
- B - ☐ Une des principales erreurs nutritionnelles du sportif est de réaliser un apport hypocalorique hyperprotidique dans le but de maximiser le gain protéique et la perte de masse maigre.
- C - ☐ Une des principales erreurs nutritionnelles du sportif est de réduire trop drastiquement la consommation de matières grasses et ne plus apporter suffisamment de diversité dans les lipides consommées.
- D - ☐ Penser que sauter des repas pour diminuer l'excès de masse adipeuse peut améliorer la performance en renforçant la masse musculaire est une erreur nutritionnelle pratiquée chez le sportif.
- E - ☐ L'hydratation est souvent trop anticipée chez le sportif alors qu'elle doit s'adapter et se faire lorsque la sensation de soif se fait ressentir pour prévenir les désagréments digestifs.

Concernant les compléments alimentaires destinés aux sportifs, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐

si un sportif souhaite consommer un complément alimentaire, il est recommandé d'acheter un complément alimentaire conforme à la norme AFNOR NF EN 17444, qui vise à garantir l'absence de substances interdites dans les compléments alimentaires
- B - ☐

ils ne sont pas interdits par la réglementation antidopage mais ils peuvent contenir des substances interdites par la réglementation antidopage
- C - ☐

ils sont interdits par la réglementation antidopage
- D - ☐

il est conseillé de les acheter sur internet où ils sont mieux contrôlés
- E - ☐

seuls les compléments alimentaires certifiés par l'Agence Mondiale Antidopage sont autorisés

Concernant le tissu adipeux et l'obésité, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐

le stockage des lipides dans le tissu adipeux sous-cutané est principalement assuré par l'hyperplasie (adipogenèse) des adipocytes
- B - ☐

l'obésité est la conséquence d'une augmentation de la masse graisseuse
- C - ☐

dans des conditions physiologiques, le tissu adipeux sécrète davantage d'adipokines anti-inflammatoires que d'adipokines pro-inflammatoires
- D - ☐

le stockage des lipides dans le tissu adipeux viscéral favorise la sécrétion des adipokines anti-inflammatoires
- E - ☐

le tissu adipeux sécrète des adipokines essentielles au maintien de l'homéostasie de l'organisme

Concernant les compléments alimentaires à destination du sportif, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

- A - ☐

La prise de compléments alimentaires chez le sportif est recommandée pour augmenter les performances sportives tout en prévenant et réduisant les effets indésirables.
- B - ☐

Le dispositif de nutri-vigilance a pour but de recenser les effets indésirables des compléments alimentaires en vraie vie.
- C - ☐

La qualité nutritionnelle des compléments alimentaires à destination des sportifs peut être garantie par la présence de la norme européenne NF EN 17444.
- D - ☐

Dans le cadre spécifique du gain en masse musculaire, la prise de compléments alimentaires multiples, de manière continue, est recommandée tout en respectant un apport de 2/3 de l'apport protéique sous forme d'aliments protéiques et d'1/3 sous forme de compléments alimentaires protéinés
- E - ☐

Les allégations santé fonctionnelles permettent, pour un complément alimentaire donné, de justifier que ce complément alimentaire est « riche » ou « source » en un ou plusieurs nutriments donnés

Concernant les apports nutritionnels avant une activité d'endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Une modulation des apports en glucides de l'ordre de 60 à 70% des apports énergétiques totaux est recommandée pour favoriser la synthèse de glycogène chez le sportif pratiquant moins de 3 heures d'activité physique par semaine.
- B - ☐ Les aliments riches en lipides ne doivent pas être consommés avant l'exercice pour ne pas allonger la vidange gastrique et induire un retard à la digestion, vecteur de risque d'inconfort digestif et de contre-performance.
- C - ☐ L'apport protéique doit être de l'ordre de 2.5g/kg/j chez le sportif pratiquant plus de 3 heures d'activité physique sportive par semaine pour compenser la protéolyse, favoriser la protéosynthèse et la synthèse de glycogène.
- D - ☐ Pour prévenir les hypoglycémies réactionnelles chez le sportif, la prise de fructose, non métabolisé par l'insuline, peut être une alternative à la prise d'aliments à index glycémique élevée.
- E - ☐ Une alimentation hyperprotéinée hypoglucidique puis très hyperglucidique et hypoprotéique est recommandée respectivement de J-6 à J-4 jours puis de J-3 jours à J0 avant la compétition.

Concernant les apports nutritionnels après une activité d'endurance, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) :

- A - ☐ Apporter des protéines et des glucides après l'activité physique permet de reconstituer les stocks de glycogènes et réduire la protéolyse induite par l'exercice.
- B - ☐ La quantité d'eau perdue doit être compensée par un apport équivalent à au moins trois fois la quantité perdue.
- C - ☐ Les boissons énergisantes riches en micronutriments permettent de compenser les pertes hydro-électrolytiques si les apports sont suffisants.
- D - ☐ Un apport de protéines en phase de récupération permet la reconstruction des fibres musculaires dont la dégradation a été augmentée et la synthèse inhibée lors de l'exercice physique.
- E - ☐ Plus la consommation de glucides intervient rapidement après l'exercice physique, plus la quantité de protéines re-synthétisée est importante.

Concernant l'utilisation respective des glucides et des lipides en fonction de l'intensité de l'exercice selon la théorie du croisement métabolique (crossover point), quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

- A - ☐ le point de croisement se situe à 65-70% de la VO₂ max pour une consommation de 30% de lipides et de 70% de glucides
- B - ☐ l'activité du système nerveux sympathique (SNS) favorise l'utilisation des lipides
- C - ☐ plus l'intensité de l'exercice est élevée, plus la part de glucides est importante
- D - ☐ aucune réponse correcte
- E - ☐ l'entraînement aérobie améliore le métabolisme lipidique

Question 37

Question à réponses multiples

Concernant la traumatologie dentaire, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ le nombre de visites annuelles pour les traumatismes dentaires est plus important que celui des autres blessures corporelles

B - ☐ les dents les plus touchées lors des traumatismes dentaires sont les incisives maxillaires

C - ☐ les dents les plus touchées lors des traumatismes dentaires sont les incisives mandibulaires

D - ☐ les incisives centrales sont plus touchées que les incisives latérales

E - ☐ les traumatismes dentaires engendrent dans 79% des cas une exposition pulpaire

Question 38

Question à réponses multiples

Concernant l'inactivité physique, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s)

A - ☐ elle est directement corrélée avec un risque augmenté de décès prématuré

B - ☐ elle favorise le Syndrome métabolique et donc l'apparition de pathologies comme le diabète de type II ou l'athérosclérose

C - ☐ la sédentarité correspond à une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET (Metabolic equivalent of task)

D - ☐ elle favorise l'hypotension, l'hypoglycémie et la hausse de l'adrénaline sanguin

E - ☐ elle ne concerne que le temps passé allongé

Question 39

Question à Réponse Ouverte et Longue

Expliquer le principe de la mesure du rapport isotopique $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ dans le cadre de la recherche de stéroïdes exogènes.

Réponse :

Question 40

Question à réponse unique

Parmi les étiologies pouvant engendrer des traumatismes dentaires, on compte les maltraitances. Classez les différents types de maltraitance par ordre de fréquence

A - ☐ violences physiques > Violences sexuelles > Négligences lourdes > Violences psychologiques

B - ☐ violences sexuelles > Violences physiques > Négligences lourdes > Violences psychologiques

C - ☐ violences physiques > Violences sexuelles > Violences psychologiques > Négligences lourdes

D - ☐ violences physiques > Violences psychologiques > Violences sexuelles > Négligences lourdes

E - ☐ violences sexuelles > Négligences lourdes > Violences physiques > Violences psychologiques

Question 41

Question à réponse unique

Concernant les étapes 1 à 5 du couplage excitation-contraction du muscle squelettique, trouver l'ordre de production :

1 - libération d'acétylcholine par le motoneurone

2 - activation du site ATPase de la protéine de contraction

3 - dépolarisation du sarcolemme

4 - libération de Ca²⁺ dans le sarcoplasme par le réticulum sarcoplasmique

5 - contraction musculaire

A - ☐ 3 - 1 - 2 - 4 - 5

B - ☐ 1 - 3 - 4 - 2 - 5

C - ☐ 1 - 2 - 3 - 4 - 5

D - ☐ 3 - 2 - 1 - 4 - 5

E - ☐ 2 - 3 - 1 - 5 - 4

Question 42

Question à réponses multiples

Quel(s) est(sont) le(s) bénéfice(s) d'une activité physique pendant et après les traitements d'un cancer

A - ☐ augmentation de la composition corporelle

B - ☐ prévention ou correction d'un déconditionnement physique

C - ☐ réduction de la fatigue liée aux cancers

D - ☐ amélioration de la tolérance des traitements et de leurs effets à moyen et long terme

E - ☐ réduction du risque de récidence

Question 43

Question à réponses multiples

Concernant les voies métaboliques activées ou réprimées lors de la pratique d'activité physique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)

A - ☐ Au décours d'une activité d'endurance, il faut pouvoir utiliser une source durable d'énergie comme la voie de la glycolyse anaérobie musculaire.

B - ☐ Lors de la pratique d'une activité physique de quelques minutes à quelques heures, les voies métaboliques principalement activées sont des voies comme la glycogénolyse et la lipolyse.

C - ☐ La réserve protéique est un bon indicateur des ressources énergétiques mobilisables au décours de l'activité d'endurance.

D - ☐ Le lactate est une des sources d'énergie en cas de métabolisme glucidique anaérobie.

E - ☐ La lipolyse peut être freinée par la mise en place de la cétogenèse lors de marathon de plus de 24 heures.

Dans plusieurs « affaires » des taux extrêmement faibles de substances interdites ont été quantifiés dans les urines de sportifs. Plusieurs sportifs ont alors évoqué une exposition accidentelle. La démonstration de cette hypothèse appartient au sportif mis en cause. Quelles sont les deux étapes incontournables de cette démonstration ?

Réponse :

**Année universitaire
2024-2025**

**Université Lyon 1
Faculté de Pharmacie**

6^{ème} Année

Session Rattrapage

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Facteurs environnementaux et pathologies N° de PLACE :**

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *Facteurs environnementaux et pathologies humaines*

DFGSP2 et DFGSP3
Année 2024/ 2025

Semestre automne
Session 2

FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)

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

Ce fascicule n°2 comprend :

➤ QROC

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 2 fascicule(s)
numéroté(s) de 1 à 2*

UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines
M. Blaha

Sujet de M. Pelandakis 15 min (5 points)

Depuis 20 ans, les cas de méningite due à l'amibe pathogène *Naegleria fowleri* ont augmenté de manière surprenante. Après avoir brièvement décrit les caractéristiques de cette espèce, indiquer les causes pouvant expliquer cette augmentation.

Sujet de M. Guitton 15 min (5 points)

Question 1. Indiquer les 4 propriétés d'un polluant organique persistant (1 point)

Question 2. A quoi correspond l'acronyme REACH ? Quels sont les objectifs de ce règlement ? (1 point)

Question 3. Quelles sont les sources d'exposition aux nitrates pour l'homme ? (1 point)

Question 4. Quels sont les impacts de la pollution atmosphérique sur la santé humaine ? (2 points)

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Facteurs environnementaux et pathologies N° de PLACE :**

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *Facteurs environnementaux et pathologies humaines*

DFGSP2 et DFGSP3
Année 2024/ 2025

Semestre automne
Session 2

FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)

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

Ce fascicule n°1 comprend :

- Description du contenu du fascicule 7 QCM et 2 QROC

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 2 fascicules numéroté de 1 à 2

UELC Facteurs environnementaux et pathologies humaines
M. Blaha

Sujet de M. Braun 15 min (5 points)

Question 1: quelles sont les définitions de l'atopie, l'allergie et de l'hypersensibilité?

Question 2: quelles sont les phases de la physiopathologie de l'allergie:

- A- immunisation
- B- désensibilisation
- C- révélation
- D- promotion
- E- altération

Sujet de M. Escarguel (15 min) 5 points

A. L'Anthropocène en quelques ordres de grandeur et points-clés... (/3)

1. Au cours du 20^{ème} siècle, la principale cause d'effondrement de la biodiversité a été :
 - ☐ le changement climatique.
 - ☐ la dégradation/destruction d'habitats.
 - ☐ les espèces invasives.
 - ☐ les pollutions.
 - ☐ la surexploitation des espèces.
2. Parmi les affirmations suivantes, laquelle/lesquelles est/sont correcte(s) ? Au cours des deux derniers siècles :
 - ☐ la démographie humaine mondiale a augmenté 7-8 fois moins vite que la consommation énergétique mondiale.
 - ☐ la démographie humaine mondiale a augmenté au même rythme que la consommation énergétique mondiale.
 - ☐ la démographie humaine mondiale a augmenté 7-8 fois plus vite que la consommation énergétique mondiale.
 - ☐ les variations démographiques ont généralement précédé celles de consommation énergétique.
 - ☐ les variations démographiques ont généralement suivi celles de consommation énergétique.
3. Au rythme actuel, l'humanité utilisera autant d'énergie, de matières premières et d'aliments au cours des trois prochaines décennies que durant :
 - ☐ les 3 derniers siècles = 300 ans.
 - ☐ les 10 derniers siècles = 1000 ans.
 - ☐ les 30 derniers siècles = 3000 ans.
 - ☐ les 100 derniers siècles = 10.000 ans.
 - ☐ les 300 derniers siècles = 30.000 ans.
4. La part des énergies fossiles dans le mix énergétique mondial actuel est de :
 - ☐ 20%
 - ☐ 40%
 - ☐ 60%
 - ☐ 80%
 - ☐ 100%
5. Au cours des dernières années, la consommation mondiale de pétrole a été, en moyenne, de :
 - ☐ 1,5 millions de litres par jour.
 - ☐ 15 millions de litres par jour.
 - ☐ 150 millions de litres par jour.
 - ☐ 1,5 milliards de litres par jour.
 - ☐ 15 milliards de litres par jour.
6. Au regard des normales préindustrielles (18^{ème} siècle), la trajectoire climatique actuelle est celle d'un réchauffement global en 2100 de :
 - ☐ +1,5°C.
 - ☐ +2°C.
 - ☐ +3°C.
 - ☐ +4°C.
 - ☐ +5°C.

B. Expliquez en quelques lignes le lien existant entre l'effondrement de la biodiversité et l'apparition de nouvelles zoonoses. Vous pouvez pour cela vous aider d'un ou deux schémas (/2)

[illegible]

Examen d'analyse session 2, UELC "ingénieur 1"

Jeudi 26 juin 2025

L'examen dure 2h
Le sujet comporte 9 exercices sur 2 pages
Le polycopié de cours et la calculatrice sont autorisés
Les réponses doivent être justifiées

Exercice 1

Soit les vecteurs $\vec{V}_1$ et $\vec{V}_2$ dont les composantes dans la base $(\vec{i}, \vec{j}, \vec{k})$ sont les suivantes : $\vec{V}_1 = (1; 0; 2)$ et $\vec{V}_2 = (2; 1; 0)$

- Calculer $\vec{V}_1 \cdot \vec{V}_2$
- Calculer $\vec{V}_1 \wedge \vec{V}_2$
- Soit la base $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$ définie de la façon suivante :

$$\begin{cases} \vec{u} &= 2\vec{j} \\ \vec{v} &= 2\vec{k} \\ \vec{w} &= \vec{i} \end{cases}$$

Donner les composantes de $\vec{V}_1$ dans la base $(\vec{u}, \vec{v}, \vec{w})$

Exercice 2

Soit $\vec{V}$ la fonction vectorielle de $\mathbb{R}^3$ dans $\mathbb{R}^3$ définie de la façon suivante : $\vec{V} = (V_1, V_2, V_3)$ tel que :

$$\begin{cases} V_1(x, y, z) &= x \ln y \\ V_2(x, y, z) &= y^2 \sin z \\ V_3(x, y, z) &= xz^3 \end{cases}$$

Calculer $\vec{grad}(\text{div}(\vec{V}))$

Exercice 3

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

Soit C la courbe constituée par les deux parties de courbes C_1 et C_2 définies de la façon suivante : C_1 est le quart de cercle entre les points $(0, 0)$ et $(1, 1)$ (cercle de centre $(1, 0)$ et de rayon 1) et C_2 est la portion de parabole d'équation $y = x^2$ entre les points $(1, 1)$ et $(2, 4)$

- Représenter graphiquement le chemin C
- Calculer $\int_C f(x, y) ds$ (s étant l'abscisse curviligne)

Exercice 4

Soit f la fonction définie de la façon suivante :

$$f(x) = \frac{x \times \sin(x)}{1 - \cos(2x)}$$

Calculer $\lim_{x \rightarrow 0} f(x)$

Exercice 5

On souhaite calculer le volume V du demi-cylindre délimité supérieurement par la surface d'équation $f(x, y) = xy(2+x)$ et inférieurement par le demi-disque supérieur d'équation : $x^2 + y^2 = 1$

Calculer le volume V

Exercice 6

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 7

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

$$f(x, y, z) = xe^{2y} + y \cos^2(z) + 2$$

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

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

Exercice 8

Soit f la fonction de $\mathbb{R}^2$ dans $\mathbb{R}$ définie de la façon suivante :

$$f(x, y) = 3xy^2 + 2yx^3 + 4x$$

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

Calculer $\frac{dz}{dt}$ en $t = 1$ pour $x = \cos(1 - t)$ et $y = \ln(t)$

Exercice 9

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

Soit l'équation différentielle suivante : $y' + 3t^2y = 12t^2$

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

2^{ème} année de Pharmacie, UELC Ingénieur 1
Thermodynamique
Session 2

L. Heinrich-Balard & C. Pailler-Mattei

Juin 2025

Durée de l'examen : 2h
Le sujet comporte 3 exercices
Aucun document n'est autorisé, toutes les calculatrices sont autorisées
La qualité de la rédaction sera prise en compte dans la notation

Exercice 1 : Transformation cyclique d'un gaz parfait

On suppose qu'une mole d'un gaz parfait de coefficient adiabatique $\gamma = 1,4$ subit, lors d'un cycle, les transformations réversibles suivantes : détente isobare entre (1) et (2), puis compression adiabatique entre (2) et (3), compression isobare entre (3) et (4) et détente isochore entre (4) et (1).

On donne : $\vartheta_1 = 24 \text{ L}$, $p_1 = 1 \times 10^5 \text{ Pa}$, $\vartheta_2 = 2 \vartheta_1$; $p_3 = 2 p_2$, où p_i représente la pression à l'état i et ϑ_i le volume à l'état i .

On notera R la constante des gaz parfaits, telle que : $R = 8,3 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$.

- 1- Représenter ce cycle dans un diagramme de Clapeyron (**justifiez votre réponse**)
- 2- Que valent T_1 , p_2 , ϑ_2 , T_2 , p_3 , ϑ_3 , T_3 , ϑ_4 , p_4 et T_4 ?
- 3- Que vaut la variation d'énergie interne ΔU au cours de ce cycle ?
- 4- Calculer le travail échangé sur chacune des branches de ce cycle. Le travail pour chacune des transformations sera noté W_{ij} où W_{ij} représente le travail échangé au cours de la transformation ij avec $i \neq j$.
- 5- En déduire le travail total, W_T , échangé lors du cycle.
- 6- Quelle est la variation d'entropie entre les états (2) et (3) ?
- 7- Quelle est la variation d'entropie entre les états (4) et (1) ?
- 8- Quelle est la variation d'entropie au cours de ce cycle ?

Exercice 2 : Efficacité du cycle de Beau de Rochas

Le moteur à explosion a été inventé au XIX^e siècle par Beau de Rochas. Le moteur à explosion est un moteur à combustion interne dont l'allumage est commandé et

réalisé grâce à des bougies (éclateurs produisant des étincelles). Schématiquement, on fait subir à une mole de mélange (air + carburant), supposée se comporter comme un gaz parfait, un cycle constitué de deux adiabatiques et de deux isochores. Ce cycle est appelé cycle Beau de Rochas.

Le cycle Beau de Rochas est représenté sur le diagramme de Clapeyron **Fig.1**.

- AB et CD adiabatiques réversibles
- BC et DA isochores

On notera T_A , T_B , T_C et T_D les températures du système thermodynamique (air + carburant) respectivement en A, B, C et D.

1- Donner les expressions des transferts thermique Q_{BC} et Q_{DA} le long des transformations BC et DA en fonction de T_A , T_B , T_C , T_D et C_ϑ la capacité thermique à volume constant.

2- Donner l'expression de l'efficacité η de ce cycle moteur en fonction de T_A , T_B , T_C et T_D .

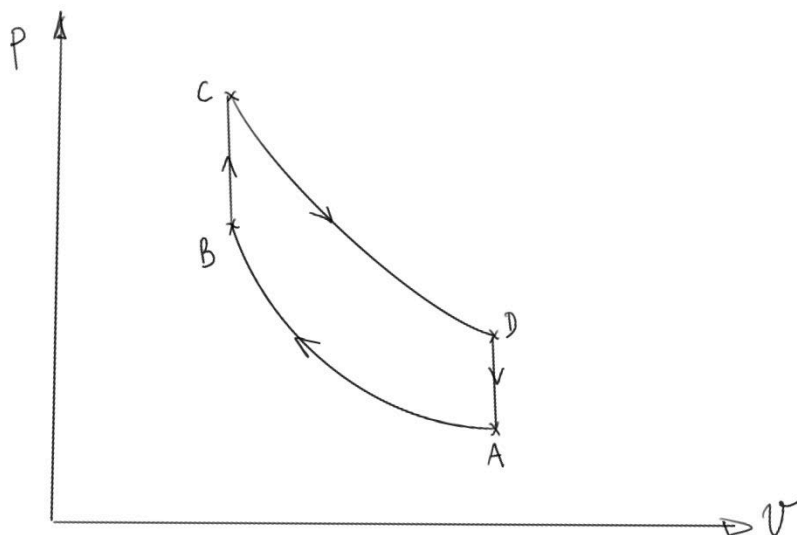


FIGURE 1 – *Diagramme de Clapeyron du cycle Beau de Rochas.*

Exercice 3 : Transformation cyclique d'une masse d'air

Soit une masse d'air m supposée se comporter comme un gaz parfait. On fait subir à cette masse d'air une transformation cyclique comme indiqué sur le diagramme de Clapeyron **Fig.2**. La pression, la température et le volume de l'air dans l'état initial (1) sont respectivement, $p_1=10^5$ Pa, $T_1=300$ K et $\vartheta_1=100$ L. La transformation de l'état (1) à l'état (2) est une compression adiabatique réversible jusqu'à la pression $p_2=10 p_1$. Entre (2) et (3) le gaz subit un refroidissement à volume constant et entre (3) et (1) il se détend de façon isotherme.

On donne la capacité thermique à pression constante du gaz $c_p=1$ kJ.kg⁻¹.K⁻¹ et $R=8,3$ J.mol⁻¹.K⁻¹.

On précise que la masse molaire du gaz est $M=29 \text{ g.mol}^{-1}$.

1- Quelle est la masse m de ce volume d'air ?

2- Calculer la température T_2 et le volume v_2 .

3- Montrer que le travail échangé entre le gaz et le milieu extérieur s'écrit sous la forme : $\frac{m}{R} \frac{R}{\gamma - 1} (T_2 - T_1)$.

On rappelle que : $\int_{x_1}^{x_2} x^n dx = \left[\frac{x^{n+1}}{n+1} \right]_{x_1}^{x_2}$

4- Calculer la variation d'énergie interne ΔU_{23} échangée par l'air entre l'état (2) et l'état (3).

5- En déduire le transfert thermique Q_{23} au courant de cette même transformation.

6- Calculer le travail W_{31} et le transfert thermique Q_{31} échangés entre l'état (3) et l'état (1).

7- En déduire le travail total W_T sur l'ensemble du cycle.

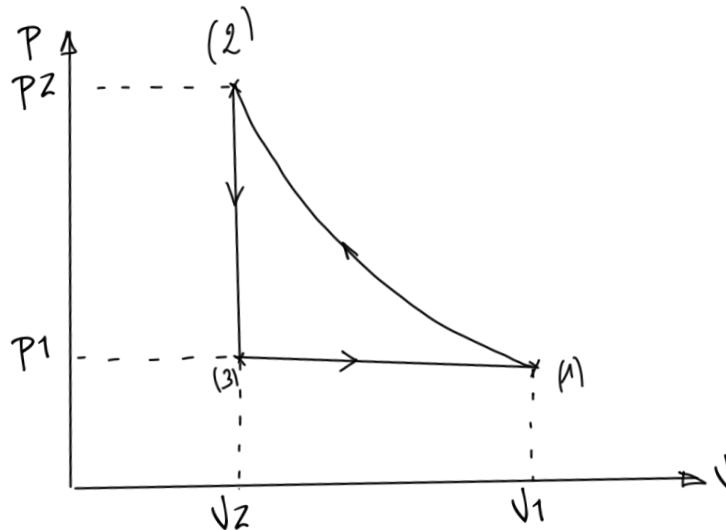


FIGURE 2 – *Diagramme de Clapeyron pour la masse d'air de masse m .*

2^{ème} année de Pharmacie, UELC Ingénieur 2
Electromagnétisme et Mécanique du point
Session 2

C. Pailler-Mattei

Juin 2025

NOTA BENE

Durée de l'examen : 2h

Le sujet comporte 3 exercices

Aucun document n'est autorisé, toutes les calculatrices sont autorisées

La qualité de la rédaction sera prise en compte dans la notation

Exercice 1 : Capacité de condensateurs de géométries différentes

Dans cet exercice on propose de déterminer la capacité de deux condensateurs de géométries différentes. Dans les deux cas on négligera les effets de bord.

1er cas : Soit un condensateur cylindrique formé de deux cylindres coaxiaux d'épaisseur négligeable. Le cylindre interne de rayon R_1 porte une charge totale uniforme $+Q$. On note R_2 le rayon du cylindre externe. Les deux armatures cylindriques ont une hauteur h , telle que : $h \gg R_2 > R_1$.

1- En utilisant le théorème de Gauss, déterminer la norme du champ électrique $E(r)$ pour $R_1 < r < R_2$, avec r la distance entre un point O élément de l'axe de révolution des cylindres et un point M de l'espace tel que : $\overrightarrow{OM} = r \vec{e}_r$ en coordonnées cylindriques.

2- Déterminer l'expression de la différence de potentiel $\Delta V = V_1 - V_2$ entre les armatures du condensateur (avec V_1 et V_2 respectivement le potentiel de l'armature interne et de l'armature externe).

3- En déduire l'expression de la capacité C du condensateur.

2ème cas : Soit un condensateur sphérique formé par deux sphères concentriques de centre O . On note respectivement R_1 et R_2 le rayon de la sphère interne et le rayon de la sphère externe. La sphère interne de rayon R_1 porte une charge totale uniforme $+Q$.

- 1- En utilisant le théorème de Gauss, déterminer la norme du champ électrique $E(r)$ à la distance r du centre O , telle que $R_1 < r < R_2$.
- 2- Déterminer l'expression de la différence de potentiel $\Delta V = V_1 - V_2$ entre les armatures du condensateur (avec V_1 et V_2 respectivement le potentiel de l'armature interne et de l'armature externe).
- 3- En déduire l'expression de la capacité C du condensateur.

Exercice 2 : Champ électrostatique pour une distribution continue plane de charges

Soit un plan infini noté (π) , parallèle au plan (Oyz) et d'épaisseur $2a$ (**Fig. 1**). Le plan (π) est centré sur le point O , origine du repère cartésien $(O, \vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z)$, où $\vec{e}_x$, $\vec{e}_y$ et $\vec{e}_z$ sont les vecteurs unitaires des axes (Ox) , (Oy) et (Oz) . Le plan (π) est chargé avec une densité volumique de charges $\rho(x)$ telle que :

$$\begin{cases} \rho(x) = 0 & \text{pour } x \in]-\infty, -a[\\ \rho(x) = \rho_0 & \text{pour } x \in [-a, +a] \\ \rho(x) = 0 & \text{pour } x \in]+a, +\infty[\end{cases}$$

avec ρ_0 une constante.

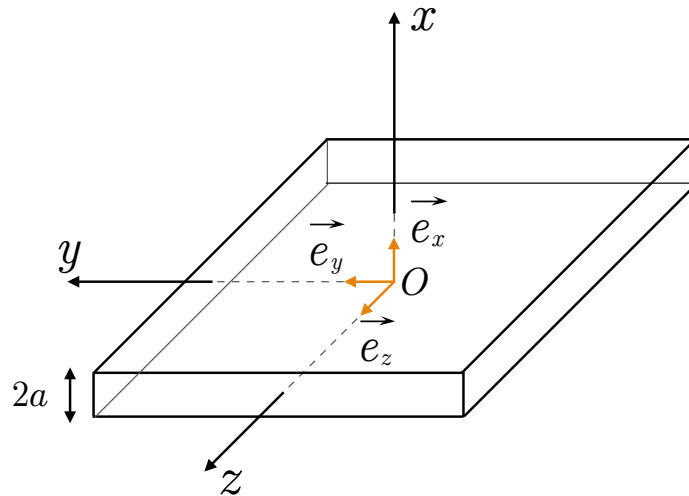


FIGURE 1 – Schéma du plan infini (π) .

- 1- À partir des équations locales de l'électrostatique en coordonnées cartésiennes (équations de Maxwell), donner l'expression de la norme du champ électrostatique $E(x)$ pour $x \in]-\infty, -a[$, $x \in [-a, +a]$ et $x \in]+a, +\infty[$. Vous noterez respectivement C_1 , C_2 et C_3 les constantes d'intégrations associées aux expressions du champ électrostatique $E(x)$ pour $x \in]-\infty, -a[$, $x \in [-a, +a]$ et $x \in]+a, +\infty[$. Pour cette question, il n'est pas demandé de déterminer les valeurs de C_1 , C_2 et C_3 .
- 2- En admettant que pour $x = 0$ alors $E(x = 0) = 0$, déterminer les valeurs des constantes C_1 , C_2 et C_3 et les expressions des champs électrostatiques associés.

Il est vivement conseillé de commencer par déterminer l'expression de C_2 .

3- Etablir l'expression du potentiel $V(x)$ pour $x \in]-\infty, -a[$, $x \in [-a, +a]$ et $x \in]+a, +\infty[$. Vous noterez K_1 , K_2 et K_3 les constantes d'intégrations associées aux expressions du potentiel $V(x)$ pour $x \in]-\infty, -a[$, $x \in [-a, +a]$ et $x \in]+a, +\infty[$. Pour cette question, il n'est pas demandé de déterminer les valeurs de K_1 , K_2 et K_3 .

4- Le potentiel étant une fonction continue en tout point de l'espace et sachant que $V(x=0) = 0$, déterminer les constantes K_1 , K_2 et K_3 et réécrire les expressions du potentiel pour $x \in]-\infty, -a[$, $x \in [-a, +a]$ et $x \in]+a, +\infty[$.

Il est vivement conseillé de commencer par déterminer l'expression de K_2 .

Exercice 3 : Descente à ski

La piste de kilomètre lancé aux Arcs a une longueur $L=1400$ m et une inclinaison $\alpha=45^\circ$ par rapport au plan horizontal (Fig.2). Elle permet d'atteindre une vitesse limite de $v_l=260 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ (la vitesse limite correspond à la vitesse maximale qui peut être atteinte par un skieur). On considère un skieur de masse $m=80$ kg s'élancant sans vitesse initiale du sommet O de la piste.

On modélise les frottements de l'air sur le skieur par une force de frottement $\vec{F} = -k\vec{v}$, où $k=8,0$ uSI est un coefficient constant positif et $\vec{v}$ la vitesse du skieur. La réaction exercée par la neige exerce sur le skieur est une force notée $\vec{R}$ telle que : $\vec{R} = -T\vec{e}_x + N\vec{e}_y$, avec N la composante normale de la force $\vec{R}$ et T la composante tangentielle de la force $\vec{R}$. Les composantes normale et tangentielle de la réaction de la neige sur le skieur sont telles que : $f = \frac{T}{N}$, avec f le coefficient de frottement entre le skieur et la neige.



FIGURE 2 – Skieur de masse m sur la piste du kilomètre lancé aux Arcs.

On propose d'étudier le mouvement du skieur, assimilable à un point matériel, dans

le référentiel fixe $\mathbf{R}_0 (O, \vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z)$, supposé galiléen, associé à la pente d'angle d'angle α par rapport à l'horizontale (Fig.2).

On notera g l'accélération de la pesanteur.

1- Effectuer le bilan des forces agissant sur le skieur et indiquer leur expression dans le référentiel $\mathbf{R}_0 (O, \vec{e}_x, \vec{e}_y, \vec{e}_z)$.

2- En utilisant le principe fondamental de la dynamique, donner l'expression de N , puis en déduire celle de T en fonction de f , m , g et α .

3- Déterminer la vitesse à partir de laquelle les frottements de l'air sont plus importants que les frottements entre le skieur et la neige.

4- En appliquant le principe fondamental de la dynamique, déterminer l'expression de la vitesse limite atteinte par le skieur et la calculer.

5- Montrer que l'équation différentielle de la vitesse selon la direction $\vec{e}_x$ s'écrit :
$$\frac{dv}{dt} + \frac{v}{\tau} = \frac{v_l}{\tau} \quad (\text{la vitesse dans direction du vecteur unitaire } \vec{e}_x \text{ sera notée } v).$$
 Vous poserez $\tau = \frac{m}{k}$.

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

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de biophysique

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 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 : Elise Levigoureux Gervais

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Le zirconium 89 (^{89}Zr) est un radionucléide dont la période est de 78h. Son numéro atomique Z vaut 40. Il se désintègre par rayonnement β^+ et capture électronique.

Il peut être produit à l'aide d'un cyclotron et grâce à ce dernier, on obtient à t_0 une activité de zirconium 89 de 10 GBq.

On donne $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ et le tableau suivant

Elément	Z
Sr	38
Y	39
Zr	40
Nb	41
Mo	42

Question 1 : Ecrire les 2 réactions de désintégration de zirconium 89.

Question 2 : Quelle est la probabilité de désintégration par seconde et la durée de vie moyenne du zirconium 89 en heure ?

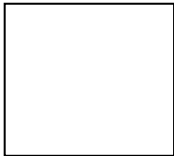
Question 3 : Calculer la masse de zirconium 89 produite au temps t_0 .

Question 4 : Calculer, en GBq, l'activité d'une mole d'atomes de zirconium 89

Question 5 : Dans le cadre d'un essai clinique, un médicament radiomarqué au zirconium 89 doit être injecté à un patient à 12h à la posologie de 300 MBq.

Question 5.1 : Calculer le nombre de noyaux de zirconium 89 que ce patient devrait recevoir à 12h.

Question 5.2 : Ce médicament ne doit pas être administré si l'activité contenue dans la seringue est inférieure à 90% de l'activité prescrite. Si le patient se présente avec une heure et demie de retard pour son examen d'imagerie, pourra-t-on lui administrer une seringue qui avait été préparée à 12 h avec une activité de 300 MBq? Justifier.



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

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session de rattrapage

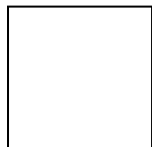
FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice de chimie analytique

Note



Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 4 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

h Correcteur : Wael Zeinyeh

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Nous souhaitons contrôler la teneur en ions magnésium de gélules contenant du chlorure de magnésium MgCl_2 et des excipients.

Pour cela, le contenu de 3 gélules est pesé et donne 348,0 mg.

100,0 mg de cette poudre sont solubilisés dans de l'eau, puis les ions magnésium sont dosés par titration avec une solution d'EDTA 0,1 mol/L, en présence d'un indicateur coloré adapté. L'équivalence est détectée avec 7,5 mL de solution d'EDTA versés.

Données : masse atomique $\text{Mg} = 24 \text{ g/mol}$

Question 1 :

Pour le dosage de quel type d'analytes l'EDTA est utilisé ? Par quel type de réaction ?

Question 2 :

Calculer la quantité (en milligrammes) de Mg^{2+} dans la prise d'essai de 100 mg.

Question 3 :

En déduire la teneur (en milligrammes) de Mg^{2+} dans une gélule.

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

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice d'enzymologie

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

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

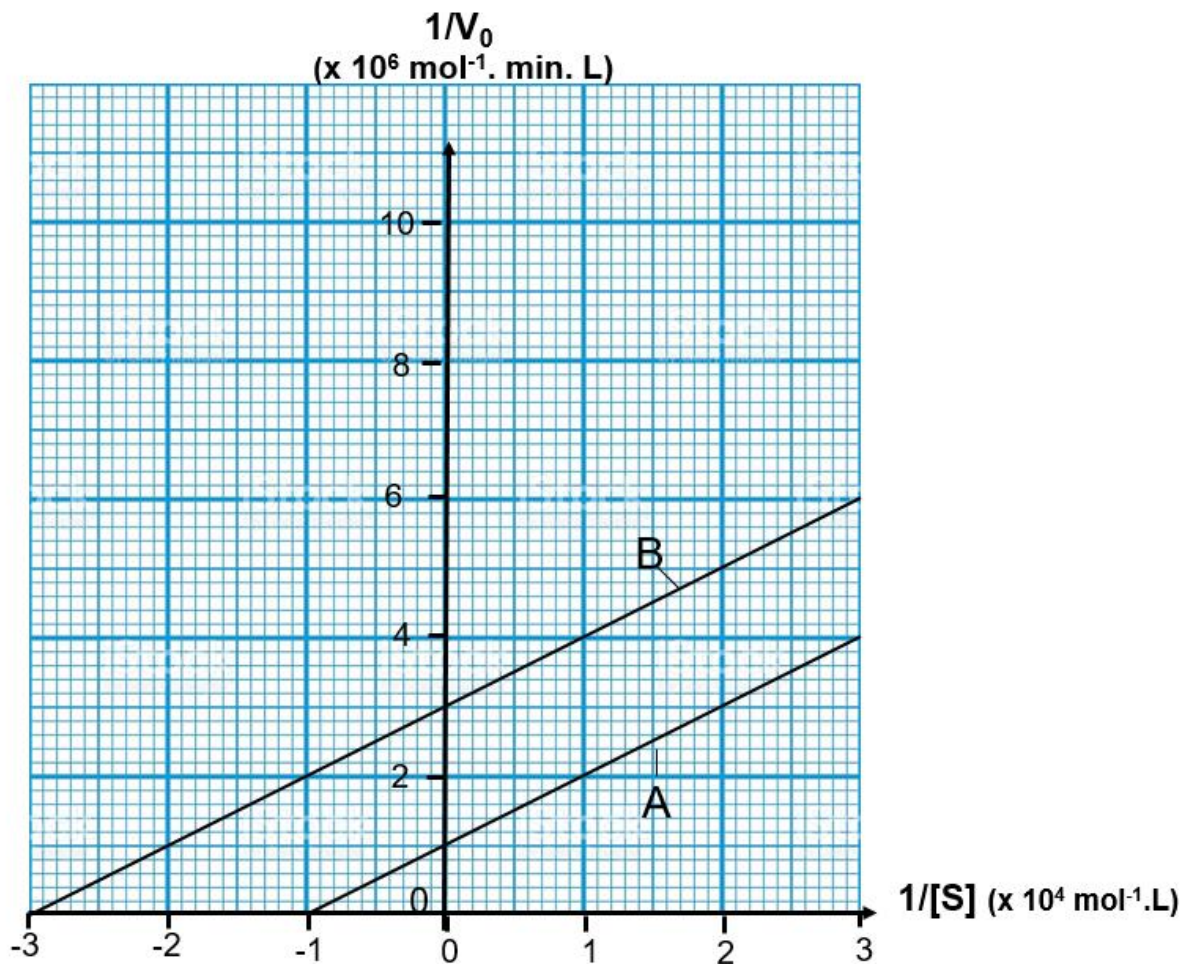
J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4

Correcteur : Karim Chikh

UELC Préparation Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

Sur le graphique ci-dessous, la droite A représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur son substrat S dans des conditions bien définies.

La droite 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 $[I] = 8 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.



Question 1 : Calculer la constante de Michaelis K_m du couple enzyme-substrat.

Question 2 : Calculer la vitesse initiale maximale V_{max}

Question 3 : Quel est le type d'inhibition le plus probable ? (Justifier votre réponse)

Question 4 : Calculer la constante d'inhibition K_i de ce couple inhibiteur-enzyme

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

DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 30 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice de pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée
Documents non autorisés
Stabilos non autorisés

J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 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 Internat 1
Responsable de l'UELC : Magali Larger

1000 mg d'un médicament sont administrés par IV bolus. La cinétique du médicament suit un modèle à un compartiment. Les concentrations plasmatiques retrouvées 1h et 6h après l'administration sont de 2,5 µg/mL et 0,08 µg/mL respectivement. La liaison aux protéines plasmatiques est de 60%. Le DFG du patient est estimé à 85 mL/min.

Question 1 : Calculer la constante d'élimination.

Question 2 : Calculer le temps de demi-vie d'élimination.

Question 3 : Calculer le volume de distribution.

Question 4 : Calculer la clairance totale.

Question 5 : Calculer l'aire sous la courbe de 0 à l'infini.

Question 6 : 300 mg de médicament sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines après 24 heures de recueil. Calculer la clairance rénale du médicament.

Question 7 : Quel est le mécanisme d'excrétion rénale du médicament ?

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Physiologie

Note

Calculatrice autorisée

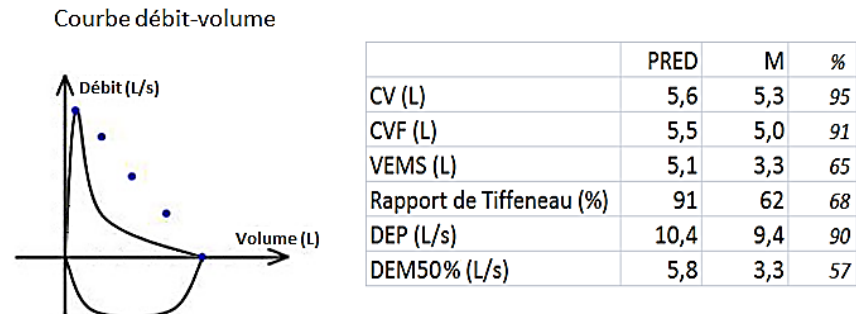
J'ai bien vérifié que ce fascicule comporte 4 pages numérotées de 1 à 4

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Ming Lo

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Le médecin a prescrit une spirométrie pour un fumeur de 30 ans souffrant de gêne respiratoire. Les résultats sont résumés dans la figure et le tableau (points ou PRED : valeurs normales ; ligne continue ou M : valeurs mesurées chez le patient ; % : pourcentage de variation des valeurs du patient par rapport aux valeurs normales).



CV : capacité vitale ; CVF : capacité vitale forcée ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde ;
DEP : débit expiratoire de pointe ; DEM50% : débit expiratoire maximum à 50% de la CVF

Questions : En comparant les valeurs de ce patient (M) aux valeurs normales (PRED), quel est le type de trouble respiratoire le plus probable ? Pourquoi ?

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session de rattrapage

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 comporte 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Lars Petter Jordheim

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Vous souhaitez doser l'analyte K dans une solution aqueuse (S1). Vous préparez une série de tubes selon les indications du tableau, et les analysez en spectrophotométrie UV (263 nm) dans une cuve de 1 cm. Les absorbances sont indiquées dans le tableau.

	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5
Volume de S1 (μL)	500	500	500	500	500
Quantité de K ajoutée (μg)	0	2	4	6	8
Volume d'eau	Qsp 1 mL	Qsp 1 mL	Qsp 1 mL	Qsp 1 mL	Qsp 1 mL
Absorbance	0,352	0,524	0,695	0,872	1,069

QUESTION 1

Quel type d'étalonnage est utilisé ?

QUESTION 2

Déterminer l'équation et le coefficient de détermination de la droite étalon en précisant ce que vous utilisez pour y et pour x

QUESTION 3

Calculer la concentration de K dans la solution aqueuse S1

QUESTION 4

Quelle condition (non indiquée dans l'énoncé) doit être vérifiée pour que ce dosage puisse être effectué selon le protocole utilisé ?

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

Note

Calculatrice autorisée

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

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Karim Chikh

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Un laboratoire a pour but de purifier l'enzyme créatininase à partir de bactéries pour la vendre ensuite aux industriels développant des réactifs de dosage de créatinine par technique enzymatique. A chaque étape de la purification, la concentration catalytique (U/mL) de créatininase est mesurée à l'aide d'un substrat chromogène et la concentration en protéines totales est déterminée par technique colorimétrique. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous et prennent en compte les dilutions (décrites plus loin) effectuées préalablement.

Etape de purification / milieux analysés	volume (mL)	protéines (mg/ml)	concentration catalytique (U/mL)
Lysat bactérien	200	800	16
Précipitation par $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	15	400	200
Affinité (éluat)	20	8	72

Question 1 : Calculer l'activité spécifique de chaque fraction, ainsi que le rendement et le degré de purification obtenu globalement lors de ce processus de purification d'enzyme.

Le K_m de la créatininase pour son substrat chromogène est de 0,50 mM. Pour mesurer les concentrations catalytiques du tableau ci-dessus, chaque fraction est préalablement diluée au 1/1000^{ème}, le temps de mesure est de 1 min et les conditions du dosage (dans les conditions conventionnelles retenues pour la définition de l'unité de l'activité enzymatique) sont telles que 90% des sites actifs de l'enzyme $[(\text{ES})/(\text{E})_t = 0,9]$ sont occupés par le substrat chromogène.

Question 2 : Quelle doit être la concentration en substrat chromogène (en mM et en unités K_m) dans les conditions du dosage?

Question 3

Question 3.1 : Calculer pour la dernière étape de purification (éluat obtenu par chromatographie d'affinité), la vitesse initiale (V_0) mesurée dans le milieu réactionnel. Quelle serait la $V_{\max}$?

Question 3.2 : En déduire, après 1 min d'incubation, la concentration résiduelle en substrat (en mmol/L et en unités K_m).

Question 3.3 : Calculer la vitesse (v) correspondant à cette concentration et l'exprimer en % de la vitesse initiale (V_0) mesurée. Commenter.

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 2024/ 2025

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

Note

Calculatrice autorisée

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

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Magali Larger

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Soit un médicament M présenté sous deux formes pharmaceutiques (A) et (B).

(A) est administré à la dose de 350 mg. L'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C(t) = 6e^{-0.25t}$$

6 en mg/L et 0.25 en h⁻¹

(B) est administré à la dose de 500mg. L'équation qui traduit les variations de la concentration en fonction du temps est de la forme :

$$C(t) = -5.2e^{-1.5t} + 5e^{-0.26t} \quad 5.2 \text{ et } 5 \text{ en mg/L ; } 1.5 \text{ et } 0.26 \text{ en h}^{-1}.$$

Question 1 : Quelle est la voie d'administration de la forme (A) ? A combien de compartiment cette cinétique correspond-elle ? Justifier votre réponse.

Question 2 : Quelle est la voie d'administration de la forme (B) ? A combien de compartiment cette cinétique correspond-elle ? Justifier votre réponse.

Question 3 : Calculer la demi-vie d'élimination du médicament M pour les 2 formes pharmaceutiques (A) et (B).

Question 4 : Calculer la biodisponibilité du médicament M.

Question 5 : Si l'on souhaitait administrer le médicament M par perfusion, quelle serait la vitesse de perfusion pour obtenir une concentration à l'équilibre de 7 mg/L ?

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 2024/ 2025

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 comporte 6 pages numérotées de 1 à 6

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicules numérotés de 1 à 5

Correcteur : Yohann Jourdy

UELC Préparation à l'internat 2
Responsable de l'UE : Magali LARGER

Monsieur P, 68 ans, est hospitalisé en service d'orthopédie pour la prise en charge chirurgicale en urgence d'une fracture du tibia gauche suite à une chute dans les escaliers. Son traitement habituel comprend de l'acenocoumarol (4 mg par jour) pour la prise en charge d'une fibrillation auriculaire.

Son bilan à l'entrée dans le service est le suivant

Sg Leucocytes : 9,5 G/L

Sg Hématies : 5,14 T/L

Sg Hémoglobine : 150 g/L

Sg Hématocrite : 46 %

Sg Plaquettes 250 G/L

Suite à l'opération, l'acenocoumarol est arrêté et un relais par Calciparine à dose curative (10000 UI trois fois par jour par voie sous cutanée) est mis en place pour une durée de 3 semaines.

Question 1 : Quelle est la classe thérapeutique et le mécanisme d'action de l'acenocoumarol ?
Quelles en sont les modalités de surveillance biologique ?

Question 2 : Quelle est la classe thérapeutique et le mécanisme d'action de la Calciparine ?
Quelles en sont les modalités de surveillance biologique ?

Monsieur P est transféré en centre de rééducation 10 jours après son opération. Aucun autre traitement n'a été instauré sauf des antidouleurs les 2 premiers jours après l'intervention. Lors de l'examen d'entrée, des signes d'ischémies des membres inférieurs sont mis en évidence. Des thromboses au niveau des deux membres inférieurs sont diagnostiquées. En contrôlant les bilans biologiques, le médecin remarque la présence d'une thrombopénie à 50 G/L qui est apparue il y a 3 jours déjà.

Question 3 : Quel diagnostic doit-être évoqué en premier lieu ? Quels tests biologiques pourraient confirmer votre hypothèse ? Justifier votre réponse.

Question 4 : Décrivez les modalités de prise en charge en urgence de cette pathologie. Donner les deux médicaments ayant l'AMM pour cette pathologie. Préciser pour chacun, la classe médicamenteuse et le mécanisme d'action.

Question 5 : Quelle démarche réglementaire doit-être entreprise par le médecin ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°1 comprend :

- 2 exercices indépendants de Chimie analytique

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Correcteur : L. Jordheim

Les parties A et B sont indépendantes.

Partie A

Une synthèse chimique a permis d'obtenir le composé B dans du cyclohexane. La concentration de ce composé B dans la solution de cyclohexane doit être déterminée. Pour cela, un volume de 5 mL d'échantillon est introduit dans une ampoule à décanter. Puis 8 mL de méthanol sont ajoutés. Après agitation vigoureuse, les 2 phases de solvant sont décantées. La phase méthanolique est récupérée, puis 20 μ L de cette phase sont injectés dans un système CLHP-UV.

Les résultats issus du chromatogramme sont :

Temps de rétention composé B (min)	Surface du pic du composé B (unité arbitraire)
2,53	4 000

Parallèlement, des solutions de concentrations connues en composé B ont été injectées dans le système CLHP-UV. Les résultats obtenus sont :

Concentration en composé B (mg/L)	Temps de rétention composé B (min)	Surface du pic du composé B (unité arbitraire)
5	2,51	500
15	2,51	1 496
30	2,52	3 003
60	2,53	5 992
80	2,53	8 010
100	2,54	10 045

Données : coefficient de partage (méthanol/cyclohexane) du composé B = 1,75

QUESTION 1. Calculer le rendement d'extraction du composé B.

QUESTION 2. Déterminer la concentration en composé B dans l'extrait.

QUESTION 3. Déterminer la concentration en composé B dans le cyclohexane.

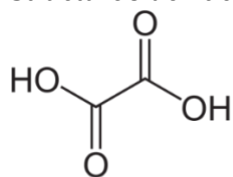
Partie B

On prépare une solution en mélangeant 35 mg d'oxalate dipotassique, $K_2C_2O_4$, avec 5 mL de HCl à 0,01 mol/L dans une fiole jaugée de 100 mL qui est ensuite remplie jusqu'au trait de jauge avec de l'eau déionisée.

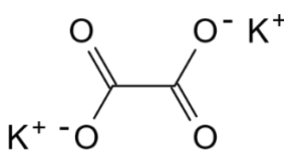
Données :

- Masse molaire de $K_2C_2O_4$: 166,22 g/mol
- Masse molaire de l'acide oxalique ($C_2H_2O_4$) : 90,03 g/mol
- $pK_a(C_2H_2O_4/C_2HO_4^-)$: 1,2
- $pK_a(C_2HO_4^-/C_2O_4^{2-})$: 4,3

Structures de l'acide oxalique et de l'oxalate dipotassique :



Acide oxalique



Oxalate dipotassique

QUESTION 4. Calculer le pH et la molarité de cette solution.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Correcteur : A. Fourier

L'enzyme E intervient dans la réaction enzymatique suivante : $S \rightarrow P$

Le produit P formé par cette réaction enzymatique est mesurable par spectrophotométrie dans le visible (450 nm).

Le coefficient d'extinction molaire du composé P à 450 nm est de $2500 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ et la longueur de la cuve de mesure est de 1 cm.

Lors de la réalisation d'un premier essai, avec une concentration en substrat à 1 mmol/L, vous trouvez ces différentes absorbances :

Essai 1 – Concentration substrat = 1 mmol/L	
Temps	Absorbance
1	0.235
2	0.470
5	1.175
10	1.752

Un deuxième essai est réalisé en modifiant la concentration en substrat (5 mmol/L). Vous trouvez alors ces nouvelles absorbances :

Essai 2 – Concentration substrat = 5 mmol/L	
Temps	Absorbance
1	0.425
2	0.850
5	2.125
10	2.565

Question 1. Concernant l'essai 1, quelle est la concentration en produit formé au bout de 5 min ?

Question 2. Concernant l'essai 1, quelle est la valeur de la vitesse initiale V_0 et pendant combien de temps celle-ci est-elle maintenue expérimentalement ?

Question 3. Concernant l'essai 2, quelle est la valeur de la vitesse initiale V_0 et pendant combien de temps celle-ci est-elle maintenue expérimentalement ?

Question 4. A partir des résultats obtenus dans les deux essais, déterminer les valeurs de K_m et de V_{max} pour ce couple enzyme-substrat. Justifier.

Question 5. Dans l'hypothèse où l'on ajoute un inhibiteur non compétitif à cette expérience, quelles seraient les variations obtenues sur le K_m et la V_{max} du couple enzyme-substrat ? Justifier.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 3

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

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 4 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

Correcteur : M. Bolon-Larger

Un médicament M est administré en bolus intraveineux à la dose de 1 mg/kg à un individu de 80 kg. On suppose que l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps correspond à un modèle monocompartimental. Une heure après l'administration, la concentration plasmatique retrouvée est de 140 ng/mL. Six heures après l'administration, la concentration plasmatique retrouvée est de 128 ng/mL.

Question 1. Écrire l'équation de la courbe concentration en fonction du temps.

Question 2. Calculer la clairance totale.

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

Question 4. La clairance rénale est de 2 L/h et le débit hépatique du patient est de 72 L/h.

4.1. Calculer le coefficient d'extraction hépatique.

4.2. Quelles sont les conséquences d'une modification du débit sanguin hépatique sur la clairance d'élimination du médicament ?

4.3. Quelles sont les conséquences d'une augmentation de la liaison aux protéines plasmatiques sur la clairance et le volume de distribution du médicament.

Question 5. Le médicament M est administré par voie orale à la dose de 160 mg. Écrire l'équation de la courbe, sachant que la demi-vie correspondant à la phase d'absorption est de 5.02h, que la biodisponibilité est de 42% et que le terme correspondant à l'élimination est le même que celui de la forme intraveineuse.

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de **UELC3 Internat**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC3 Internat

DFASP1

Année 2024/2025

Semestre automne
Session de rattrapage

FASCICULE n° 4

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules.

Ce fascicule n°4 comprend :

- 20 QCM

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 fascicules numérotés de 1 à 4.

UELC3 Préparation à l'internat
Enseignant responsable : G. Descours

QCM 1. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
Deux noyaux atomiques sont dits isotopes lorsqu'ils ont :

- A. Le même numéro atomique (Z)
- B. Un nombre de masse (A) différent
- C. Un nombre de protons différent
- D. Le même nombre de neutrons
- E. Le même nombre d'électrons

QCM 2. Parmi les rayonnements ci-dessous, quel(s) est(sont) celui(ceux) qui est(sont) utilisé(s) pour des applications thérapeutiques ?

- A. Gamma
- B. X
- C. Alpha
- D. Bêta +
- E. Bêta -

QCM 3. Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ? La période radioactive d'un radioélément dont l'activité a diminué d'un facteur 16 en 10 jours est de :

- A. 60 heures
- B. 5 jours
- C. 24 heures
- D. 4 jours
- E. 48 heures

QCM 4. Concernant la radioprotection, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'unité internationale de la dose équivalente est le Sievert (Sv).
- B. Les rayonnements gamma représentent un risque d'irradiation interne.
- C. L'unité internationale d'activité est le becquerel (Bq).
- D. L'unité internationale de la dose efficace est le Sievert (Sv).
- E. L'unité internationale de la dose absorbée est le Sievert (Sv).

QCM 5. Parmi les affirmations suivantes concernant la nutrition artificielle, préciser la (les) affirmation(s) exacte(s).

- A. La nutrition parentérale requiert une voie centrale pour des mélanges d'osmolarité supérieure à 1000 mosmol/L.
- B. La nutrition parentérale est possible chez la femme enceinte.
- C. Le recours conjoint à la nutrition entérale et à la nutrition parentérale n'est pas possible.
- D. La pose d'une voie centrale pour nutrition parentérale se fait sous contrôle radiologique.
- E. Les mélanges de nutrition parentérale doivent être stériles.

QCM 6. Quel pathogène classiquement surveillé par des contrôles microbiologiques des eaux sanitaires est responsable de surinfections cutanées chez les grands brûlés ?

- A. *Staphylococcus epidermidis*
- B. *Legionella pneumophila*
- C. *Escherichia coli*
- D. *Pseudomonas aeruginosa*
- E. *Clostridium* spp

QCM 7. Quel est le principal pathogène responsable d'endocardites infectieuses en 2025 ?

- A. Staphylocoques *aureus*
- B. *Staphylococcus non aureus*
- C. Streptocoques viridans (oral)
- D. *Streptococcus pneumoniae*
- E. Enterocoques

QCM 8. Concernant le sepsis, quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Il est défini à l'aide du score SOFA.
- B. Il est défini à l'aide de critères biologiques.
- C. Il est associé à une(des) dysfonction(s) d'organe.
- D. Il est lié à une réponse immunitaire excessive et extensive.
- E. On parle de choc septique lorsqu'une défaillance du système nerveux central apparaît.

QCM 9. Quel(s) est(sont) la(les) antibiotiques actifs sur *Legionella* ?

- A. Levofloxacin
- B. Ciprofloxacine
- C. Daptomycine
- D. Spiramycine
- E. Vancomycine

QCM 10. Quelle(s) est(sont) la(les) réponse(s) exacte(s) à propos de *Pseudomonas aeruginosa* ?

- A. C'est un bacille à Gram négatif immobile.
- B. Il existe un portage sain possible chez l'Homme au sein du microbiote digestif.
- C. Il est naturellement résistant au ceftazidime.
- D. Il est responsable de pneumopathies nosocomiales.
- E. Il est responsable d'otites externes.

QCM 11. Quelle(s) est(sont) la(les) antibiotique(s) recommandé(s) *per os* dans la prévention des endocardites infectieuses pour des patients à haut risque ?

- A. Pénicilline G
- B. Amoxicilline
- C. Cotrimoxazole
- D. Clarithromycine
- E. Doxycycline

QCM 12 et 13. Cas clinique n°1.

Madame R., 68 ans, consulte son médecin généraliste. Elle présente un syndrome polyuro-polydipsique, une asthénie, une constipation chronique. Son médecin constate en relisant son dossier qu'elle a fait plusieurs épisodes de lithiases rénales lors des dernières années.

Des examens biologiques sont effectués :

PI Sodium	141	mmol/L	(135-145)
PI Potassium	4.2	mmol/L	(3.5-4.5)
PI Chlorures	100	mmol/L	(95-105)
PI Bicarbonates	25	mmol/L	(23-27)

PI Urée	3.9	mmol/L	(2.5 – 7.5)
PI Créatinine	61	μmol/L	(45-105)
DFG CKD-EPI	>90	mL/min/1,73 m ²	(>90)
Se Protéines	69	g/L	(65-80)
PI Calcium	2.89	mmol/L	(2.2 – 2.6)
PI Phosphate	0.68	mmol/L	(0.8 – 1.4)
PI Glucose	4.8	mmol/L	(3.9 – 5.5)

dU Calcium	11	mmol	(2.5 – 8)
------------	----	------	-----------

Devant ces premiers résultats, le médecin prescrit les examens suivants :

PI-PTH	82	ng/L	(8-38)
Se 25 hydroxy-vitamine D	89	nmol/L	(valeurs souhaitables >75)

QCM 12. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Les signes cliniques sont principalement reliés à l'hypophosphorémie.
- B. De manière générale, une vraie hypercalcémie est souvent associée à l'insuffisance rénale chronique terminale.
- C. La parathormone (PTH) diminue la réabsorption tubulaire des ions phosphates.
- D. La 25 hydroxy-vitamine D doit être hydroxylée par le rein afin d'obtenir le calcitriol.
- E. Le calcitriol diminue l'absorption intestinale de calcium.

QCM 13. A propos de ce cas et du métabolisme phosphocalcique, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. L'association hypercalcémie, hypercalciurie et hypophosphorémie oriente vers 2 étiologies d'hypercalcémie : surdosage en vitamine D ou augmentation de la synthèse de calcitriol.
- B. Le résultat de PTH est en faveur d'un cancer sécrétant un peptide PTHrp.
- C. Le résultat de 25 hydroxy-vitamine D est en faveur d'un surdosage en vitamine D.
- D. L'ensemble des résultats est en faveur d'une hyperparathyroïdie primaire.
- E. Le traitement de la pathologie suspectée ici sera en général réalisé par la prescription de médicament diminuant la calcémie.

QCM 14 et 15. Cas clinique n°2.

Monsieur G., 73 ans est suivi pour une insuffisance rénale chronique. Ci-dessous, les résultats des dernières analyses biologiques.

PI Sodium	136	mmol/L	(135-145)
PI Potassium	4.5	mmol/L	(3.5-4.5)
PI Chlorures	96	mmol/L	(95-105)
PI Bicarbonates	24	mmol/L	(23-27)
PI Urée	11	mmol/L	(2.5 – 7.5)
PI Créatinine	227	μmol/L	(60-115)
DFG CKD-EPI :	24	ml/min/1,73 m ²	(>90)
Se Protéines	67	g/L	(65-80)
PI Calcium	1.74	mmol/L	(2.2 – 2.6)
PI Phosphate	2.1	mmol/L	(0.8 – 1.4)
PI Glucose	5.1	mmol/L	(3.9 – 5.5)

QCM 14. A propos de ce cas, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Nous observons une vraie hypocalcémie.
- B. L'insuffisance rénale chronique entraîne un défaut de sécrétion de PTH.
- C. L'insuffisance rénale chronique sévère n'a pas de lien avec l'hyperphosphorémie.
- D. Chez ce patient, l'hypocalcémie est liée à un défaut d'hydroxylation rénale de la 25 hydroxyvitamine D.
- E. Une hyperparathyroïdie secondaire peut être retrouvée chez ce patient.

QCM 15. A propos de ce cas, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Une parathyroïdectomie pourra être proposée à ce patient en première intention.
- B. Un traitement par carbonate de calcium CALCIDIA® pourra être proposé à ce patient.
- C. Un traitement par alphacalcidol UN ALFA® pourra être proposé à ce patient.
- D. Un traitement par analogue de la PTH, téraparatide, pourra être proposé à ce patient.
- E. Un apport alimentaire riche en calcium, environ 1200mg/j, sera préconisé à ce patient.

QCM 16 et 17. Cas clinique n°3.

Madame N., 74 ans est suivie pour une ostéoporose diagnostiquée 5 ans plus tôt.

QCM 16. A propos de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Le diagnostic est réalisé par des examens biologiques.
- B. La baisse des œstrogènes après la ménopause en est un facteur favorisant.
- C. L'ostéoporose est associée à un risque plus élevé de fractures.
- D. L'hyperparathyroïdie et l'hyperthyroïdie peuvent être responsables d'ostéoporoses secondaires.
- E. L'outil informatique FRAX® permet d'évaluer le risque de fractures dans certains cas.

QCM 17. A propos de l'ostéoporose, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Un T-score inférieur à -2,5 est un critère suffisant pour instaurer un traitement médicamenteux spécifique.
- B. Le risédronate est indiqué en cas d'antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, quel que soit le T-score.
- C. L'alendronate est indiqué en cas d'antécédent de fracture du poignet, quel que soit le T-score.
- D. Le risédronate et l'alendronate sont des bisphosphonates.
- E. Un bisphosphonate par voie orale doit être pris à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis.

QCM 18. Concernant la prise en charge de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. L'enrichissement alimentaire est préconisé chez les patients à risque de dénutrition dont les apports sont supérieurs à 2/3 des besoins énergétiques.
- B. La nutrition entérale est recommandée chez les patients de grade nutritionnel 2 en amont des chirurgies d'exérèse de tumeurs pour prévenir la dénutrition et le retard d'accès au traitement.
- C. Les compléments nutritionnels oraux sont recommandés dans les états de dénutrition modérée dans lesquels l'apport énergétique est supérieur à 2/3 des besoins.
- D. La pharmaco-nutrition prescrite chez les patients d'oncologie permet de prévenir la récurrence des cancers en limitant la dénutrition.
- E. Les compléments nutritionnels oraux sont source ou riche en protéines pour permettre le maintien de la masse maigre et réduire les complications en lien avec la dénutrition.

QCM 19. Concernant les situations cliniques de dénutrition ou à risque de dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. Un patient de 65 ans atteint d'un cancer de la prostate ayant un indice de masse corporelle de 32kg/m^2 est considérée comme à risque de dénutrition.
- B. La poly médication est à considérer comme un facteur de risque de dénutrition.
- C. Un patient de 82 ans, avec un IMC à 22.1kg/m^2 , vivant seul, en insuffisance rénale modérée est dénutri.
- D. Un patient de 35 ans ayant un IMC de 23.5kg/m^2 à jeun depuis 15 jours en raison d'une complication métabolique aigue est à risque de syndrome de renutrition inappropriée.
- E. Un patient de 55 ans avec un IMC de 22.2kg/m^2 avec un syndrome néphrotique et une albuminémie effondrée est dénutri.

QCM 20. Concernant le diagnostic et le suivi de la dénutrition, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A. La courte demi-vie de la pré-albumine permet son utilisation comme marqueur biologique pour le diagnostic de la dénutrition en absence d'atteintes d'organes ou d'inflammation.
- B. Le test de levée permet de mesurer la force musculaire est d'apprécier le risque de sarcopénie et de fragilité.
- C. Chez un patient cirrhotique en décompensation ascitique contrôlée, l'albumine ne peut être utilisé comme marqueur biologique de dénutrition.
- D. La déshydratation peut entraîner une augmentation des concentrations en albumine sérique masquant l'existence d'une dénutrition.
- E. Chez un patient inflammatoire, une albuminémie juste en deçà des valeurs usuelles sera évocatrices d'une situation de dénutrition.

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE UELC INTERNAT 4

4^{ème} année
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)

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

JEU DE QUESTIONS A

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule comprend :

- 10 QCM dont celui concernant le jeu de question

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 5 pages numérotées de 1 à 5

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicules

UELC Internat 4

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 l'extraction liquide-liquide, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le solvant d'extraction est un solvant pur et ne peut pas être un mélange de solvants
- B. La quantité d'analyte d'intérêt est plus importante dans le solvant avec la plus forte densité
- C. Le solvant d'extraction peut être de l'eau
- D. L'extraction liquide-liquide à plusieurs étages se fait uniquement sur des solutions contenant un seul composé
- E. Le rendement d'une extraction à plusieurs étages peut être supérieur à 90%

QCM 3 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acide acétique et d'acide chlorhydrique, on utilise la formule pour un acide fort pour calculer le pH
- B. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acide acétique et d'hydroxyde de potassium, on utilise la formule pour une base forte pour calculer le pH
- C. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acide acétique et d'hydroxyde de potassium, on utilise la formule pour un acide faible pour calculer le pH
- D. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acétate de sodium et d'acide acétique, on utilise la formule pour un acide faible pour calculer le pH
- E. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique, le pH est de 7

QCM 4 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

Bob a étudié la liaison du ^3H -diazépam sur des membranes de cellules HEK293T surexprimant les récepteurs GABA de type A (R-GABA_A). Il a obtenu les résultats qui ont abouti ensuite aux valeurs ci-dessous :

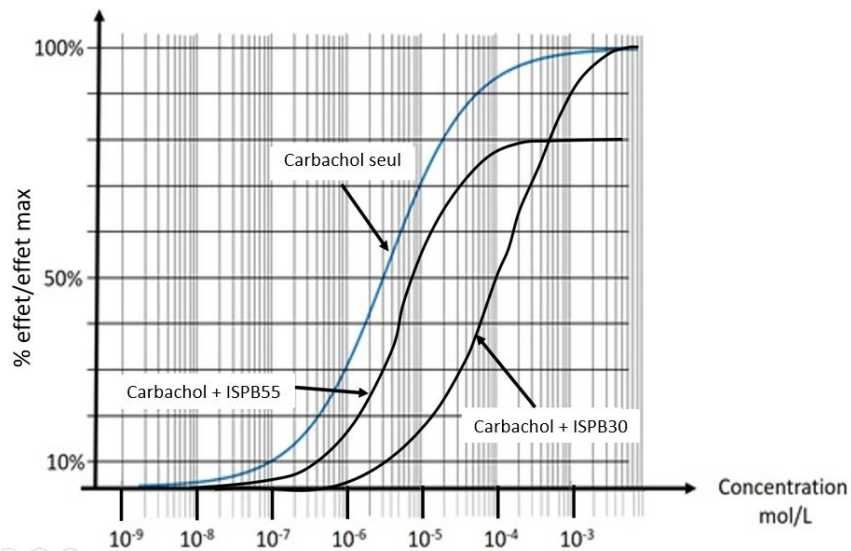
- Coefficient de corrélation (R) = - 0,99
- Pente = -0,0232
- Ordonnée à l'origine = 2,5067

^3H -diazépam [F] (nmol/L)	Liaison spécifique [B] (fmol/mg)
0	0
20	35
40	50
80	72
120	78
250	95
400	96
500	100
700	100

- A. Le ^3H -diazépam se lie deux sites allostériques du R-GABA_A
- B. Le K_D du ^3H -diazépam est obtenu pour $B_{\text{max}}/2$ et vaut 40 nmol/L
- C. Le B_{max} du ^3H -diazépam vaut 100 fmol/mg
- D. L'expérience réalisée est une expérience de saturation
- E. Les résultats de la régression linéaire sont obtenus en étudiant B/F en fonction de F

QCM 5 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

Bob a étudié la contraction de cellules intestinales in-vitro après addition dans le milieu de culture de concentrations croissantes de carbachol seul (un agoniste entier sélectif des récepteurs M3). Bob n'a observé aucune contraction lorsqu'il teste l'ISPB30 ou l'ISPB55 seuls quelle que soit leur concentration. Il a répété l'expérience avec le carbachol en présence de 100 nmol/L de ISPB30 ou de 100 nmol/L de ISPB55. Les résultats sont présentés sur la figure ci-contre :



- A. Le carbachol en présence de l'ISPB30 est un agoniste entier
- B. L'ISPB55 est un agoniste partiel
- C. L'efficacité de l'ISPB55 vaut 80%
- D. La CI_{50} du carbachol seul vaut $3 \cdot 10^{-6}$ mol/L
- E. L'effet le plus puissant est celui obtenu avec le carbachol seul

QCM 6 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Deux isotopes ont le même nombre de neutrons
- B. Deux isotopes ont le même nombre de protons
- C. Deux isotones ont le même nombre de nucléons
- D. Deux isotones ont le même nombre de neutrons
- E. Deux isobares ont le même nombre de nucléons

QCM 7 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

La couche de demi-atténuation (CDA) des rayonnements gamma du ^{99m}Tc dans le plomb est de 0,35 mm.

- A. Le coefficient linéaire d'atténuation du plomb pour ces rayonnements gamma vaut $1,98 \text{ mm}^{-1}$
- B. Le coefficient linéaire d'atténuation du plomb pour ces rayonnements gamma vaut $2,86 \text{ mm}^{-1}$
- C. Un écran de plomb d'une épaisseur de 0,7 mm permettrait d'atténuer de 25% les rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc
- D. Un écran de plomb d'une épaisseur de 0,7 mm permettrait d'atténuer de 50% les rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc
- E. Un écran de plomb d'une épaisseur de 0,7 mm permettrait d'atténuer de 75% les rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc

QCM 8 : Concernant les méningites bactériennes, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Les méningites bactériennes sont généralement à l'origine d'une hypoglycorachie et d'une hyperprotéinorachie
- B. *N. meningitidis* est un coque à Gram négatif
- C. Il est possible de doser la PCT dans le LCR afin de distinguer une méningite bactérienne d'une méningite virale
- D. Au cours d'une méningite, une CIVD peut survenir, se traduisant par une activation massive de la coagulation
- E. Il existe un vaccin contre le méningocoque du groupe B

QCM 9 : 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 10 : Parmi les propositions suivantes, 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

ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

FASCICULE DE QCM EPREUVE DE UELC INTERNAT 4

4^{ème} année
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)

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

JEU DE QUESTIONS B

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule comprend :

- 10 QCM dont celui concernant le jeu de question

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 5 pages numérotées de 1 à 5

J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicules

UELC Internat 4

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 : Parmi les propositions suivantes, quels sont les arguments en faveur d'une Insuffisance Rénale Aigue d'origine fonctionnelle :

- A. [Urée]plasmatique/[Créatinine]plasmatique > 100
- B. [Na]urinaire/[K]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 3 : 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 4 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

La couche de demi-atténuation (CDA) des rayonnements gamma du ^{99m}Tc dans le plomb est de 0,35 mm.

- A. Le coefficient linéaire d'atténuation du plomb pour ces rayonnements gamma vaut $1,98 \text{ mm}^{-1}$
- B. Le coefficient linéaire d'atténuation du plomb pour ces rayonnements gamma vaut $2,86 \text{ mm}^{-1}$
- C. Un écran de plomb d'une épaisseur de 0,7 mm permettrait d'atténuer de 25% les rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc
- D. Un écran de plomb d'une épaisseur de 0,7 mm permettrait d'atténuer de 50% les rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc
- E. Un écran de plomb d'une épaisseur de 0,7 mm permettrait d'atténuer de 75% les rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc

QCM 5 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Deux isotopes ont le même nombre de neutrons
- B. Deux isotopes ont le même nombre de protons
- C. Deux isotones ont le même nombre de nucléons
- D. Deux isotones ont le même nombre de neutrons
- E. Deux isobares ont le même nombre de nucléons

QCM 6 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acide acétique et d'acide chlorhydrique, on utilise la formule pour un acide fort pour calculer le pH
- B. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acide acétique et d'hydroxyde de potassium, on utilise la formule pour une base forte pour calculer le pH
- C. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acide acétique et d'hydroxyde de potassium, on utilise la formule pour un acide faible pour calculer le pH
- D. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'acétate de sodium et d'acide acétique, on utilise la formule pour un acide faible pour calculer le pH
- E. Après avoir mélangé des quantités équimolaires d'hydroxyde de sodium et d'acide chlorhydrique, le pH est de 7

QCM 7 : Concernant l'extraction liquide-liquide, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Le solvant d'extraction est un solvant pur et ne peut pas être un mélange de solvants
- B. La quantité d'analyte d'intérêt est plus importante dans le solvant avec la plus forte densité
- C. Le solvant d'extraction peut être de l'eau
- D. L'extraction liquide-liquide à plusieurs étages se fait uniquement sur des solutions contenant un seul composé
- E. Le rendement d'une extraction à plusieurs étages peut être supérieur à 90%

QCM 8 : Concernant les méningites bactériennes, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

- A. Les méningites bactériennes sont généralement à l'origine d'une hypoglycorachie et d'une hyperprotéinorachie
- B. *N. meningitidis* est un coque à Gram négatif
- C. Il est possible de doser la PCT dans le LCR afin de distinguer une méningite bactérienne d'une méningite virale
- D. Au cours d'une méningite, une CIVD peut survenir, se traduisant par une activation massive de la coagulation
- E. Il existe un vaccin contre le méningocoque du groupe B

QCM 9 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

Bob a étudié la liaison du ^3H -diazépam sur des membranes de cellules HEK293T surexprimant les récepteurs GABA de type A (R-GABA_A). Il a obtenu les résultats qui ont abouti ensuite aux valeurs ci-dessous :

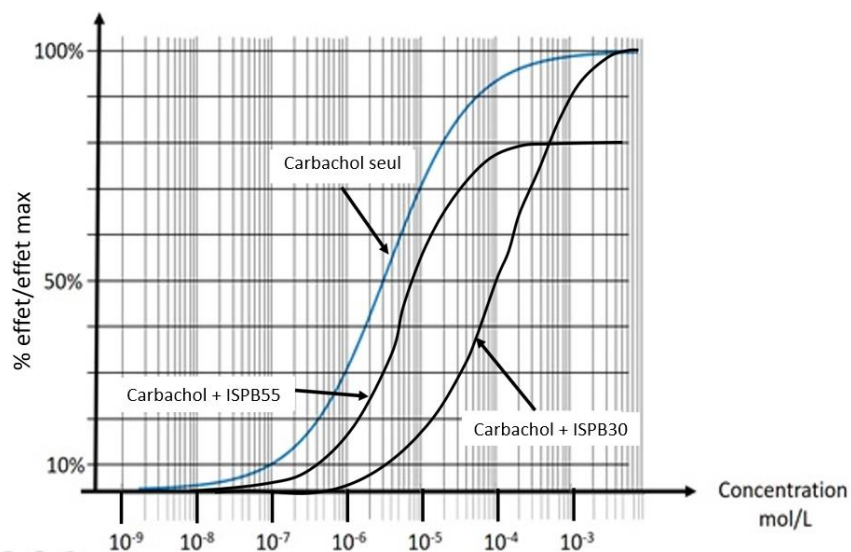
- Coefficient de corrélation (R) = - 0,99
- Pente = -0,0232
- Ordonnée à l'origine = 2,5067

^3H -diazépam [F] (nmol/L)	Liaison spécifique [B] (fmol/mg)
0	0
20	35
40	50
80	72
120	78
250	95
400	96
500	100
700	100

- A. Le ^3H -diazépam se lie deux sites allostériques du R-GABA_A
- B. Le K_D du ^3H -diazépam est obtenu pour $B_{\text{max}}/2$ et vaut 40 nmol/L
- C. Le B_{max} du ^3H -diazépam vaut 100 fmol/mg
- D. L'expérience réalisée est une expérience de saturation
- E. Les résultats de la régression linéaire sont obtenus en étudiant B/F en fonction de F

QCM 10 : Parmi les propositions ci-dessous, indiquez la ou les proposition(s) exacte(s) :

Bob a étudié la contraction de cellules intestinales in-vitro après addition dans le milieu de culture de concentrations croissantes de carbachol seul (un agoniste entier sélectif des récepteurs M_3). Bob n'a observé aucune contraction lorsqu'il teste l'ISPB30 ou l'ISPB55 seuls quelle que soit leur concentration. Il a répété l'expérience avec le carbachol en présence de 100 nmol/L de ISPB30 ou de 100 nmol/L de ISPB55. Les résultats sont présentés sur la figure ci-contre :



- A. Le carbachol en présence de l'ISPB30 est un agoniste entier
- B. L'ISPB55 est un agoniste partiel
- C. L'efficacité de l'ISPB55 vaut 80%
- D. La Cl_{50} du carbachol seul vaut 3.10^{-6}mol/L
- E. L'effet le plus puissant est celui obtenu avec le carbachol seul

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Internat 4*

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice avec 5 questions

Note

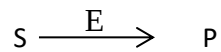
Calculatrice : autorisée

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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.

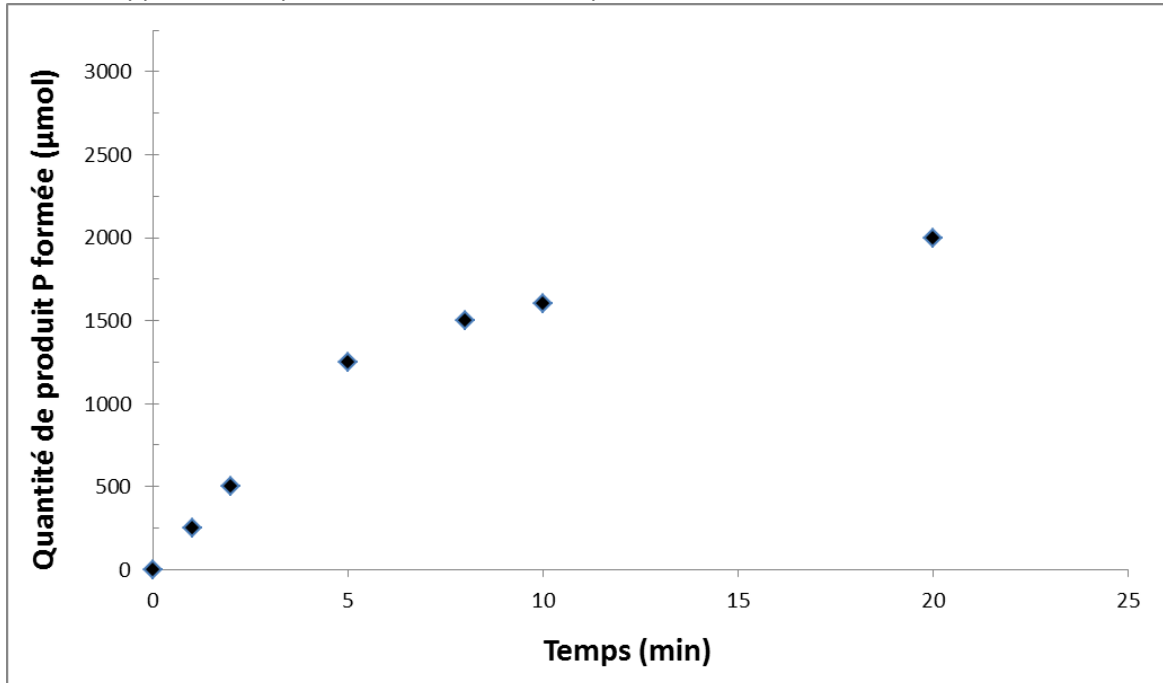
Correcteur : A Fourier

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 405 nm. Dans 1 mL de milieu réactionnel, on a introduit 5 mmol de substrat S et 10 nmol de l'enzyme E. Le K_m de l'enzyme E pour son substrat S est de 1 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 de la réaction en $\mu\text{mol}/\text{min}$? Déterminer la concentration catalytique de l'enzyme dans ces conditions en nanokatal/L.

Question 3 : Dans les conditions expérimentales, peut-on considérer que la vitesse initiale observée correspond à la vitesse maximale de l'enzyme ? Justifier.

Question 4 : Déterminer la valeur de la vitesse maximale en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mL}$ de l'enzyme dans les conditions expérimentales définies.

Question 5 : Quelle serait la vitesse initiale mesurée pour $S = 1 \text{ mol/L}$? Justifier

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Internat 4*

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 2 parties avec un total de 3 questions

Note

Calculatrice : 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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.

Correcteur : LP Jordheim

Les deux parties sont indépendantes

PARTIE A

La solution aqueuse S1 contient des concentrations inconnues des analytes K et P. Après dilution de cette solution au 20^{ème}, vous suivez un protocole de dosage spectrophotométrique avec des solutions pures de K et de P. Tous les résultats sont indiqués dans le tableau.

	Absorbance 244 nm	Absorbance 273 nm
Solution S1 diluée	0,756	0,334
Solution pure de K (15 mg/L)	0,873	0,223
Solution pure de P (20 mg/L)	0,257	0,829

Déterminez les concentrations de K et de P dans la solution S1.

PARTIE B

Une solution aqueuse S1 contenant l'analyte D ainsi que d'autres molécules, est soumise à une extraction liquide-liquide à un étage en utilisant 10 mL de cette solution et 15 mL de chloroforme. Le coefficient de partage relatif aux concentrations chloroforme/eau est de 2,3

Question 1 : Calculer le rendement de l'extraction de D

Question 2 : Combien d'étages en extractions multiples faut-il faire pour avoir un rendement supérieur à 95%, en utilisant un volume de 3 mL de chloroforme à chaque étage et en partant toujours de 10 mL de la solution S1 ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Internat 4**

N° de PLACE :

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE *UELC Internat 4*

DFASP1
Année 2024/2025

Semestre de printemps
Session initiale

FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice avec un total de 5 questions

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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.

Correcteur : S Huet

Monsieur V., 61 ans, consulte son médecin traitant. Il présente un bon état général mais une fatigabilité à l'effort depuis quelques mois. L'auscultation révèle une pâleur cutanéomuqueuse et une légère dyspnée. On ne note pas d'antécédent particulier chez ce patient. L'hémogramme réalisé est le suivant :

Sg-Leucocytes : 2,9 G/L

Sg-Erythrocytes : 2,47 T/L

Sg-Hémoglobine : 86 g/L

Sg-Hématocrite : 25.9 %

Sg-Plaquettes : 145 G/L

Sg-Réticulocytes : 22 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 0,51

Polynucléaires éosinophiles : 0,02

Polynucléaires basophiles : 0,0

Lymphocytes : 0,25

Monocytes : 0,22

Sur le frottis, il a été observé des polynucléaires hyposégmentés et hypogranuleux, une anisopoïkilocytose et des hématies à ponctuations basophiles.

Question 1 : Calculer les constantes érythrocytaires et interpréter l'hémogramme.

Question 2 : Quelle étiologie pouvez-vous suspecter en priorité chez ce patient ? Argumentez votre réponse.

Question 3 : Quels sont les examens complémentaires indispensables qui seront effectués pour affirmer le diagnostic ? Décrire les résultats attendus.

Question 4 : Un score pronostique a été calculé pour ce patient, dont la conclusion est « Pathologie de pronostic défavorable ».

Sur quels critères ce score pronostique a-t-il été établi ?

Quelles seront les options thérapeutiques envisagées chez ce patient ?

Question 5 : Quels sont les facteurs de risque pouvant conduire à l'apparition de cette pathologie ?

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pathologies Tropicales**

N°

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC PATHOLOGIES TROPICALES

DFGSP2 / DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 1

DUREE DE L'EPREUVE : 1h (comprenant 2 fascicules)

Ce fascicule n°1 comprend :

- 3 questions rédactionnelles

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 2 fascicules numéroté(s) de 1 à 2

UELC Pathologies Tropicales

Nom du responsable : Anne Doléans-Jordheim
Nom du correcteur : Didier Blaha

Sujet de M. Blaha (30 min) 10 points

Question N°1 : 10 min

Donnez les caractéristiques générales du genre *Cryptococcus*, les sérotypes identifiés à ce jour ainsi que les spécificités de chaque sérotype.

Question n°2 : 10 min

Indiquez le traitement en cas de méningite à *Cryptococcus neoformans* selon le statut VIH du patient

Question n°3. 10 min

La penicilliose : Réservoir, mode de transmission, signes cliniques et signes généraux

NOM et Prénoms :
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pathologies Tropicales**

N°

Réservé au
Secrétariat

EPREUVE DE UELC PATHOLOGIES TROPICALES

DFGSP2 / DFGSP3
Année 2024 / 2025

Semestre printemps
Session de rattrapage

FASCICULE n° 2

DUREE DE L'EPREUVE : 1h (comprenant 2 fascicules)

Ce fascicule n°2 comprend :

- 3 questions rédactionnelles

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 2 fascicules numéroté(s) de 1 à 2

UELC Pathologies Tropicales

Nom du responsable : Anne Doléans-Jordheim
Nom du correcteur : Frédéric Laurent

Sujet de M. Laurent (30 min) 10 points

Question N°1 :

Donner les caractéristiques de l'espèce bactérienne responsable de la tuberculose.

Question N°2 :

Citer (sans les détailler) les principales formes cliniques de tuberculose.

Question N°3 :

Expliquer la physiopathologie et l'évolution clinique de la forme la plus classique de tuberculose maladie chez une personne n'ayant jamais été jusque-là en contact avec le pathogène impliqué.